

# АНАМНЕСТИЧНИ ДАННИ ПРИ БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТИ С НЕЯСНО ФЕБРИЛНО СЪСТОЯНИЕ И СУБФЕБРИЛИТЕТ

Магдалена Баймакова<sup>1</sup>, Камен Плочев<sup>1</sup>, Тодор Кундуржиев<sup>2</sup>, Георги Т. Попов<sup>1</sup>,  
Райничка Михайлова-Гарнизова<sup>1</sup>, Валентина Ковалцова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Клиника по инфекциозни болести, ВМА-София

<sup>2</sup> Катедра по трудова медицина, Факултет по обществено здраве, МУ-София

<sup>3</sup> Научно-приложен център по военна епидемиология и хигиена, ВМА-София

## MEDICAL HISTORY AMONG BULGARIAN PATIENTS WITH FEVER OF UNKNOWN ORIGIN AND LOW-GRADE FEVER

Magdalena Baymakova<sup>1</sup>, Kamen Plochev<sup>1</sup>, Todor Kundurdjiev<sup>2</sup>, Georgi T. Popov<sup>1</sup>,  
Raynichka Mihaylova-Garnizova<sup>1</sup>, Valentina Kovaleva<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy - Sofia

<sup>2</sup> Department of Occupational Health, Faculty of Public Health, Medical University - Sofia

<sup>3</sup> Center of Military Epidemiology and Hygiene, Military Medical Academy - Sofia

### РЕЗЮМЕ

**Въведение:** Персистиращият фебрилитет с неизвестен произход е предизвикателство пред медицинската общност. Целта на тази статия е да се представят анамнестичните данни при български пациенти с неясно фебрилно състояние (НФС) и субфебрилна температура.

**Материали и методи:** За периода от 01.02.2012г. до 01.08.2015г. в Клиниката по инфекциозни болести към ВМА-София се проведе проспективно проучване на пациенти с НФС и субфебрилитет. Изследвани бяха общо 117 пациенти, от тях с НФС – 88 човека, със субфебрилитет – 29 човека. В настоящата работа са използвани следните методи: библиографски метод, метод на сравнението и клинични методи.

**Резултати:** Основните анамнестични данни, имащи принос към поставянето на окончателната диагноза при всички проучени пациенти, са следните – умора, изпотяване, втрисане, главоболие и артралгия.

**Заклучение:** Анамнезата е от съществено значение за крайния успех в диагностиката на фебрилитета с неизвестен произход. Тя се явява първа стъпка в диагностичния алгоритъм при НФС.

**Ключови думи:** неясно фебрилно състояние, субфебрилитет, анамнестични данни

### ABSTRACT

**Introduction:** The persisting fever of indeterminate genesis is a challenging for the medical society. The aim of this paper was to present the medical history of Bulgarian patients with fever of unknown origin (FUO) and low-grade fever (non-FUO).

**Materials and methods:** A prospective study of patients with FUO and non-FUO was done at the Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy (Sofia, BG) for the period: 1st February 2012 – 1st August 2015. A population of 117 patients were analyzed, 88 – FUO, 29 – non-FUO. The following methods were applied: literature review, a method of comparison and clinical evaluation.

**Results:** The main historical data which are leading to the final diagnosis in the whole analyzed group were: fatigue, sweats, chills, headache and arthralgia.

**Conclusion:** The medical history is a basic key in the diagnostic pathway to the final diagnosis in case of fever of undetermined origin. This is the first step in the diagnostic algorithm.

**Keywords:** fever of unknown origin, low-grade fever, medical history

## ВЪВЕДЕНИЕ

През последните 55 години, откакто е дефинирано неясното фебрилно състояние (НФС), множество учени и научни колективи по света изучават неговите особености и специфики. През 1961 г. *Robert G. Petersdorf* и *Paul B. Beeson* дават следното определение за НФС (21):

- 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* променят третия критерий за НФС по следния начин (17): „диагнозата остава неуточнена след 3 амбулаторни посещения или 3 дни престой в болница”. *Durack* и *Street* подразделят неясните фебрилни състояния в четири групи (17): (а) класическо НФС; (б) нозокомиално НФС; (в) НФС при имунен дефицит; (г) HIV-свързано НФС.

След 2007 г. *Chantal P. Bleeker-Rovers* налага нова и по-пълна дефиниция за класическо НФС (11, 14). Тя запазва първите два критерия, като добавя трети, който изключва имунокомпрометирани лица (тъй като за тях вече съществуват две самостоятелни групи НФС: НФС при имунен дефицит и HIV-свързано НФС), както и четвърти критерий, подробно посочващ набор от за-

дължителни изследвания при класическо НФС (11,14). Тук е мястото да отбележим, че и трите дефиниции за класическо НФС се използват и прилагат, като всяка следваща допълва и разширява предходните (1-10).

Установено е, че има над 200 различни причини за НФС. От *Petersdorf* и *Beeson* до наши дни всички учени подреждат причините за НФС в пет групи (1-10,14,17,21,22): (а) инфекции; (б) неоплазми; (в) неинфекциозни възпалителни заболявания; (г) разнородни причини; (д) недиагностицирани фебрилни състояния.

Целта на настоящата статия е да бъдат представени анамнестичните данни при български пациенти с неясно фебрилно състояние и субфебрилна температура.

## МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

За периода от 1 февруари 2012 г. до 1 август 2015 г. в Клиниката по инфекциозни болести към ВМА-София се проведе проспективно проучване на пациенти с неясно фебрилно състояние и пациенти със субфебрилна температура (не-НФС). В Таблица 1 са посочени включващите и изключващите критерии на реализираното проучване. На базата на тези критерии се събра контингент от 117 пациенти. Пациентите с НФС са 88 човека, а тези със субфебрилитет (не-НФС) – 29 човека. Лицата с НФС се подразделят в петте

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

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

етиологични групи, както следва: (а) инфекции – 55.7%; (б) неоплазми – 4.5%; (в) неинфекциозни възпалителни заболявания – 12.5%; (г) разнородни причини – 4.5%; (д) недиагностицирани – 22.8%. Пациентите със субфебрилитет (не-НФС) попадат в петте етиологични групи, както следва: (а) инфекции – 58.6%; (б) неоплазми – 0.0%; (в) неинфекциозни възпалителни заболявания –

0.0%; (г) разнородни причини – 6.9%; (д) недиагностицирани – 34.5%.

За целите на тази статия бяха използвани следните методи:

**1. Библиографски метод:** извършен беше библиографски анализ на достъпните литературни източници. Проведе се библиографско търсене с ключови фрази „Fever of Unknown Origin”, „Pyrexia of Unknown Origin”, „Fever

Табл. 2. Клинични и епидемиологични данни при пациенти с НФС и не-НФС

Показател	Категория	Пациенти, n	Contribution, n (%)	non-Contribution, n (%)
<b>Клинични данни</b>				
Умора	НФС	68	48 (70.6)	20 (29.4)
	не-НФС	23	18 (78.3)	5 (21.7)
Изпотяване	НФС	50	38 (76.0)	12 (24.0)
	не-НФС	13	7 (53.9)	6 (46.1)
Втрисане	НФС	48	31 (64.6)	17 (35.4)
	не-НФС	5	1 (20.0)	4 (80.0)
Мускулни болки	НФС	34	16 (47.0)	18 (53.0)
	не-НФС	10	1 (10.0)	9 (90.0)
Главоболие	НФС	31	24 (77.4)	7 (22.6)
	не-НФС	5	2 (40.0)	3 (60.0)
Кашлица	НФС	25	12 (48.0)	13 (52.0)
	не-НФС	5	1 (20.0)	4 (80.0)
Загуба на тегло	НФС	21	6 (28.6)	15 (71.4)
	не-НФС	6	1 (16.7)	5 (83.3)
Болки в гърлото	НФС	17	14 (82.4)	3 (17.6)
	не-НФС	10	2 (20.0)	8 (80.0)
Обрив	НФС	12	6 (50.0)	6 (50.0)
	не-НФС	2	0 (0.0)	2 (100.0)
Коремни болки	НФС	11	6 (54.6)	5 (45.4)
	не-НФС	2	1 (50.0)	1 (50.0)
Болки в гърба	НФС	9	6 (66.7)	3 (33.3)
	не-НФС	4	0 (0.0)	4 (100.0)
Артралгия	НФС	8	5 (62.5)	3 (37.5)
	не-НФС	2	2 (100.0)	0 (0.0)
Диария	НФС	6	4 (66.7)	2 (33.3)
	не-НФС	2	0 (0.0)	2 (100.0)
Повръщане	НФС	6	1 (16.7)	5 (83.3)
	не-НФС	2	1 (50.0)	1 (50.0)
<b>Епидемиологични данни</b>				
Контакт с животни	НФС	18	4 (22.2)	14 (77.8)
	не-НФС	3	0 (0.0)	3 (100.0)
Ухапване от членестоноги	НФС	7	1 (14.3)	6 (85.7)
	не-НФС	5	1 (20.0)	4 (80.0)
Пътуване в чужбина	НФС	6	1 (16.7)	5 (83.3)
	не-НФС	2	0 (0.0)	2 (100.0)

of Undetermined Origin” и „Prolonged and Perplexing Fevers” в базата данни на PubMed/MEDLINE, Scopus (©Elsevier), Web of Science (©Thomson Reuters), Google Scholar, Research Gate, Directory of Open Access Journals (DOAJ) и EBSCO Host.

**2. Метод на сравнението:** при този метод целта е да се разкрият признаците на сходство и различие между изследваните показатели чрез съпоставяне. Предполага се сравняването на обекти, между които има обективна общност по признаци, които са значими за целите на изследването.

**3. Клинични методи:** извърши се снемане на анамнеза и термометриране. Анамнезата е снета по данни от пациентите, като е акцентирано върху: фебрилната реакция, подлежащи хронични състояния, наличие на импланти / протези, минали заболявания, предхождащи неизяснени фебрилни реакции, особености от фамилната анамнеза, употреба на алкохол и други упойващи средства, тютюнопушене, сексуални практики, използване на хранителни добавки, медикаменти за лечение на хронични заболявания, различни подробности за епидемиологичната анамнеза и други данни. В хода на болничния престой периодично се извърши повторно снемане на анамнестични данни с цел да се установяват нови оплаквания и/или признаци и други медицински факти, които имат отношение към диагностичния процес. Термометрирането се реализира с цифров термометър MC-343F-E (OMRON Flex Temp Smart; OMRON Healthcare Co., Ltd., Ukyo-ku, Kyoto, Japan), с точност на измерването  $\pm 0.1^{\circ}\text{C}$  (от  $32.0^{\circ}\text{C}$  до  $42.0^{\circ}\text{C}$ ). Термометрията е реализирана в аксиларната област под наблюдението и контрола на медицинско лице при температура на околната среда от  $20.0^{\circ}\text{C}$  до  $28.0^{\circ}\text{C}$ .

При анализа и интерпретацията на резултатите от настоящия труд се следват две линии на съпоставка: (1) съпоставяне на случаите с НФС с тези с не-НФС (субфебрилна температура); (2) съпоставяне на диагностицираните случаи при НФС (Инфекции с не-Инфекции). В тази връзка бяха дефинирани следните понятия:

- „не-НФС” – това са всички фебрилни случаи, покриващи изискванията за НФС с изключение на първи критерий (температура  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  в няколко измервания);
- „не-Инфекции” – това са всички диагностицирани случаи на НФС, които нямат инфекциозна генеза (неоплазми, неинфек-

циозни възпалителни заболявания и разнородни причини);

- „Contribution” – полза, значимост, принос за поставяне на окончателната диагноза;
- „non-Contribution” – няма полза, значимост, принос за поставяне на окончателната диагноза.

## РЕЗУЛТАТИ

Анамнестичните данни за цялата изследвана група с фебрилитет са представени в Таблицы 2 и 3. Симптомите са подредени в низходящ ред, чрез който добре се визуализират най-честите оплаквания при пациентите с повишена температура. Основните признаци, които са установени при минимум една трета от всички изследвани лица, са умора, изпотяване, втрисане и мускулни болки, а от тях първите три имат пряко отношение в крайния диагностичен процес. От останалите признаци тези, които се срещат при минимум десет пациенти и са били от полза при поставянето на крайната диагноза, са симптомите главоболие и артралгия. Следователно от тези данни може да се каже, че основните и най-често срещани анамнестични признаци, имащи отношение към поставянето на окончателната диагноза за цялата изследвана статистическа популация, са: умора, изпотяване, втрисане, главоболие и артралгия.

Разпределението по клинични признаци за групите НФС и не-НФС е представено в Таблица 2. Най-честите симптоми, установени при лицата с НФС, са умора, изпотяване, втрисане, мускулни болки и главоболие. Сред тези пет най-чести признака четири от тях (умора, изпотяване, втрисане и главоболие) са били полезни за крайната диагноза в над 60.0% от случаите. От останалите симптоми с висок принос (*Contribution*) за поставянето на крайната диагноза е признакът болки в гърлото. Може да се посочи, че най-често наблюдаваните анамнестични признаци, имащи отношение към поставянето на окончателната диагноза при случаите на НФС, са: умора, изпотяване, втрисане, главоболие и болки в гърлото. При лицата с не-НФС най-честите оплаквания са умора, изпотяване, мускулни болки и болки в гърлото. От тях с най-висок принос за крайната диагноза е умората (78.3%), т.е. това е основният и най-значим анамнестичен признак, спомагащ за поставянето на финалната диагноза.

Анамнестичните данни за диагностицираните случаи с НФС (разпределени в две категории: инфекциозни и неинфекциозни заболявания) са

представени в Таблица 3. Сред пациентите с инфекциозни причини за НФС най-честите оплаквания са умора, втрисане, изпотяване, главоболие, мускулни болки и кашлица. Сред тези водещи симптоми пет от тях (умора, втрисане, изпотяване, главоболие и кашлица) са спомогнали за окончателната диагноза в над 60.0% от случаите, при които се срещат. Следователно основните анамнестични признаци за групата на инфекци-

ите са: умора, втрисане, изпотяване, главоболие и кашлица. За категорията на неинфекциозните причинители на НФС като най-чести признаци (в низходящ ред) се оформят умора, изпотяване, мускулни болки, втрисане, загуба на телло и главоболие. Четири от тези признаци са спомогнали за поставянето на финалната диагноза в над 83.0% от случаите, при които се срещат (умора, изпотяване, мускулни болки и главоболие).

Табл. 3. Клинични и епидемиологични данни при диагностицирани пациенти с НФС

Показател	Категория	Пациенти, n	Contribution, n (%)	non-Contribution, n (%)
<b>Клинични данни</b>				
Умора	Инфекции	37	35 (94.6)	2 (5.4)
	не-Инфекции	13	13 (100.0)	0 (0.0)
Втрисане	Инфекции	29	28 (96.6)	1 (3.4)
	не-Инфекции	7	3 (42.9)	4 (57.1)
Изпотяване	Инфекции	28	27 (96.4)	1 (3.6)
	не-Инфекции	11	11 (100.0)	0 (0.0)
Главоболие	Инфекции	21	19 (90.5)	2 (9.5)
	не-Инфекции	6	5 (83.3)	1 (16.7)
Мускулни болки	Инфекции	19	8 (42.1)	11 (57.9)
	не-Инфекции	9	8 (88.9)	1 (11.1)
Кашлица	Инфекции	18	12 (66.7)	6 (33.3)
	не-Инфекции	3	0 (0.0)	3 (100.0)
Болки в гърлото	Инфекции	12	10 (83.3)	2 (16.7)
	не-Инфекции	4	4 (100.0)	0 (0.0)
Загуба на телло	Инфекции	7	2 (28.6)	5 (71.4)
	не-Инфекции	7	4 (57.1)	3 (42.9)
Коремни болки	Инфекции	6	3 (50.0)	3 (50.0)
	не-Инфекции	3	3 (100.0)	0 (0.0)
Обрив	Инфекции	5	3 (60.0)	2 (40.0)
	не-Инфекции	5	3 (60.0)	2 (40.0)
Артралгия	Инфекции	5	4 (80.0)	1 (20.0)
	не-Инфекции	1	1 (100.0)	0 (0.0)
Болки в гърба	Инфекции	4	4 (100.0)	0 (0.0)
	не-Инфекции	4	2 (50.0)	2 (50.0)
Диария	Инфекции	3	2 (66.7)	1 (33.3)
	не-Инфекции	2	2 (100.0)	0 (0.0)
Повръщане	Инфекции	3	1 (33.3)	2 (66.7)
	не-Инфекции	1	0 (0.0)	1 (100.0)
<b>Епидемиологични данни</b>				
Контакт с животни	Инфекции	8	4 (50.0)	4 (50.0)
	не-Инфекции	5	0 (0.0)	5 (100.0)
Ухапване от членестоноги	Инфекции	4	1 (25.0)	3 (75.0)
	не-Инфекции	2	0 (0.0)	2 (100.0)
Пътуване в чужбина	Инфекции	3	1 (33.3)	2 (66.7)
	не-Инфекции	1	0 (0.0)	1 (100.0)

От извършения анализ и наблюдение се установи, че основните анамнестични признаци, имащи съществено отношение към поставянето на окончателната диагноза по групи, са следните:

- Общи (всички пациенти): умора, изпотяване, втрисане, главоболие и артралгия.
- НФС: умора, изпотяване, втрисане, главоболие и болки в гърлото.
- Не-НФС: умора.
- Диагностицирано НФС: (а) Инфекции: умора, втрисане, изпотяване, главоболие и кашлица; (б) не-Инфекции: умора, изпотяване, мускулни болки и главоболие.

## ДИСКУСИЯ

Посочените основни анамнестични признаци се съобщават и от други научни колективи, анализиращи неясните фебрилни състояния. *Chantal P. Bleeker-Rovers* и сътр. установяват в свое проучване признаци като загуба на тегло, мускулни болки, кожни промени, гръдна болка, коремни болки, артралгия и сутрешна скованост като водещи симптоми (13). В обзорни статии като най-чести анамнестични данни, имащи отношение към поставянето на финалната диагноза, са посочени предхождаща медицинска история, загуба на тегло, главоболие, миалгия, артралгия, кожни промени и диария (12). *Elisabeth M.H.A. de Kleijn* и съавт. посочват като най-чести: предхождащо фебрилно състояние, предхождаща оперативна интервенция в миналото, главоболие, миалгия, диария, световъртеж, артралгия, болки в гърлото и други (15,16). Признаци като миалгия, артралгия и кожен обрив са превалирали симптоми при групите на неинфекциозните нарушения според анализите на *Seong Eun Kim* и кол. (20) и *Yayoi Iikuni* и сътр. (19). Екипът на *Yayoi Iikuni* установява еднакво разпределение на признака *болки в гърлото* сред инфекциозните и неинфекциозни нарушения (19). Най-честите установени клинични признаци от *Stamatis P. Efstathiou* и съавт. в низходящ ред са следните: артритни промени, сърдечен шум, лимфаденомегалия, хепатомегалия, спленомегалия, мускулни болки, главоболие, обрив, кашлица и венозна тромбоза (18). Според анализа на гръцкия колектив тези симптоми са по-честа находка сред неинфекциозните случаи на НФС в сравнение с инфекциите (18). Единственото изключение са данните за сърдечния шум, който в процентно проявление е по-голям сред инфекциозните състояния на НФС (18).

Съпоставяйки резултатите от настоящото проучване с тези на чуждите автори, се отчитат както прилики, така и разлики в получените данни, което е продиктувано от различията в етиологичните причини за НФС и тяхното разпределение. Независимо от това единно е становището, че при обследването на пациент с фебрилен синдром е необходимо щателно снемане на анамнезата, обстоен физикален преглед и извеждане на ключови моменти, които да насочват към крайната финална диагноза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представихме анамнестичните данни от първото българско проспективно проучване на неясно фебрилно състояние и субфебрилитет при български пациенти. Резултатите показаха, че анамнезата не бива да бъде подценявана, тя е „входна врата“ към търсенето на причината за фебрилитет с неизвестен произход. Сериозното отношение към тази част от диагностикума при НФС е предпоставка за краен успех в етиологичното търсене. В заключение ще припомним старата максима: „*Който добре разпитва, той добре диагностицира!*”

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баймакова, М. Неясно фебрилно състояние. Дисертационен труд за ОНС „Доктор”, ВМА-София, 23 февруари 2016.
2. Баймакова, М. Неясно фебрилно състояние при възрастни // *Обща медицина*, 2015, №3, с. 61-68.
3. Баймакова, М. Неясно фебрилно състояние при деца // *Обща медицина*, 2015, №4, с. 44-49.
4. 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.
5. 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.
6. Демирев А, Гарчева М, Костадинова И. Позитронна емисионна томография/компютърна томография (ПЕТ/КТ) при диагностиката на възпалителните процеси //

- Рентгенология и радиология, 2014, №3, с. 187-193.
7. Диков, И. Продължително фебрилно състояние // Епидемиология, микробиология и инфекциозни болести, 1990, №4, с. 1-6.
  8. Пекова-Върбанова, Л. Неясни фебрилни състояния – предизвикателство към съвременната медицина // Наука инфектология/паразитология, 2010, №1, с. 40-43.
  9. Balink H. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in fever and inflammation of unknown origin. PhD Thesis, University of Amsterdam, Netherlands, 20 February 2015.
  10. Baymakova M, Plochev K, Dikov I, et al. Fever of unknown origin in a Bulgarian hospital: evaluation of 54 cases for a four year-period. J Clin Anal Med 2016; 7(1): 70-75.
  11. Bleeker-Rovers CP, van der Meer JWM. Fever of unknown origin. In: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed, New York (USA), McGraw-Hill, 2015, 135-142.
  12. Bleeker-Rovers CP, van der Meer JWM. Pyrexia of unknown origin. Medicine 2005; 33(3): 33-36.
  13. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EMHA, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. Medicine (Baltimore) 2007; 86(1): 26-38.
  14. Bleeker-Rovers CP. Positron emission tomography with <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose in fever of unknown origin and infectious and non-infectious inflammatory diseases. PhD Thesis, Radboud University Nijmegen, Netherlands, 11 January 2007.
  15. de Kleijn EMHA, van Lier HJJ, van der Meer JWM, et al. Fever of unknown origin (FUO): II. Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. Medicine (Baltimore) 1997; 76(6): 401-414.
  16. de Kleijn EMHA, Vandenbroucke JP, van der Meer JWM, et al. Fever of unknown origin (FUO): I. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. Medicine (Baltimore) 1997; 76(6): 392-400.
  17. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin: reexamined and redefined. Curr Clin Top Infect Dis 1991; 11: 35-51.
  18. Efstathiou SP, Pefanis AV, Tsiakou AG, et al. Fever of unknown origin: discrimination between infectious and non-infectious causes. Eur J Intern Med 2010; 21(2): 137-143.
  19. Iikuni Y, Okada J, Kondo H, et al. Current fever of unknown origin 1982-1992. Intern Med 1994; 33(2): 67-73.
  20. Kim SE, Kim UJ, Jang MO, 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.
  21. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. Medicine (Baltimore) 1961; 40(1): 1-30.
  22. Wright WF, Mackowiak PA. 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.

**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