

НЕЯСНО ФЕБРИЛНО СЪСТОЯНИЕ: КЛИНИЧНИ И ЛАБОРАТОРНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Магдалена Баймакова

Клиника по инфекциозни болести, ВМА-София

FEVER OF UNKNOWN ORIGIN: CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS

Magdalena Baymakova

Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy - Sofia

РЕЗЮМЕ

Неясното фебрилно състояние (НФС) е интересен медицински проблем. Причина за НФС могат да бъдат над 200 различни заболявания. Това изисква от лекаря да притежава много добри диагностични познания. Целта на настоящия обзор е да се разгледат някои клинични и лабораторни характеристики при НФС.

Ключови думи: неясно фебрилно състояние, инфекциозни болести, диагностика

ABSTRACT

Fever of unknown origin (FUO) is an interesting medical problem. The causes of FUO are more than 200 diseases. Good skills are required of the physicians in the field of diagnostic follow up. The aim of the present review was to analyze some clinical and laboratory characteristics in case of FUO.

Keywords: fever of unknown origin, infectious diseases, diagnostics

ВЪВЕДЕНИЕ

През 1961 г. американските учени *Robert G. Petersdorf* и *Paul B. Beeson* първи дават конкретно определение за неясното фебрилно състояние (НФС) (50). На базата на проведено проспективно проучване върху 100 човека те дефинират НФС по следния начин (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.

Това е основополагащото и най-масово използвано определение за НФС от цялата международна научна общност. Това положение се запазва до 1991 г., когато други двама американски учени *David T. Durack* и *Alan C. Street* модифицират критериите за НФС на *Petersdorf* и *Beeson*

(35). Промяната е наложена от развитието на медицинските техники за диагностика, оскъпяване на по-дългия болничен престой, увеличаване брой имунокомпрометирани лица и други причини. *Durack* и *Street* задават следните критерии за НФС (35):

- 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.

През последните години все по-усилено се налага едно ново определение за НФС, предложено от *Chantal P. Bleeker-Rovers* (24, 25). Нейното определение за НФС изглежда по следния начин (24, 25):

- Температура, по-висока от 38.3°C (101°F) в най-малко две измервания.
- Продължителност на фебрилния синдром повече от три седмици.

- Изключват се имунокомпрометирани лица: (а) неутропения (левкоцитен брой $<1.0 \times 10^9/l$ и/или гранулоцитен брой $<0.5 \times 10^9/l$) за период най-малко една седмица на фона на три месеца персистиращ фебрилитет; (б) известен HIV статус; (в) известна хипогамаглобулинемия (IgG $<50\%$ от референтната стойност); (г) употреба на 10 mg преднизолон или негова еквивалентна доза най-малко две седмици в предходните три месеца.
- Необходимите задължителни лабораторни изследвания след обстойна анамнеза и физикален статус са: скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ) и С-реактивен протеин (CRP), тромбоцитен брой, левкоцитен брой с диференциално броене, хемоглобин, електролити, креатинин, общ протеин, алкална фосфатаза (AP), аланин аминотрансфераза (ALT), аспартат аминотрансфераза (AST), лактат дехидрогеназа (LDH), креатин фосфокиназа (CPK), феритин, антинуклеарни антитела (ANA), ревматоиден фактор (RF), протеинова електрофореза (кръв и урина), общо изследване на урина, хемокултури (трикратно), урокултура, рентгенография на бял дроб, абдоминална ехография, проба Манту.

Към днешна дата при изследване на проблема НФС учените от цял свят се базират на едно от трите определения за фебрилитет с неизвестен произход, а именно: (а) определение на *Petersdorf* и *Beeson*, (б) определение на *Durack* и *Street* и (в) определение на *Chantal P. Bleeker-Rovers*. В момента това са трите единствени дефиниции за НФС, получили международно научно признание и одобрение.

До 2012 г. в България е работено сравнително малко по неясните фебрилни състояния. По темата има публикувана една монография от д-р Л. Константинова (15) и четири научни обзора от проф. И. Диков (14), проф. Й. Мелер и сътр. (16), проф. Х. Цеков (18) и доц. Л. Пекова-Върбанова (17). Дотогава няма провеждани системни проучвания за НФС (както ретроспективни, така и проспективни). След 2012 г. научен колектив от ВМА-София с водещ изследовател д-р М. Баймакова се заема с подробното изучаване на неясни фебрилни състояния при български пациенти. В резултат на това към момента този научен екип е реализирал първите за страната ретроспективно и проспективно проучвания на НФС при български пациенти (1,11,12,21,23). В тази връзка д-р М. Баймакова, д.м., и сътрудници имат повече

от 15 научни публикации по темата в български и чужди научни списания (1-12, 21-23). Има още един български научен колектив, който работи усилено по неясните фебрилни състояния: този на д-р А. Демирев и проф. д-р И. Костадинова от УМБАЛ „Сити Клиник“ - София (13). От 3 април 2015 г. д-р А. Демирев разработва дисертационен труд на тема: „Ролята на позитронно емисионната томография / компютърна томография (ПЕТ/КТ) с флуор дезокси глюкоза (ФДГ) при инфекциозни и възпалителни процеси“.

След краткото въведение можем да кажем, че целта на настоящия обзор е да се разгледат някои от основните клинични и лабораторни специфики при диагностиката на НФС.

АНАМНЕЗА

Основното правило в медицината „*Който добре разпитва, той добре диагностицира.*“ в пълна сила важи за подхода при пациент с НФС (58). Целесъобразно е подробно да се охарактеризира фебрилитетът (какви стойности, за каква продължителност, каква е динамиката във времето, има ли втрисане, обилно изпотяване, как се понася температурата от пациента и др.) (24, 49, 58). Анамнезата се допълва с информация за други симптоми и синдроми, съпътстващи температурното състояние (53-55). Необходимо е да се изясни дали е имало предхождащи подобни фебрилни синдроми в миналото (15,17). При съмнение за ревматологично заболяване е уместно да се търсят оплаквания като главоболие, нарушения в съзнанието, очна симптоматика, болки в гърба, гърлото, коремната кухина, улцерации в устната кухина, миалгии, артралгии, оток на ставите, сърдечен шум (31,32). Трябва да се изясни дали има осъществени пътувания в страната или в чужбина (52,58). Ако има такава анамнеза, пациентът се разпитва подробно къде точно е пътувал и къде е отседнал, каква е продължителността на престоя и колко дни след това се проявяват клиничните симптоми (24,49,58). Не е достатъчно само да се спомене държавата, където е било пребиваването, но също така кое е точното населено място, къде другаде е осъществил визита, имал ли е контакт с местното население, какъв вид транспорт е използван и т.н. (31,32). Лекарят е удачно да се осведоми за характерните заболявания за района, където е пребивавал пациентът, да се изясни дали са проведени предварителни имунизации и противомаларийна профилактика (24,49,58). От епидемиологичната анамнеза е важен контактът с домашни любимци или други животни (членестоноги, на-

секоми и др.), осъществени ли са ухапвания или друг вид наранявания от тях (57). От съществена важност са хранителните навици, консумацията на сурово месо и непастеризирани млечни продукти, експозицията до водни повърхности и водоизточници, токсични субстанции и химикали (1,14,58). Други значими елементи от снемането на анамнестичните данни са (27,42,58): (а) дали са осъществени рискови сексуални контакти, употреба на упойващи вещества, наркотични средства; (б) има ли контакт с хора с нарушен здравословен статус, заразно болни или такива с подобни на неговите оплаквания; (в) какъв е социалният статус на пациента, професионалната заетост, какви са особеностите на работната среда и на какви вредни фактори е изложен там; (г) да се разпита пациентът за минали и придружаващи заболявания като лимфом, ревматична треска, абдоминални нарушения, мозъчни инциденти и други.

Фамилната анамнеза е уместно да бъде в детайли проследена за подобни заболявания в рода и да се прецени вероятността за генетична унаследеност на фебрилитета (напр. Фамилна средиземноморска треска) (58). И не на последно място е необходимо да се изясни целият списък на употребявани медикаменти (лекарства без рецепта, медикаменти на растителна основа, антибиотици, антиаритмични и антиконвулсивни средства), които могат да бъдат причина за НФС (41,58).

ТЕРМОМЕТРИЯ И ТЕМПЕРАТУРНИ КРИВИ

Фебрилната реакция има денонощни колебания, съответстващи на нормалния циркаден ритъм на телесната температура (51). Обективизирането на фебрилно състояние от медицинско лице е изключително необходимо и с първостепенна важност условие, тъй като се съобщават за 35% на фалшива (изкуствена) треска при лица, обследвани за НФС от *National Institutes of Health* на САЩ (32). В миналото е била широко застъпена асоциацията между температурната крива и предполагаемото заболяване. Това се е базирало на известни факти за някои инфекциозни и неинфекциозни заболявания, които протичат с твърде характерни температурни криви. Такъв е примерът с „*Pel-Ebstein*” температурата, която се среща при болестта на Ходжкин, периодиката на фебрилните пристъпи при малария и др. Друга важна особеност е наличието на втрисане и студени тръпки, асоциирани с фебрилитета (49, 51). Наличието на релативна брадикардия се асоции-

ра със заболявания като коремен тиф, легионелоза, пситакоза, лептоспироза, лекарствено индуцирана треска, бруцелоза, субакутен некротизиращ лимфаденит, неоплазма и изкуствена пирексия (19). В последните години все по-малко се разчита на температурните криви като средство за търсене на заболяването. Това до голяма степен е обяснимо с факта, че съвременните образни и инвазивни изследвания дават много по-точна и ясна картина на ситуацията, отколкото индиректни методи като тези с температурните криви. Независимо от всичко това особеностите на фебрилитета трябва да се разглеждат в контекста на целия синдромокомплекс и лабораторната находка.

ФИЗИКАЛЕН ПРЕГЛЕД

При пациент с НФС снемането на пълен физикален статус е от изключителна важност с цел търсене на ключова патологична находка. Много често повторното изследване установява нарушения, които при предходното такова са пропуснати или недооценени.

От огледа на кожата и лигавиците е необходимо да се търсят активно наличието на обривни единици, улцерации и разязвявания (37,39,56). Например при съмнение за HIV инфекция се търсят характерни изменения по езика и орофаринкса (*Hairy Leukoplakia*, кандидозни прояви). Изследването на зъбния статус може да установи дентален проблем, наличие на абсцес, който да бъде причината за фебрилната реакция (41). В областта на лицето и главата се търсят болезнени синуси като проява на синусит, по хода на темпоралните артерии се изследва болезненост, чувствителност и наличие на нодули. Огледът на очите и конюнктивите е задължителен (53). Инекция на конюнктивите се установява при много вирусни инфекции, някои рикетсиозни заболявания и други. Прояви на увеит е целесъобразно да се търсят при съмнение за саркоидоза, а хороидит се наблюдава при хистоплазмоза и токсоплазмоза, както и болест на Still (59). Генерализираната лимфаденомегалия се наблюдава при *Epstein-Barr virus*, *Cytomegalovirus*, *Human Immunodeficiency Virus*, болест на котешкото одраскване, сифилис, денга, хистоплазмоза и други (36,60). Локализираната лимфаденомегалия се наблюдава при токсоплазмоза, при ухапвания от членестоноги, микотични инфекции, вторични стрептококови инфекции и други. От неинфекциозните болести хематологичните неоплазми протичат с лимфаденомегалия, както и болест

на Kikuchi-Fujimoto, болест на Castleman и други разнородни лимфопролиферативни нарушения. Често при физикалния преглед се пропуска огледът на щитовидната жлеза, без да се търси уголемяване, изразено напрежение или болезненост, които могат да съпътстват развитието на един тироидит. Аускултацията на бял дроб и сърце са базисни компоненти, с помощта на които често се поставя диагнозата пневмония, а при наличие на сърдечен шум се търси инфекциозен ендокардит (41,55). При огледа на коремната и ингвиналната област много често се установява наличието или липсата на органна мегалия и илиачна лимфаденомегалия. Спленомегалията се среща сред инфекциозни и неинфекциозни състояния като лимфом, хематологично заболяване, хемолитичен синдром, инфекциозен ендокардит, грануломатозна болест, туберкулоза, саркоидоза, сифилис, кокцидиоидомикоза, малария, лайшманиоза, инфекциозна мононуклеоза, хепатит и други (26,28). Огледът на гениталиите и перианалната област може да установят признаци за полово предавани болести, микотични инфекции, абсцеси, наличие на тестикуларна болка, нодули насочват към Polyarteritis Nodosa, епидидимални нодули се свързват с дисеминирана грануломатоза. При изследването на горни и долни крайници мисълта трябва да е насочена към търсене на флебити, тромбофлебители, венозна тромбоза и биофилми (54). Снемането на подробен неврологичен статус е от значение при търсене на невроинфекция. Освен това нарушения във визуса насочват към темпорален артериит, а установяването на друга огнищна симптоматика може да насочи към пространствозаемащи процеси или температура от централен произход (55).

ЛАБОРАТОРНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

Провеждането на лабораторните изследвания трябва да бъде поетапно, да се селектират, като се уповават на информацията от анамнезата и физикалния статус. Отклоненията в неспецифичните лабораторни тестове, оценени заедно и в контекста на конкретния диагностичен случай, ще очертаят вероятните диференциални диагнози и ще дадат насоки към провеждането на конкретни специфични тестове (38,48).

При изследването на **пълна кръвна картина** при лица с НФС рядко се установява маркантна левкоцитоза (29,30,33,34). Левкопения, ако е налична, се свързва с лекарствена индукция, вторична вирусна инфекция, колагеноза или костномозъчен проблем (43). Данните за анемия при

хронично заболяване не са в подкрепа на диагностичното търсене, тъй като възрастните пациенти по принцип страдат от хронични заболявания (46). Тромбоцитопения се наблюдава при вирусни инфекции, лекарствено въздействие и неопластичен процес (43). Тромбоцитозата предполага хроничен, възпалителен или инфекциозен процес, но също така и вероятност за миелодиспластичен синдром или малигнено заболяване (29,30,33,34). При установяване на нормоцитоза с необяснима моноцитоза и тромбоцитоза говори за хронично възпаление като ендокардит и остеомиелит, но също така и за неоплазма (29,30,33,34,40,42-47,58). Наличието на неутрофилия се открива при пиогенни бактериални инфекции, амебиаза, лептоспироза, септично състояние, абсцес и много неинфекциозни състояния като тромбемболизъм, ревматична треска, болест на Still, изострена хронична сърдечна недостатъчност и механична увреда на тъканите (24). Състояние на неутропения се открива при много вирусни заболявания, тежък сепсис, малария, кореман тиф, бруцелоза, висцерална лайшманиоза, рикетсиоза (24). Еозинофилия се маркира при паразитологични заболявания в стадий на инвазия на тъканите като например при шистозомиаза (*Schistosomiasis*, *Katayama Fever*), висцерална форма на *Larva Migrans* (токсокароза), кокцидиоидомикоза или хистоплазмоза, васкулит, Polyarteritis Nodosa или малигнен процес (24,29,33). Лимфоцитоза се среща при много хронични възпалителни и инфекциозни заболявания, а лимфопенията насочва към възможността за малигнено или вирусно заболяване (33). Базофилия в периферната кръв предполага миелопрролиферативно нарушение или неоплазма (29). Релативна лимфопения с еозинофилия или базофилия увеличават вероятността за неопластично заболяване (29). Диференциалната кръвна картина с мануална натривка е полезна при поставянето на диагнозата при следните заболявания: малария, бабезиоза, трипанозомиаза, филариоза, лептоспироза, възвратен тиф, бартонелоза, ерлихиоза, анаплазмоза, менингококцемия, хистоплазмоза, кандидемия, *Leishmania*, *Rickettsia* и *Borrelia* (24,49,58). Установяването на плазматизация на лимфоцитите насочва към инфекции като *Epstein-Barr virus* (EBV), *Cytomegalovirus* (CMV), *Human Herpes Virus 6* (HHV-6), а понятието абнормени лимфоцити е сигнал за малигнен процес като например Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) или Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) (29). Наличието на

миелоцити / метамиелоцити предполага проблем в костния мозък и миелоцитен процес (29).

Изследването на **скоростта на утаяване на еритроцитите (СУЕ)** е неизменна част от анализа на лицата с НФС (24, 29). Много нарушения протичат с увеличено СУЕ, но няколко са състоянията, при които има стойности >100 mm/h: инфекциозни ендокардити, остеомиелити, абсцеси, лекарствено индуцирана треска, колагенози и малигнени заболявания (29,33). Например комбинацията повишено СУЕ и анемия при хронична болест сред пациенти над 50-годишна възраст често се асоциират с гигантоклетъчен артериит или полимиалгия ревматика (20,25). За болест на Still ще има съмнение при завишено СУЕ, левкоцитоза, анемия, придружени от артралгия, полисерозит (плеврит, перикардит), лимфаденопатия, спленомегалия и обрив (20, 25). При туберкулоза този показател рядко превишава 70 mm/h, при тазово-възпалителна болест (ТВБ), апендицит и дивертикулит обикновено стойностите са около 50-70 mm/h, а при нарушения на горните отдели на гастроинтестиналния тракт (напр. гастрит) СУЕ не превишава 50 mm/h (33). Добре е да се има предвид, че патогномонични са параметри, близки до нулата (напр. СУЕ около 1-2 mm/h предполага трихинелоза при пациент с НФС и миоцит) (33). При търсенето на остро инфекциозно състояние и/или активен възпалителен процес като индикатор се използва по-чувствителният и специфичен маркер на острофазовия отговор: C-reactive protein (CRP) (20,25).

Завишените стойности на **ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE)** акцентират върху възможността за наличие на саркоидоза (20,25).

Увеличените стойности на **Alkaline Phosphatase/Gamma-Glutamyl Transferase (AP/ GGT)** предполагат първично или метастатично засягане на черния дроб или неспецифичен инфилтративен процес като абсцес, стеатозен черен дроб, обструкция на жлъчните пътища или други причини (29). Докато завишените стойности на чернодробните трансаминази предполагат вирусен процес, CMV, лекарствено индуцирани хепатити (33).

Протеинова електрофореза (кръв и серум) е полезен тест при пациенти с НФС. Установяването на нарушения като поликлонална гамапатия или моноклонални спайкове са от изключителна важност при някои малигнени и ревматологични заболявания (29). Наличието на моноклоналност предполага мултиплен миелом и болест на Waldenstrom (29, 33). Поликлонална гамапатия предполага нарушения в Т- и В-лимфо-

цитната функция (29). При пациент със сърдечен шум и поликлоналност може да се подозира атриален миксом (29). Елевация в съотношението на α_1/α_2 глобулините говори за колагеноза или неоплазма (33).

Обикновено стойностите на **феритина** се използват като индикатор за нивото на желязните запаси, но също така се интерпретират като острофазов реагент при възпаление (44). Когато стойностите му са завишени (като изключим състоянията на хемохроматоза и трансфузия) трябва да се имат предвид причини като: системен лупус еритематозус (СЛЕ), болест на Still, чернодробни заболявания, хемофагоцитен синдром, хематологични заболявания, опортюнистични инфекции при HIV-позитивни лица и други (44). Стойностите на феритина също се покачват при хронични възпаления (като бъбречни и хематологични заболявания), ревматоиден артрит и/или други автоимунни нарушения (44). Проучвания на *Seong Eun Kim* и сътр., публикувани в „Disease Markers“, установяват, че серумният феритин би могъл да се използва като маркер за отдиференциране на инфекциозните от неинфекциозните заболявания (44). При последните се наблюдава значително завишаване на стойностите на феритина, които кореспондират с хроничен процес. Изследователският екип установява оптимален „cut-off“ на серумния ферин >561 ng/mL като предиктор за неинфекциозна причина на НФС (хематологични заболявания и неинфекциозни възпалителни нарушения) (44).

Общото изследване на **урина** е задължителен компонент при диагностичния алгоритъм поради факта, че уринарните инфекции са честа причина за фебрилно заболяване дори и без прояви на локализирани симптоми от отделителната система (20). Наличието на микроскопска хематурия може да се свърже с доброкачествена простатна хипертрофия, тумор на пикочния мехур или хипернефром, туберкулоза на отделителната система (29). Паралелно с общото изследване на урина се осъществява микробиологично изследване с цел търсене на конкретен причинител, включително за микобактерии и микози (20,25).

Вземането на **хемокултури** (включително и за анаеробни инфекции) е задължително при НФС. Освен за банална микрофлора се прави посевка и за микобактерии, микози и микроорганизмите от групата HACEK (*Haemophilus* sp, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*) (20, 25). Спазването на правилата за вземане, съхранение

и транспортиране на кръвта са от решаващо значение за получаването на достоверен резултат.

Директна микроскопия и културелно изследване на **храчка** е необходимо да се извърши при клинични прояви на засягане на дихателните пътища (24,25). При наличието на съответни признаци от други органи и системи се вземат секрети, екскрети, материал от стерилни среди за микробиологична посевка като например фецес, носен секрет, очен секрет, ликвор, плеврална течност, перитонеална течност и други (58).

Серологичните изследвания за патогенни микроорганизми и различни ревматологични нарушения спомагат за поставянето на диагнозата. Серологичните изследвания за различни инфекциозни и паразитни агенти се назначават въз основа на насочващи клинични признаци и лабораторни констелации. В подкрепа на диагностичното дирене на заболявания на съединителнотъканната система и васкулит са: Antinuclear Antibodies (ANA), Perinuclear Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies (pANCA), Cytoplasmic ANCA (cANCA), Rheumatoid Factor (RF), Anti-Double Stranded DNA (anti-dsDNA), нивото и съотношението на серумните глобулини (20). Като скринингов метод за туберкулоза се прилага пробата Манту, но трябва да се има предвид, че резултатът от теста може да бъде отрицателен при имунокомпрометирани състояния като милиарна туберкулоза, саркоидоза, болест на Ходжкин, малнютриция или СПИН (20).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неясните фебрилни състояния са важен и интересен медицински проблем. Изискват задълбочено и аналитично мислене от лекаря. Това обуславя необходимостта от внимателно снемане на анамнеза и физикален статус на лице с НФС, както и отлично познаване на лабораторните изследвания, насочващи най-бързо към окончателната диагноза. Образно казано, неясните фебрилни състояния изискват от лекаря да придобие и приложи детективски умения при търсенето на точната причина за фебрилитета с неизвестен произход.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баймакова, М. Неясно фебрилно състояние. Дисертационен труд за ОНС „Доктор“, ВМА-София, 23 февруари 2016.
2. Баймакова, М. Температура и терморегулация // *Обща медицина*, 2015, №2, с. 60-68.
3. Баймакова, М. Неясно фебрилно състояние при възрастни // *Обща медицина*, 2015, №3, с. 61-68.
4. Баймакова, М. Неясно фебрилно състояние при деца // *Обща медицина*, 2015, №4, с. 44-49.
5. Баймакова, М. Нозокомиално неясно фебрилно състояние // *Медицински преглед*, 2015, №6, с. 5-8.
6. Баймакова, М. Неясно фебрилно състояние при имунен дефицит // *Медицински преглед*, 2015, №3, с. 12-21.
7. Баймакова, М. Основни етиологични причини за неясно фебрилно състояние // *Български медицински журнал*, 2015, №2, с. 16-26.
8. Баймакова, М. Субфебрилна температура и повтарящо се неясно фебрилно състояние // *Детски и инфекциозни болести*, 2015, №2, с. 38-42.
9. Баймакова М, Плочев К, Попов Г, Михайлова Р, Ковальова В. Клинични, лабораторни и диагностични характеристики на пациенти с фебрилен синдром // *Медицински преглед*, 2013, №2, с. 47-54.
10. Баймакова М, Плочев К, Димова Й, Попов Г, Михайлова Р, Чобанова П. Неясно фебрилно състояние и токсоплазмоза: клинични случаи // *Обща медицина*, 2014, №4, с. 43-48.
11. Баймакова М, Диков И, Плочев К, Кундуржиев Т, Попов Г, Михайлова-Гарнизова Р, Ковальова В. Неясно фебрилно състояние: първо ретроспективно проучване за България // *Български медицински журнал*, 2016 (под печат).
12. Баймакова М, Плочев К, Кундуржиев Т, Попов Г, Михайлова-Гарнизова Р, Ковальова В. Етиологични причини за неясно фебрилно състояние и субфебрилитет при български пациенти // *Медицински преглед*, 2016 (под печат).
13. Демирев А, Гарчева М, Костадинова И. Позитронна емисионна томография / компютърна томография (ПЕТ/КТ) при диагностиката на възпалителните процеси

- си // Рентгенология и радиология, 2014, № 3, с. 187-193.
14. Диков, И. Продължително фебрилно състояние // Епидемиология, микробиология и инфекциозни болести, 1990, №4, с. 1-6.
15. Константинова, Л. Неясни температурни състояния. София, Медицина и физкултура, 1989.
16. Мелер Й, Костадинова И, Бекер В. Нуклеарномедицинските методи при диагностиката на фебрилитет с неясен произход // Рентгенология и радиология, 2002, №4, с. 270-274.
17. Пекова-Върбанова, Л. Неясни фебрилни състояния – предизвикателство към съвременната медицина // Наука инфектология/паразитология, 2010, №1, с. 40-43.
18. Цеков, Х. Неясни фебрилни състояния // Лекарска практика, 2003, №1, с. 30-32.
19. Arnow PM, et al. Fever of unknown origin. *Lancet* 1997; 350(9077): 575-580.
20. Balink H. ¹⁸F-FDG PET/CT in fever and inflammation of unknown origin. PhD Thesis, University of Amsterdam, Netherlands, 20 February 2015.
21. Baymakova M, et al. Fever of unknown origin in a Bulgarian hospital: evaluation of 54 cases for a four year-period. *J Clin Anal Med* 2016; 7(1): 70-75.
22. Baymakova M, et al. Fever of unknown origin in adults: two case reports and review. *J Clin Anal Med* 2014; 5(suppl 3): 348-351.
23. Baymakova M, et al. Prevalence of vector-borne diseases among patients with fever of unknown origin in a Bulgarian hospital. *Arch Hellenic Med* 2016; (in press).
24. Bleeker-Rovers CP, et al. Fever of unknown origin. In: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed, New York (USA), McGraw-Hill, 2015, 135-142.
25. Bleeker-Rovers CP. Positron emission tomography with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose in fever of unknown origin and infectious and non-infectious inflammatory diseases. PhD Thesis, Radboud University Nijmegen, Netherlands, 11 January 2007.
26. Botelho-Nevers E, et al. Fever of unknown origin due to rickettsioses. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21(4): 997-1011.
27. Bryan CS, et al. Fever of unknown origin: is there a role for empiric therapy? *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21(4): 1213-1220.
28. Cleri DJ, et al. Fever of unknown origin due to zoonoses. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21(4): 963-996.
29. Cunha BA. Fever of unknown origin in malignancies. In: Cunha BA, ed. *Fever of Unknown Origin*. 1st ed, New York (USA), Informa Healthcare, 2007, 27-34.
30. Cunha BA. Fever of unknown origin in rheumatic diseases. In: Cunha BA, ed. *Fever of Unknown Origin*. 1st ed, New York (USA), Informa Healthcare, 2007, 59-64.
31. Cunha BA. Fever of unknown origin: clinical overview of classic and current concepts. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21(4): 867-915.
32. Cunha BA. Fever of unknown origin: focused diagnostic approach based on clinical clues from the history, physical examination, and laboratory tests. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21(4): 1137-1187.
33. Cunha BA. Nonspecific tests in the diagnosis of fever of unknown origin. In: Cunha BA, ed. *Fever of Unknown Origin*. 1st ed, New York (USA), Informa Healthcare, 2007, 151-158.
34. Cunha BA. Nosocomial fever of unknown origin. In: Cunha BA, ed. *Fever of Unknown Origin*. 1st ed, New York (USA), Informa Healthcare, 2007, 101-108.
35. Durack DT, et al. Fever of unknown origin: reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991; 11: 35-51.
36. Edwards S, et al. Pyrexia of unknown origin (PUO). *HIV Medicine* 2011; 12 (suppl 2): 83-87.
37. Elko LM, et al. Empiric therapy in fever of unknown origin: a cautionary note. In: Cunha BA, ed. *Fever of Unknown Origin*. 1st ed, New York (USA), Informa Healthcare, 2007, 229-235.
38. Engvall P, et al. High serum neopterin and low cytokine values may indicate a non-bacterial etiology for fever of unknown origin

- in neutropenic patients. Clin Microbiol Infect 1998; 4(9): 491-496.
39. Erten N, et al. Fever of unknown origin: a report of 57 cases. Int J Clin Pract 2005; 59(8): 958-960.
 40. Foggo V, et al. Malignant causes of fever of unknown origin. Clin Med 2015; 15(3): 292-294.
 41. Hersch EC, et al. Prolonged febrile illness and fever of unknown origin in adults. Am Fam Physician 2014; 90(2): 91-96.
 42. Horowitz HW. Fever of unknown origin or fever of too many origins? N Engl J Med 2013; 368(3): 197-199.
 43. Kaya A, et al. The management and the diagnosis of fever of unknown origin. Expert Rev Anti Infect Ther 2013; 11(8): 805-815.
 44. Kim SE, et al. Diagnostic use of serum ferritin levels to differentiate infectious and noninfectious diseases in patients with fever of unknown origin. Dis Markers 2013; 34(3): 211-218.
 45. Knockaert DC, et al. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. J Intern Med 2003; 253(3): 263-275.
 46. Kosmin AR, et al. Specific tests in the diagnosis of fever of unknown origin. In: Cunha BA, ed. Fever of Unknown Origin. 1st ed, New York (USA), Informa Healthcare, 2007, 159-208.
 47. Kucukardali Y, et al. The spectrum of diseases causing fever of unknown origin in Turkey: a multicenter study. Int J Infect Dis 2008; 12(1): 71-79.
 48. Naito T, et al. Relationships between causes of fever of unknown origin and inflammatory markers: a multicenter collaborative retrospective study. Intern Med 2015; 54(16): 1989-1994.
 49. Nguyen C, et al. Fever of unknown origin. In: Cohen J, Powderly WG, Opal SM, eds. Infectious Diseases. 3rd ed, Mosby Elsevier, 2010, 688-695.
 50. Petersdorf RG, et al. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. Medicine (Baltimore) 1961; 40(1): 1-30.
 51. Sajadi MM, et al. Temperature regulation and the pathogenesis of fever. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed, Philadelphia (USA), Elsevier Saunders, 2015, 708-720.
 52. Speil C, et al. Fever of unknown origin in the returning traveler. Infect Dis Clin North Am 2007; 21(4): 1091-1113.
 53. Tal S, et al. Fever of unknown origin in older adults. Clin Geriatr Med 2007; 23(3): 649-668.
 54. Tal S, et al. Fever of unknown origin in the elderly. J Intern Med 2002; 252(4): 295-304.
 55. Tolia J, et al. Fever of unknown origin: historical and physical clues to making the diagnosis. Infect Dis Clin North Am 2007; 21(4): 917-936.
 56. Varghese GM, et al. Investigating and managing pyrexia of unknown origin in adults. BMJ 2010; 341: c5470.
 57. Whitehead TC, et al. Pyrexia of unknown origin: changing epidemiology. Curr Opin Infect Dis 1997; 10(2): 134-138.
 58. Wright WF, et al. Fever of unknown origin. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed, Philadelphia (USA), Elsevier Saunders, 2015, 721-731.
 59. Zenone T. Fever of unknown origin in rheumatic diseases. Infect Dis Clin North Am 2007; 21(4): 1115-1135.
 60. Zhou W, et al. Human herpes viruses are associated with classic fever of unknown origin (FUO) in Beijing patients. PLoS One 2014; 9(7): e101619.

Адрес за кореспонденция:

Ас. д-р Магдалена Баймакова, д.м.
Клиника по инфекциозни болести
Военномедицинска академия
ул. Св. Георги Софийски № 3
1606 София
e-mail: dr.baymakova@gmail.com