

Доц. Лилия Пекова-Върбанова

Секция по инфекциозни болести, Медицински факултет, Тракийски университет, Стара Загора

Неясни фебрилни състояния – предизвикателство към съвременната медицина

Резюме

Неясните фебрилни състояния (*Fever of unknown origin – FUO*) не са рядкост в практиката на клинициста. Те са обект на голям интерес поради факта, че е трудно да се определи точната причина за възникването им. Причиняват се най-често от инфекции (30–40%), неоплазми (20–30%), заболявания на съединителната тъкан (10–20%). Смята се, че в 5 до 15% от случаите не може да се установи на какво се дължат, въпреки упоритото търсене.

В този обзор се хвърля светлина върху етиологията на FUO и възможностите за изследване на пациентите с това интересно състояние.

Ключови думи: FUO, етиология, инфекции, неоплазми, диагноза.

Температурата е естествена реакция на организма, насочена към обезвреждане на чужди за неговата среда субстанции като микроби, токсични вещества и др. Тя е протективен отговор към възникнали увреждания от инфекциозен или друг тип агенти. Усилва съпротивителните сили на организма, като препяства неблагоприятното действие на инфекциозния агент. Например повишената температура понижава нивото на желязото в кръвта, а това блокира развитието на някои микроорганизми, или приемът на по-малко количество храна поради безапетитие намалява нивото на кръвната захар, което затормозява размножаването на бактериите. Повишената температура засилва метаболизма, което пък от своя страна повишава консумацията на кислород.¹⁰

Отговорен за нейната регулация е специфичен център, който се намира в хипоталамуса. Нормалната телесна температура, измерена в аксиларната ямка, се движи от 36.4° до 36.9°C с денонощни колебания до 0.6°C. По принцип е по-ниска в 6 часа и се повишава към 16–18 часа. Тя не е еднаква в различните части на тялото – знае се, че ректално измерена тя е с половин градус по-висока от аксиларната. Освен това различни непатогенни фактори могат да я повлияят, например възраст, непосредствен прием на храна, различни хормонални промени. Следенето на температура

Fever of unknown origin – challenge to the modern medicine

Liliya Pekova-Varbanova

Infectious diseases at Medical faculty of Trakia university, Stara Zagora

Abstract

FUO was a condition of great interest, because more often it was difficult to differentiate the right cause leading to it. FUOs are caused by infections (30–40%), neoplasms (20–30%), collagen vascular diseases (10–20%), and numerous miscellaneous diseases (15–20%). FUO was considered that between 5 and 15% of FUO cases defy diagnosis, despite exhaustive studies.

This article provides a review of the etiologies of FUO and a rational approach to investigating a patient with this interesting condition.

Key words: FUO, etiology, infections, neoplasma diseases, diagnosis.

та обичайно включва две измервания: сутрин между 7 и 9 и вечер от 17 до 19 часа. Известни са 4 степени на повишена температура:

- субфебрилна 37.1–38°C;
- умерено-повишена 38.1–39°C;
- висока 39.1–40°C;
- хиперпирексия – над 40°C.¹⁰

Резултатите от измерванията на температурата се нанасят на температурен лист, като по този начин се очертават различни типове температурни криви:

- постоянна – задържа се в продължение на дни на ниво и над 39°C, с денонощни колебания в рамките на 1°C – при крупозна и вирусна пневмония, през втората седмица на петнист и коремен тиф;
- ремитентна – с колебания над 1°C без да достигне нормата – при септични състояния;
- интермитентна – пикове над 39–40°C, с денонощни колебания над 1°C и спадове до нормата – при малария;
- рекурентна – редуване на периоди на висока с такива с нормална температура – при възвратен тиф;
- септика – висока температура с големи денонощни колебания до 4–5° и спадове до и под нормата с обилно изпотяване – при сепсис и туберкулоза;

■ ундуланс – вълнообразно протичаща с постепенно повишаване до 39–40°C, след което постепенно спада, следва афебрилен период и отново повишаване – при бруцелоза, болест на Hodgkin;

■ инверса – сутрешната температура е по-висока от вечерната – при сепсис и туберкулоза;

■ иррегуларис – трескаво състояние с неправилна температура – при грип, дизентерия, ендокардит, ревматизъм и др.;

■ ефемерика – краткотрайно повишаване за 1–2 дни – при кръвопреливане, стомашен кръвоизлив.¹⁹

Още през 1948 г. Paul Weeson установява, че повишената телесна температура не е резултат само от токсичните отделяния на микроорганизмите, а се дължи и на ендогенен продукт, отделен от полиморфонуклеарните левкоцити в хода на микробната инвазия, който модулира фебрилния отговор.

Субстанциите, които причиняват повишаване на температурата, се наричат „пирогени“. Те биват два типа: екзогенни и ендогенни. Екзогенни са тези, които идват от външната за организма среда, като бактериите и техните токсини, докато ендогенните са цитокините, които се произвеждат от неговите собствени клетки в отговор на външни стимули. Нервните клетки в ЦНС също могат да продуцират цитокини. Известно е, че цитокините имат изключително значение като медиатори на острофазовия отговор при инфекцията. IL-1, IL-6, IFN- γ и TNF директно гразнят терморегулаторния център в хипоталамуса така, че се повишава температурата.¹¹

Стимулите за продуциране на цитокини от мононуклеари и други клетки са различни:

- микроорганизмите при навлизането в кръвта;
- токсините, които отделят при размножаването си;
- фагоцитозата в хода на взаимодействието микро-макроорганизъм;
- циркулацията на имунни комплекси Ag/Ab в кръвта;
- продукти от тъканната лезия.

IL-1 се отъждествява като хормон, който от огнището на възпалението се придвижва до ЦНС. Патобиохимично се произвежда фосфолипаза, която предизвиква освобождаване на арахидонова киселина от фосфолипидите в клетъчната мембрана, което пък стимулира продукцията на простагландини и особено на PgE.²⁰

При пациентите по време на прегледа в кабинета на лекаря често става дума за повишена телесна температура. Повечето фебрилни състояния са лесно разрешими въз основа на изявените симптоми. Понякога обикновено изследване, като пълна кръвна картина или урокултура, е достатъчно за диагностичната насока. Вирусните заболявания (особено инфекциите на горните дихателни пътища) често са самоограничаващи се заболявания и обикновено оздравяват в рамките на две седмици.

Когато температурата персистира, следва да се извършат разширени изследвания. Въпреки че някои продължителни температури са проява на тежки заболявания, повечето от тях подлежат на диагностициране и лечение.⁶

За първи път определение на понятието неясно фе-

брилно състояние (fever of unknown origin, FUO) е дадено от Petersdorf and Beeson през 1961 г. Те го дефинират като фебрилно състояние, при което температурата се повишава над 38.3°C с продължителност над 3 седмици, като липсва ясна причина за това, независимо от предприетите изследвания в рамките на период от една седмица за стационарни и три за амбулаторни пациенти.²² Според съвременните критерии този период се променя на 3 дни за случаите на болничен престой и една седмица за амбулаторно проследяване, през която са осъществени три домашни визити и задълбочени и интензивни изследвания.¹¹ FUO се причиняват най-често от инфекции (30–40%), следвани от неопластични заболявания (20–30%), болести на съединителната тъкан (10–20%) и други в 15–20%. По литературни данни в 5 до 15% от случаите въпреки упоритото търсене не се верифицира причината за фебрилитета. Тези квоти търпят промени в зависимост от вида на изследваната популация и от продължителността на FUO.¹⁸

В детската възраст много по-чести са инфекциите в сравнение с по-голямата възраст, където преобладава делът на неопластичните и болестите на съединителната тъкан. FUO, което персистира повече от една година, е малко вероятно да се дължи на инфекция или неоплазма, по-скоро причина за възникването му е болест на съединителната тъкан. Смята се че под 6-годишна възраст най-чести са инфекциите, от 6 до 16 години – възпалителни заболявания на дебелото черво и колагенози, а над 16 години – различни неопластични заболявания.²³ Над 30% от случаите на FUO при пациенти на възраст над 50 години се дължат на заболявания на съединителната тъкан и васкулити.¹³ Гигантоклетъчният полиартериит и полимиалгия реуматика се откриват най-често – в над 50%.¹⁷

Етиологията на FUO включва 4 основни категории:¹¹

1. Класическа
 - 1.1. Инфекции
 - 1.2. Малигнени процеси
 - 1.3. Автоимунни процеси
 - 1.4. Разни
2. Нозокомиална
3. Състояния, свързани с имуноен дефицит
4. HIV-свързана

Пълният списък с причините за FUO включва 165 заболявания.

Заболяванията, които причиняват FUO, се демонстрират без да са налице присъщите за тях кардинални клинични симптоми, например менингит без менинго-радикуларен синдром в 63% или пневмония без кашлица и хрипки в 92%.⁷

Водеца в **класическата категория** причина за FUO са **инфекциите**. Особено внимание заслужават:

■ Бактериални инфекции

Абсцеси – особено когато се касае за липса на локални симптоми, най-често разположени интраабдоминално. Значение имат предшествващи оперативни интервенции, травми, данни за перитонит, дивертикулоза, проведени ендоскопски или гинекологични процедури. *S. aureus* е най-често изолираният микроорганизъм при перинефритен

абсцес, докато *Salmonella* причинява дълбок абсцес на тазовото гъно.

TBC – при имунокомпрометирани пациенти дисеминираната форма може да няма рентгенологично потвърждение. Кожно-алергичната проба с PPD не се позитивира, а посявките дават късен резултат. Значение има Quantiferon TB-gold test. Това касае особено пациенти с AIDS и TBC, причинена от *Mycobacterium avium*. Извънбелогробната туберкулоза по-често протича като FUO, отколкото белогробната.⁴

Инфекции на отделителната система – рядко се асоциират с FUO. Затруднения са възможни при деца, при които е проблем вземането на стерилна урина или когато са в наличност вродени аномалии.

Ендокардит – в наши дни рядко е причина за FUO. Причините са липса на сърдечна шумова находка и отрицателни хемокултури, което се случва в 5–10% при предшествваща антибиотична терапия.

Инфекции на жлъчно-чернодробната система – това са холангит, холецистит или емпием на жлъчния мехур без типични локални прояви с леко раздвигнени или нормални чернодробни показатели. Усложнения от цироза в хода на хепатит (алкохолен, грануломатозен или лупусен) също могат да провокират FUO.¹⁴

Остеомиелит – полезни за диагнозата при „скритите“ случаи са радиоизотопното изследване и ЯМР.

Зооантропоози – от рикетсиозите значение има хроничното протичане на Q-треска, особено с ендокардит. Повечето от разпространените рикетсиози не покриват критериите за FUO.⁵ От хламидийната инфекция се взема под внимание в редки случаи *Lymphogranuloma venereum*. Следва да се упоменат още бруцелозата, Лаймската болест и салмонелозите. Тук на помощ идват серологичните изследвания и епидемиологичните данни за контакти с животни.

■ Вирусни инфекции

Най-често FUO се изясняват при инфекции на дихателните пътища и на гастро-интестиналния тракт. Например HIV с опортюнистични инфекции, разгърнат AIDS.² Тук спадат заболявания, причинени от херпесни вируси CMV, EBV.

■ Гъбичкови инфекции

Имат се предвид микози, причинени от *Candida albicans*, *Massezia furfur*.

■ Паразитози

Тук влизат в съображение *Toxoplasma Gondii*, *Trypanosoma*, *Leishmania*, *Giardia lamblia* и *Amoeba species*.

На второ място в **класическата категория** причини за възникване на FUO са **неоплазмите** – лимфоми от Hodgkin и non Hodgkin тип. Трудности се явяват, когато е проблем да се открие процесът – туморът е локализиран в ретроперитонеалните лимфни възли. В такива случаи анемията може да е единствената лабораторна находка. Левкемии, солидни тумори (бъбречно-клетъчен карцином), аденокарциноми, чернодробни метастази, малигнена хистиоцитоза.

На трето място са **автоимунните процеси и грануломатозните заболявания** – тиреоидит, системен лупус еритематозес, ювенилен ревматоиден артрит, полиартериитис ногоза и др., когато температурата е първата

изолирана изява на заболяването. В групата на грануломатозните заболявания за възникване на FUO значение имат саркоидозата, еритема ногозум, болестта на Крон. Вниманието заслужават грануломатозата на Wegener, гигантоклетъчният артериит и полимиалгия реуматика.¹³

Класическата категория причини се завършва от т.нар. **разни** – тук се отнасят:

■ Лекарствени въздействия: амфетамини, антипсихотични и анестетични средства, кокаин, пеницилин, карбамазепин и др.¹²

■ Периферна белогробна емболия, скрит тромбоза.

■ Болест на Kikuchi – самоограничаващ се лимфаденит с продължителен фебрилитет, конституционални прояви и лабораторни данни за хроничен възпалителен процес; етиологията е неясна.

■ Периодична температура – рекурентна температура, която продължава от няколко дни до няколко седмици, сепарирани от епизоди с различна продължителност, в които няма никакви клинично проявени симптоми. Въпреки че подобна температура се провокира най-често от рекурентни инфекции или неопластични заболявания, в случаите, когато тя продължава повече от две години, тези причини се изключват автоматично.^{15, 16} Най-важните състояния, които се асоциират с периодична температура, са PFAPA (periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis), фамилен средиземноморска треска, HIDS (хипер-имуноглобулин D синдром).⁹

■ Фалшива температура – отговорна за около 10% от FUO. Наблюдава се сред млади хора с добри здравна култура и познания. В тези случаи са характерни бързите промени в стойностите на температурата без втрисане и последващо изпотяване, разминаването с пулсовата честота, добрият изглед на пациентите. Чести са данните за психични проблеми и многократни предишни хоспитализации.

Втората категория причини включва **нозокомиалните инфекции**, които се наблюдават 24 часа след хоспитализацията, като при постъпването пациентът няма температура и не е в инкубационния период на някое инфекциозно заболяване. Тук се отнасят тромбоза при пациенти с периферна венозна канюла, инфекция на пикочните пътища при уринарен катетър, пневмония в резултат от апаратна вентилация, постоперативна инфекция и др.^{6,8}

Третата категория включва FUO при **имунен дефицит**, известни още като FUO при неутропенични пациенти. Наблюдават се, когато броят на левкоцитите е под 500/mm³. В повечето случаи температурата се повишава в резултат от опортюнистични инфекции с бактериални агенти. Може да се подозират окултни инфекции, причинени от гъбички, като например хепатолиенална кандидоза и аспергилоза.¹¹

Четвъртата категория се отнася до **HIV-свързаната FUO**. Дефинира се като рекурентна температура за 4-седмичен период при амбулаторни и за 3-дневен при хоспитализирани пациенти с HIV. Въпреки че самата остра HIV-инфекция е в класическата категория причини за възникване на неясно температурно състояние, вирусът прави организма податлив към опортюнистични инфекции, които

също могат да индуцират FUO. Такива са например *Mycobacterium avium* – интрацелуларен комплекс, пневмонията, предизвикана от *Pneumocystis carinii*, различните органични локализации на *Cytomegalovirus*. Неинфекциозните причини за **HIV-свързана** FUO са лимфоми, *Kaposhi sarcoma*, провокация от медикаменти.²

Въпреки че неясните температурни състояния са проява на сериозни заболявания, повечето от тях могат да бъдат диагностицирани и лекувани.

С непрекъснатото развитие на медицината постиженията в диагностиката подпомагат изясняването на FUO. Със серологичните тестове е възможно да се определят HIV и другите ревматоидни заболявания (като например системен лупус, ювенилен ревматоиден артрит и ревматоиден артрит) като причини за неясна температура. Съвременната образна диагностика (ултразвукова, КТ, ЯМР) открива рано наличието на абсцеси и солидни тумори.

Пациентите с FUO, при които въпреки старанието диагнозата остава неизвестна, обикновено имат добра прогноза и оздравяват в 83%, особено когато температурата не се съпровожда с голяма телесна загуба или други белези на сериозно подлежащо заболяване. При 4% от тях до една година се наблюдава летален изход.⁸

При случай на FUO следва да се обърне особено внимание на:

- подробно снетата анамнеза;
- обективния статус в детайли;
- рутинните лабораторни изследвания;
- специфичните диагностични тестове като серологични изследвания, идентифициране на вируса върху съответни среди, PCR методика, КТ, ЯМР.

Много е важно да се получат сведения за пътуване в екзотични региони, където се срещат ТВС и малария, както и за наличие на домашни любимци, прием на медикаменти, трансфузии на биопродукти, хирургични интервенции. Събират се данни за наличие на фамилна средиземноморска треска.

Много е важно да се получат сведения за пътуване в екзотични региони, където се срещат ТВС и малария, както и за наличие на домашни любимци, прием на медикаменти, трансфузии на биопродукти, хирургични интервенции. Събират се данни за наличие на фамилна средиземноморска треска.

Първата стъпка включва надлежно документирание на фебрилното състояние и да се определи неговия характер. Температурата се мери повече от един път в денонощието с изправен термометър в присъствието на медицинско лице. Важни са данните за началото, размерът и продължителността на температурата.³

При изследването на обективния статус се обръща специално внимание на очи, кожа, лимфни възли, галак, сърце, корем и гениталии. Трудно достъпни за изследване локуси са кости, зъби, синуси, яйчници, ретроперитонеум. При стационарни пациенти е необходим повече от един преглед в денонощието. Търсят се обриви, повишена чувствителност при палпация на корем, промени в очния статус при фундоскопия, белези на неврологичен дефицит. Определя се връзката температура/пулс. Обикновено при повишена температура

за всеки градус над нормата пулсът се участва с 10 удара в минута. Релативната брадикардия е много полезна при диагностицирането на коремни тиф, Q-треска, пситакоза, лимфоми, лекарствена треска.

Типът на температурната крива не е от съществено значение, т. к. по принцип специфичните температурни криви не са строго обвързани със специфични заболявания.¹⁶ Изключение правят *malaria tertiana* и *quartana*. Тези форми на малария обаче рядко попадат в графата FUO, защото обикновено се диагностицират преди да изтекат 3 седмици. Други заболявания, като бруцелоза, борелиоза, болест на Hodgkin, имат рекурентни прояви на температура.

Важно е да се определи дали пациентът е остро или хронично болен (особено когато липсва диагноза). По този начин може да се избегне разширяването на време, труд и средства. Повечето от случаите на температура при иначе здрави хора се самоограничават, а много от възможните вирусни причинители са трудни за доказване.

Лекарствената треска е диагноза, която се поставя по метода на изключването чрез спиране на медикамента, за който се предполага, че е причина за повишената температура.

Алгоритъмът за диагностицирането на FUO включва: ПМК (пълна кръвна картина); СУЕ; чернодробна биохимия; PPD-тест; КТ; изследване за HIV; CMV; EBV; антистрептолизинов титър; ANA; трансторакална ехокардиография; транссезофагеална ехокардиография; ЯМР).²¹

Лечение

Специфичните причини се лекуват с антибиотични и химиотерапевтични средства, особено когато се касае за тежко протичаща инфекция. Има противоречиви мнения по въпроса дали възрастността следва да се лекува повишената температура, т. к. се знае, че тя повишава съпротивителните сили на макроорганизма.

Медикаментите, които инхибират мозъчната циклооксигеназа, ефективно редуцират температурата. Такива са Acetaminophen и Ibuprofen. Препарати като Acetysal и Naproxen също са ефективни антипиретици. Влажни обвивания и лег на магистралните съдове при температура $\geq 41^{\circ}\text{C}$ могат да подпомогнат останалите терапевтични мерки.

Напоследък определението за FUO е променено във връзка с новите методи за изследване и критерии за хоспитализация и звучи по следния начин: температура над 38.3°C с продължителност над 3 седмици при невъзможност за идентифициране на диагнозата в рамките на 3 дни за хоспитализирани, 1 седмица за амбулаторни пациенти при извършване на пълната гама от възможни изследвания. В заключение, при наличие на фебрилно състояние, което покрива критериите за FUO, следва да се мисли за инфекция, малигнено, аутоимунно заболяване или лекарствена реакция.

Литература

1. Aduan RP, Fauci AS, Dale DC, Wolff SM. Prolonged fever of unknown origin (FUO): a prospective study of 347 patients. *Clin Res* 1978; 26:558.
2. Armstrong WS, Katz JT, Kazanjian PH. Human immunodeficiency virus-associated fever of unknown origin: a study of 70 patients in the United States and review. *Clin Infect Dis* 1999; 28:341–5.
3. Arnow PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin. *Lancet* 1997; 350:575–80.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.