

Ю.А. Перова*, N. Ramos Vicente, L. Alandete German, J. Izquierdo Alabau,
G. Fernando Lascurain, J. Martinez Mendieta, D.M. Sánchez Escobedo

Больница «Obispo Polanco», Теруэль, Испания

ЛИХОРАДКА НЕЯСНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ: ОПИСАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Yu.A. Perova*, N. Ramos Vicente, L. Alandete German, J. Izquierdo Alabau,
G. Fernando Lascurain, J. Martinez Mendieta, D.M. Sánchez Escobedo

Hospital Obispo Polanco, Teruel, Spain

FEVER OF UNKNOWN ORIGIN: DESCRIPTIVE STUDY

Резюме

Введение: лихорадка неизвестного происхождения является одним из самых трудных медицинских диагнозов, так как подразумевает сложнейший клинический алгоритм диагностики для установления его этиологического фактора. В настоящее время не существует стандартного подхода в диагностике данного клинического синдрома и очень часто невозможно установить его причину, что усложняет процесс постановки диагноза. **Цель исследования:** описать ведущие этиологические факторы, лежащие в основе классической лихорадки неизвестного происхождения в госпитальной среде и установить единый алгоритм диагностического поиска по данной патологии. **Материалы:** проведено описательное исследование серии случаев 85 стационарных пациентов, госпитализированных в терапевтическое отделение больницы «Obispo Polanco» с диагнозом лихорадки неизвестного происхождения в период с 2013 по 2018 гг. Проанализированы следующие критерии: возраст, пол, дополнительные исследования (микробиологический анализ крови и мочи, серологические исследования, биопсия — см. в разделе «Результаты и обсуждения»), полученные результаты, этиологический диагноз каждого пациента, лечение. **Результаты:** среди всех пациентов — у 23 (27 %) были выявлены инфекционные заболевания: из них у 14 пациентов (16 %) были диагностированы инфекции дыхательных путей, у 6 пациентов (7 %) инфекции мочевых путей, у 2 пациентов (2 %) были выявлены инфекционные процессы брюшной полости и у 1 пациента (1 %) в основе лихорадки неясного происхождения лежало кожное инфекционное заболевание. В случае 7 пациентов (8 %) были выявлены онкологические заболевания, среди которых в 3 случаях (3 %) были обнаружены злокачественные образования лёгких, у 3 пациентов (3 %) были диагностированы опухоли пищеварительного тракта и у 1 (1 %) пациента — неоплазия предстательной железы. В случае 4 пациентов (5 %) были диагностированы ревматологические заболевания как этиологический фактор лихорадки неясного происхождения. У 51 пациента (60 %) не удалось обнаружить причину данного синдрома. **Заключение:** в большинстве случаев причина лихорадки неизвестного происхождения остается неизвестной (60 % — в случае 51 пациента). Среди известных этиологий самая частая — это инфекционные бактериальные заболевания преимущественно дыхательных и мочевых путей (27 % — 23 пациента). Третье место занимают онкологические заболевания с преобладанием злокачественных легочных новообразований (8 % — 7 пациентов). Ревматологические заболевания занимают последнее место и в данном исследовании составили только 5 % (4 пациента).

Ключевые слова: лихорадка неизвестного происхождения, инфекционные заболевания, злокачественные опухоли, алгоритм диагностического поиска, лечение

Для цитирования: Ю.А. Перова*, N. Ramos Vicente, L. Alandete German и др. ЛИХОРАДКА НЕЯСНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ: ОПИСАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. Архив внутренней медицины. 2019; 9(3): 194-200. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-194-200

Abstract

Background: fever of unknown origin is one of the diagnoses more difficult in our area, because it involves monitoring of a complex algorithm of several procedures to establish its cause and consequently takes too long before any explanation. Therefore, the objective is to get to your diagnosis etiologic and to do a particular series of steps. **Objective:** to describe the most frequent causes of classical fever of unknown origin in the hospital setting and make a simplified diagnostic search algorithm for this pathology. **Methods:** a case-series study of 85 patients admitted to the Hospital Obispo Polanco with a diagnosis of fever of unknown origin conducted from 2013 to 2018 in the therapeutic services except for pediatrics and surgery units. The study variables included age, sex, complementary studies (variables from humoral, microbiological and biopsies), results obtained, diagnosis of each patient, treatment. **Results:** of all patients, 23 (27 %) had infections, of which 14 (16 %) of respiratory focus, 6 (7 %) of urinary focus, 2 (2 %) of abdominal focus and 1 (1 %) of the skin focus. Seven patients (8 %) had neoplasms, three of which (3 %) of respiratory origin, three of digestive tract (3 %) and one of prostatic origin (1 %). In four patients (5 %) were diagnosed of the rheumatic diseases. In 51 (60 %) patients not be could diagnose any cause of fever of unknown origin. **Conclusions:** the first cause of fever of unknown origin is diseases of unknown etiology with 60 % (51 cases) without being able to identify the clear focus. Among the known etiologies, the most private pathology is infectious bacterial diseases of the respiratory and urinary tracts (27 % — 23 patients). The third place is occupied by oncological diseases with a predominance of malignant pulmonary neoplasms (8 % — 7 patients). Rheumatological diseases occupy the last place and, in this study, accounted for only 5 % (4 patients).

*Контакты/Contacts. E-mail: yuliaperova@hotmail.com

Key words: fever of unknown origin, infectious diseases, malignant tumors, algorithm of diagnostic search, treatment

For citation: Yu.A. Perova*, N. Ramos Vicente, L. Alandete German et al. FEVER OF UNKNOWN ORIGIN: DESCRIPTIVE STUDY. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(3): 194-200. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-194-200

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-194-200

ЛНП — лихорадка неясного происхождения

Введение

Лихорадка неизвестного происхождения (ЛНП) является очень трудной клинической задачей в практике многих медицинских специалистов, поэтому очень важно принимать во внимание ряд стандартизированных шагов, которые позволят поставить этиологический диагноз данной патологии. По этой причине необходимо создать хорошо структурированный алгоритм для того, чтобы максимально использовать время госпитализации пациента и выявить этиологический фактор в кратчайшие сроки.

В соответствии с критериями R.V. Petersdorf и P.V. Beeson (1961 г) ЛНП была описана как «неоднократное повышение температуры до 38,3°C в течение более 3 недель без установления какого-либо диагноза после одной недели госпитализации». В последующем появились новые критерии по Durack и Street (1991 г), и в настоящее время ЛНП определяется как «температура более 38,3°C, зарегистрированная несколько раз в течение более 3 недель, без установления диагноза после 3 дней госпитализации или после 3 амбулаторных посещений» [1, 2].

Данный клинический синдром подразделяется на четыре типа: классический, ЛНП у пациентов с нейтропенией, нозокомиальный тип и ЛНП, ассоциированная с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Существует огромное разнообразие этиологических причин, которые могут вызвать ЛНП, среди них выделяют четыре основные группы: злокачественные новообразования (болезнь Ходжкина, опухоли толстого кишечника, поджелудочной железы), инфекционные процессы (туберкулез, эндокардит, цитомегаловирусная инфекция, вирус иммунодефицита человека, интраабдоминальные абсцессы, остеомиелит), аутоиммунные и ревматические заболевания (височный артериит, ревматическая полимиалгия, системная красная волчанка, системные васкулиты) и прочие заболевания (тромбоэмболия лёгочной артерии, лекарственная лихорадка) [1-3].

Целью нашего исследования явилось описание наиболее частых причин ЛНП в стационарных условиях (классический тип ЛНП), взяв в качестве репрезентативной выборки случаи, диагностированные в больнице «Obispo Polanco» за предыдущие 5 лет (2013-2018 гг); и вследствие установить единый клинический алгоритм диагностики для оптимального использования дополнительных методов обследования.

Материалы и методы

Было проведено описательное исследование серии случаев с 85 стационарными пациентами с диагнозом ЛНП в больнице «Obispo Polanco», находящихся в отделениях терапевтического направления, за исключением отделения педиатрического профиля и отделения общей хирургии, в течение 5 лет, в период с марта 2013 г по август 2018 г.

Критерии включения: в исследование были включены пациенты в возрасте старше 18 лет мужского и женского пола, с повышением температуры тела более 38,3°C и выше, продолжительностью более трех недель и госпитализированных более одной недели без установления причины лихорадочного синдрома.

Критерии исключения: были исключены из исследования иммуносупрессивные пациенты (с нейтропенией — лейкоцитами менее 1000/мл или нейтрофилами менее 500/мкл; ВИЧ-инфекцией; гипогаммаглобулинемией с IgG менее 50 % от нормы (<7 г/л); находящиеся на лечение преднизолоном или его эквивалентом в течение более 2 недель) и пациенты с предварительно установленным диагнозом злокачественного новообразования.

Были рассмотрены клинические истории и документы о выписке каждого пациента с использованием следующих собранных данных: возраст, пол, показатели температуры подмышечной впадины, симптомы, сопровождающие лихорадочный синдром, проведенные дополнительные лабораторные и инструментальные методы диагностики, установленный диагноз и применяемое лечение в каждом случае.

Все данные были собраны в документе Excel для создания единой базы данных с определением процентного соотношения каждой патологии, которая могла бы вызвать классический тип лихорадки неизвестного происхождения.

Результаты и обсуждение

Согласно полученным результатам, первым шагом специалистов после проведения тщательного физикального обследования было назначение дополнительных методов лабораторной диагностики. Общий анализ крови с определением скорости оседания эритроцитов (СОЭ), биохимический анализ

крови, включающий С-реактивный белок и прокальцитонин, коагулограмма и общий анализ мочи.

Также на первом этапе обследования были проведены микробиологический анализ крови, мочи и кала, анализ на определение токсина *Clostridium difficile* в случае диарейного синдрома, серологическое исследование вируса иммунодефицита человека, антитела к вирусу гепатита В и С, серологические тесты на определение возбудителей атипичных пневмоний, бруцеллёза, токсоплазмоза, вируса Эпштейн-Барр, микоплазм, лихорадки Ку, хламидиоза, вируса *Varicella Zoster*, антигены пневмококковой инфекции и *Legionella* в моче; в исключительных случаях, в соответствии с клиническими подозрениями, был назначен микробиологический анализ носоглоточного аспирата и метод толстой капли.

Вторым этапом, после проведения предыдущих тестов, было расширение клинического обследования путем выполнения пробы Манту, рентгенографии грудной клетки, эхокардиограммы и ультразвукового исследования брюшной полости.

В случае отсутствия клинически значимого результата были проведены дополнительные инвазивные методы исследования: гастроскопия, колоноскопия, бронхоскопия с биопсией, а также компьютерная аксиальная томография систем и органов, с возможным вовлечением в патологический процесс ЛНП. После установления этиологического диагноза и выписки из стационара, каждый пациент проходил амбулаторное обследование с целью последующего контроля отсутствия лихорадки и побочных эффектов назначенного лечения при переходе от антибактериальных препаратов внутривенного введения при госпитализации на препараты орального приёма при выписке и в случае положительного контроля; пациентов наблюдают ежегодно на случай повторного появления симптомов. В случае пациентов с неустановленной причиной ЛНП, на последующих амбулаторных консультациях проводился контроль появления дополнительных новых симптомов, полной нормализации цифр в случае выписки с субфебрильной температурой тела, повторное физикальное обследование, эффективность эмпирического лечения и, при необходимости, его коррекция с целью обнаружения диагностических подсказок в поиске возможной этиологии.

Всего было изучено 85 пациентов, в возрасте старше 18 лет. Средний возраст всех пациентов, включенных в исследование, составил 73 года, с преобладанием мужского пола — 59 пациентов (69 %) и 26 пациентов (31 %) женского пола.

Первой выявленной этиологической причиной ЛНП были инфекционные заболевания в случае 23 пациентов (27 %), большинство из них бактериального

происхождения. В этой группе было выявлено четырнадцать пациентов с инфекциями дыхательных путей (16 %), среди которых пять были подтверждены с помощью дополнительных исследований на момент госпитализации и девять больных с клиническими симптомами инфекции дыхательных путей, но с отрицательными результатами лабораторных и инструментальных методов исследования на момент госпитализации, однако подтвержденные в последующем на амбулаторной консультации. В последнем случае данным пациентам был присвоен диагноз «Возможный инфекционный очаг дыхательных путей» с подозрением на данный тип инфекции из-за наличия клинических симптомов, но невозможностью его подтверждения из-за отрицательного результата дополнительных исследований.

В случае шести пациентов были обнаружены инфекции мочевых путей (7 %): у четырёх пациентов инфекционный очаг был подтвержден на момент госпитализации в стационарном отделении, в случае остальных двух пациентов были зафиксированы симптомы этого типа инфекции, но с отрицательным результатом дополнительных и лабораторных исследований, однако в последующем диагноз был подтвержден на амбулаторной консультации, поэтому им был присвоен диагноз «Возможный инфекционный очаг мочевыводящих путей» на момент выписки. Эти пациенты не вошли в группу «Неизвестные этиологии ЛНП», так как наше исследование направлено на выявление причин лихорадочного синдрома в стационарных условиях, на момент госпитализации больного, не принимая во внимание диагнозы, установленные в амбулаторных условиях.

В случае двух пациентов (2 %) были выявлены инфекционные очаги брюшной полости с диагнозом «инфекционный гастроэнтерит», подтвержденные на основе клинической картины в виде диарейного синдрома с патологическими примесями и положительного бактериологического исследования кала. Только в одном случае (1 %) было обнаружено инфекционное поражение кожного покрова у пациента с сахарным диабетом. Туберкулез легких был диагностирован у одного пациента (1 %) с помощью пробы Манту и методом полимеразной цепной реакции на *Mycobacterium tuberculosis* с положительным результатом. Наиболее частыми симптомами, представленными в этой группе, были ухудшение общего состояния, озноб, одышка и сухой кашель.

Второй причиной, лежащей в основе ЛНП, были злокачественные новообразования у 7 пациентов (8 %). Во всех случаях онкологические новообразования были диагностированы на поздней стадии. Были зарегистрированы следующие наиболее частые симптомы: астения, потеря веса, одышка, диарейный синдром с патологическими примесями, такими как кровь и слизь.

Третье место в группе этиологических факторов заняли ревматологические заболевания, такие как височный артериит, системная красная волчанка и ревматическая полимиалгия. Симптомы у большинства пациентов в этой этиологической группе: артромиалгия, общая ригидность, кожная сыпь, боль на уровне плечевого и тазового пояса.

У 51 пациента (61 %) было невозможно определить этиологическую патологию ЛНП даже после тщательного физикального обследования на предмет выявления морфологических элементов кожных высыпаний, поражения слизистой оболочки ротовой полости, увеличения лимфатических узлов, увеличения щитовидной железы, гепатомегалии и спленомегалии, сердечных шумов, патологии при ректальном мануальном обследовании.

При отсутствии патологических признаков при физикальном обследовании выполнялся полный алгоритм дополнительных лабораторных и инструментальных методов: (рисунок 1), общий анализ крови, СОЭ, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, С-реактивный белок, протеинограмма, антитела АНА, анти-ДНК, АНЦА, ревматоидный фактор, микробиологический анализ крови и мочи, серологические обследования на наличие бруцеллёза, кори, токсоплазмоза, сифилиса, цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр, вируса простого герпеса и Varicella Zoster, вируса гепатита В, С и А, ВИЧ — инфекции, лихорадки Ку, антигенов Legionella и Neumococo в моче, проба Манту, электрокардиограмма, рентгенография грудной клетки, брюшной полости (в 100 % случаев), при отрицательном результате которых было проведено повторное физикальное обследование, ультразвуковое исследование брюшной полости, компьютерная томография (в случае 41 пациента), гастроскопия и колоноскопия, биопсия височной артерии (в случае 32 пациентов данной группы) — таблица 1, таблица 2, рисунок 2.

У пациентов этой группы описательного исследования наблюдалась длительность лихорадочного синдрома более 3 недель до госпитализации (максимальная длительность 2 месяца) и более трёх дней в течение их нахождения в стационаре (как важный критерий ЛНП для включения в данное исследование). В случае 41 пациента данной этиологической группы максимальная длительность лихорадочного синдрома составляла 4 недели, тогда как у 10 пациентов нормализация цифр температуры тела приходилась на конец первой недели — начало второй недели госпитализации.

Диагнозы, поставленные пациентам этой группы при выписке: «Лихорадка неясного происхождения» (28 пациентов из 51 — 54 % группы), «Лихорадочный синдром» (3 пациента — 6 %), «Лихорадка без видимого очага инфекции» (в случае 10 пациентов — 20 %) в том случае, если после проведения полного диагностического поиска и эмпирического лечения не удалось установить этиологическую

Таблица 1. Распределение этиологических причин ЛНП по отношению к общему количеству случаев

Table 1. Distribution of etiological causes of FUO in relation to the total number of cases

Этиологические причины/ Etiological causes	Количество случаев/ Number of cases	Процентное соотношение (%)/ Percentage
Инфекционные заболевания/ Infectious diseases	23	27
Злокачественные новообразования/ Malignant neoplasms	7	8
Ревматологические заболевания/ Rheumatological diseases	4	5
Неустановленные Причины/ Unknown reasons	51	60
Общее количество/ Total number of cases	85	100

Примечание/Note: ЛНП — лихорадка неясного генеза / FUO — fever of unknown origin

Таблица 2. Распределение этиологических факторов ЛНП по диагностическим группам

Table 2. The distribution of etiological factors of FUO by diagnostic groups

Диагностическая группа/ Diagnostic group	Количество случаев/ Number of cases
Инфекционные заболевания/Infectious diseases	23
- Внебольничная пневмония/Community-acquired pneumonia	2
- Бронхит/Bronchitis	2
- Фарингит/Pharyngitis	1
- Туберкулёз/Tuberculosis	1
- Подтвержденная инфекция мочевыводящих путей/Confirmed urinary tract infection	2
- Внутрибрюшная инфекция (инфекционный гастроэнтерит)/Intra-abdominal infection (gastroenteritis infectious)	9
- Возможный инфекционный очаг дыхательных путей/Possible infectious focus of the respiratory tract	4
- Возможный инфекционный очаг мочевыводящих путей/ Possible infectious focus of urinary tract	7
Злокачественные новообразования/ Malignant neoplasms	7
- Лёгочная аденокарцинома/Pulmonary adenocarcinoma	3
- Аденокарцинома толстого кишечника/Adenocarcinoma of the colon	1
- Аденокарцинома поджелудочной железы/Pancreatic adenocarcinoma	1
- Аденокарцинома предстательной железы/Adenocarcinoma of the prostate gland	4
Ревматологические заболевания/Rheumatological diseases	4
- Височный артериит/Temporal arteritis	1
- Системная красная волчанка/Systemic lupus erythematosus	1
- Ревматическая полимиалгия/Rheumatic polymyalgia	51
Без установленного диагноза/Without diagnosis	51
Общее количество/Total number of cases	85

Примечание/Note: ЛНП — лихорадка неясного генеза / FUO — fever of unknown origin

причину, и пациенты с улучшением общего состояния на момент выписки из стационарного отделения все еще сохраняли субфебрильную температуру тела — 37,4–37,6°C (41 пациент).

Пациенты с полным отсутствием симптомов и нормализацией температуры тела были выписаны с диагнозами «Лихорадочный синдром, разрешившийся без лечения» (3 пациента — 6 %) и «Лихорадка неясного генеза с хорошим ответом на антибактериальное лечение» (7 пациентов — 14 %).

Было отмечено, что чаще всего выявлялись нарушения в показателях общего анализа крови и СОЭ.

Тесты, которые давали отрицательные результаты почти во всех случаях: микробиологический анализ носоглоточного аспирата, кала и метод толстой капли для определения малярийного плазмодия.

Во время лечения антибактериальной терапией медицинские специалисты предпочитали начинать с группы цефалоспоринов третьего или четвертого поколения, вслед за ними применялись производные пенициллина или фторхинолоны. В том случае, когда антибактериальные препараты первой линии не приводили к клиническому улучшению состояния больного, применялось лечение

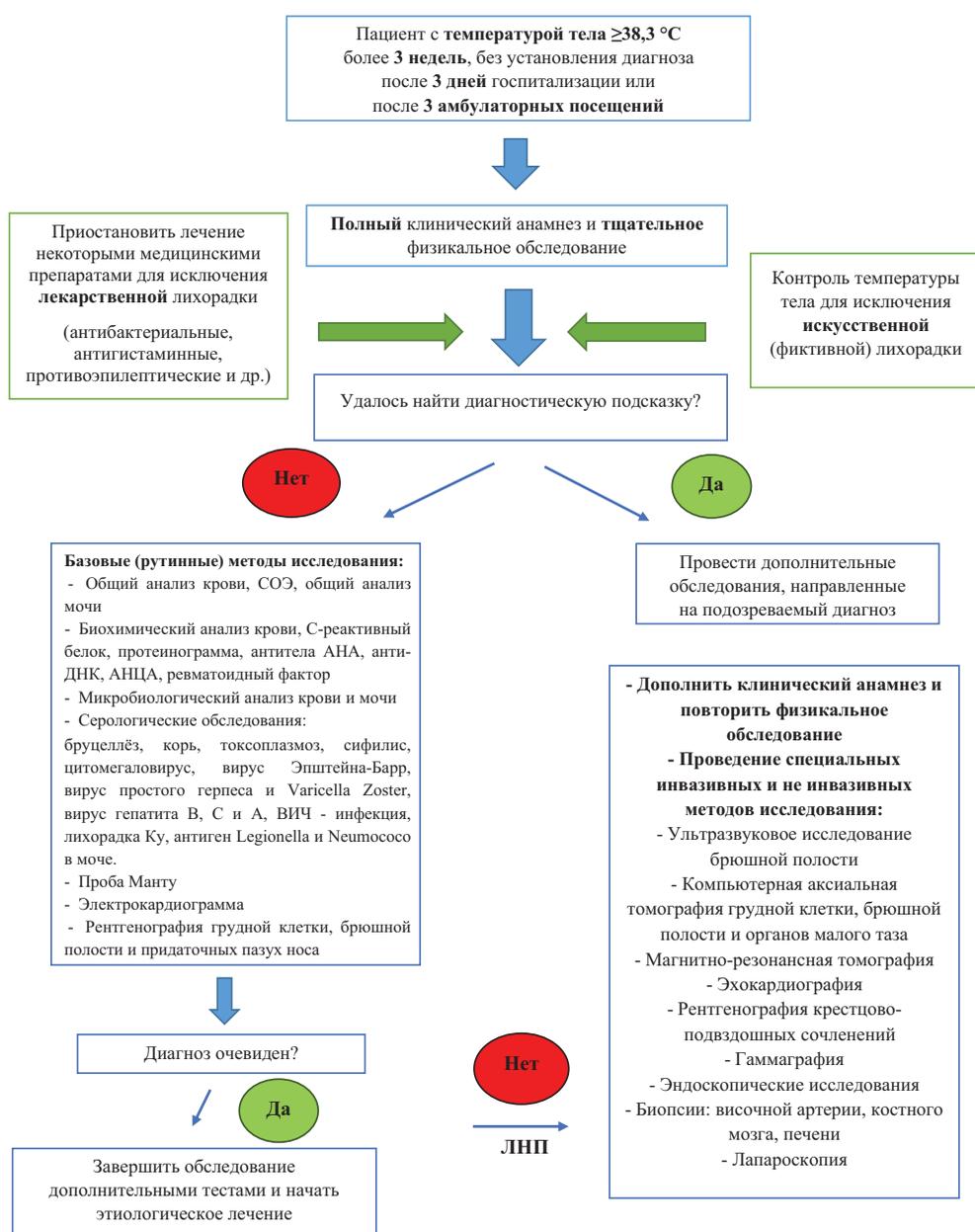


Рисунок 1. Алгоритм диагностического поиска этиологической причины ЛНП, разработанный в больнице «Obispo Polanco» и применённый в данном исследовании

Примечание: АНА — антиядерные антитела, АНЦА — антинейтрофильные цитоплазмические антитела, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, анти-ДНК — антитела к двуспиральной ДНК, ЛНП — лихорадка неясного генеза, СОЭ — скорость оседания эритроцитов

антибиотиками широкого спектра действия: из группы бета-лактамовых антибиотиков, такими как имипенем или меропенем и линезолидом из группы оксазолидинонов.

В результате нашего исследования удалось установить, что самой частой этиологической причиной, лежащей в основе классического типа ЛНП являются инфекционные заболевания, что соответствует медицинской литературе, проанализированной по данному клиническому синдрому [3-5]. Злокачественные новообразования продолжают занимать второе место и следует отметить, что в нашем исследовании преобладают онкологическое поражение дыхательных путей и пищеварительного тракта, что расходится с большинством рассмотренных исследований, по результатам которых в данной этиологической группе преобладают неопластические заболевания крови и лимфы.

Для того, чтобы установить этиологический диагноз ЛНП, необходимо придерживаться определённого алгоритма диагностического поиска. До настоящего времени существуют несколько диагностических алгоритмов ЛНП, однако лишь немногие из них были подтверждены проспективными

исследованиями. В настоящее время существуют несколько диагностических алгоритмов ЛНП, однако лишь немногие из них были подтверждены проспективными

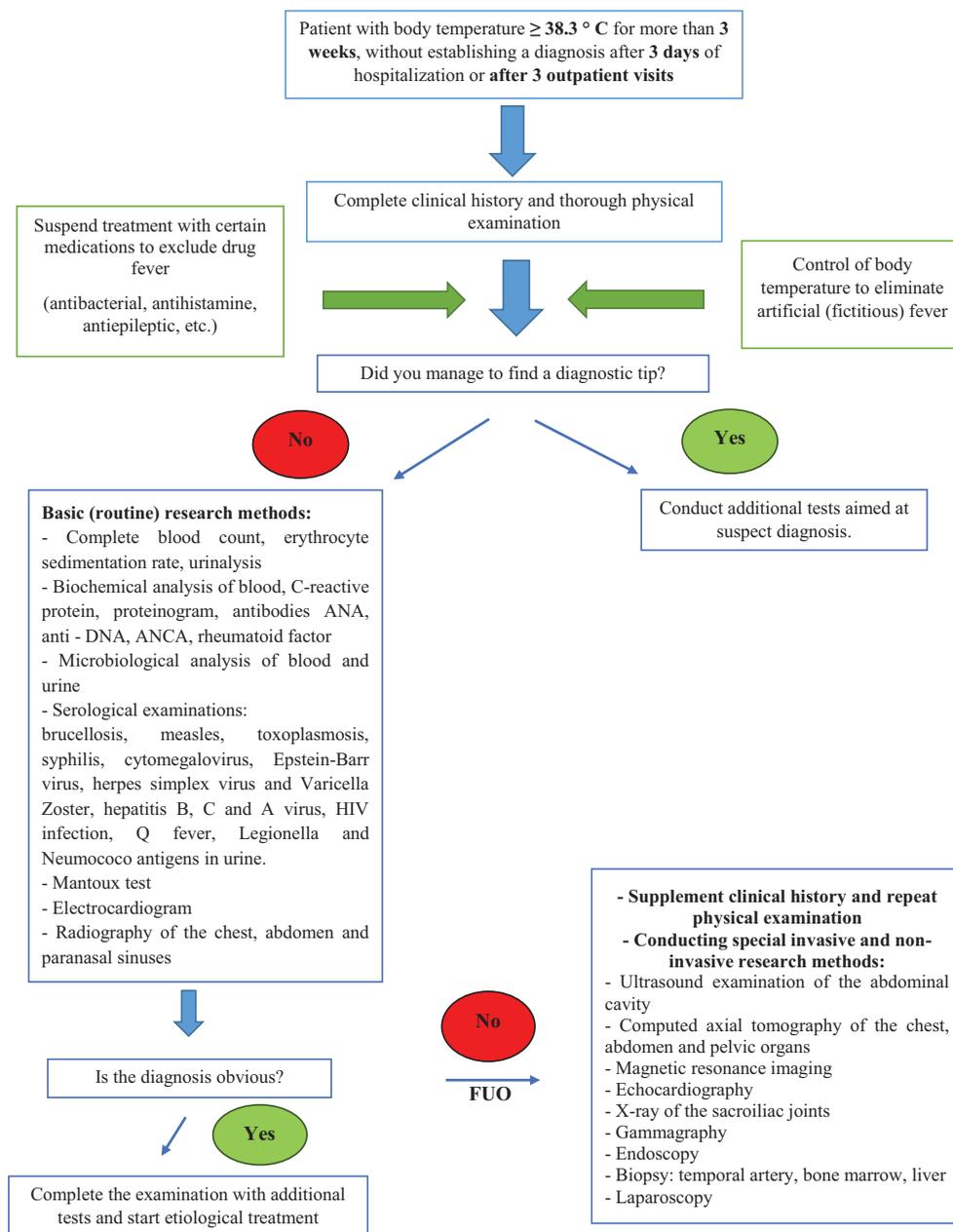


Figure 1. The diagnostic search algorithm for the etiological cause of FUO, developed in the hospital “Obispo Polanco” and used in this study

Note: ANA — antinuclear antibodies, ANCA — antineutrophil cytoplasmic antibodies, HIV — human immunodeficiency virus, anti-DNA — anti-double stranded DNA antibodies, FUO — fever of unknown origin

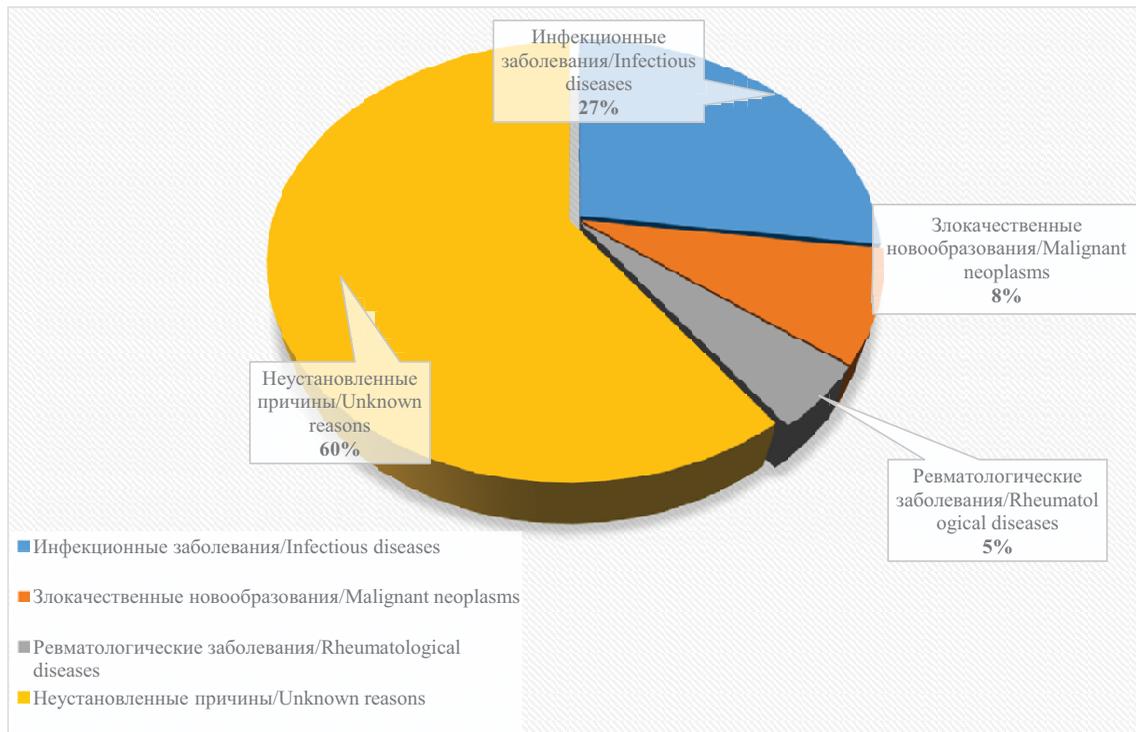


Рисунок 2. Распределение этиологических факторов ЛНП среди общего количества случаев
Figure 2. Distribution of etiological factors of FUO among the total number of cases

Примечание/Note: ЛНП — лихорадка неясного генеза-/ FUO — fever of unknown origin

исследованиями [6], поэтому необходим индивидуализированный подход к каждому конкретному пациенту и целенаправленное обследование во избежание проведения излишних дополнительных методов исследования. Клинический анамнез и физикальное обследование пациентов должны быть исчерпывающими и являются фундаментальным шагом в диагностическом поиске ЛНП. Однако несмотря на систематизированный подход к диагностике этой патологии и выполнение полного спектра исследований, в большинстве случаев этиологическая причина ЛНП остается неизвестной, что подтвердило и наше исследование — в 61 % всех обследованных (51 пациент) мы также не смогли установить причину ЛНП.

Выводы

Таким образом, лихорадка неизвестного происхождения является синдромом сложного клинического ведения, что требует строго организованного плана действий со стороны медицинских специалистов, позволяющего установить возможную причину в кратчайшие сроки и начать этиологическое лечение.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих

интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

- Grupo científico DTM. Green Book: Diagnóstico, Tratamiento médico. Madrid: Marbán Libros S.L. 2009; 1029 — 1057
- Daniel Suarez Pita, Julio César Vargas Romero, Juan Salas Jarque, et al. Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. Servicio de Medicina Interna Hospital Universitario «12 de octubre» Madrid: 8a edición. 2016; 183 — 188
- Petersdorf RC, Larson E. FUO revisited. Trans Am Clin Climatol Assoc. 1983; 94: 44-54.
- Cruz Peña LA, Rodríguez H, Pérez Caballero D. Fiebre de origen desconocido: revisión de 105 pacientes. Revista Cubana de Medicina. 1995; 34: 1-19
- David H Bor. Etiologies of fever of unknown origin in adults. Julio 03, 2018; de Wolters Kluwer [Electronic resource]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/etiologies-of-fever-of-unknown-origin-in-adults> (date of the application: 22. 01. 2019)
- Ingrid Katherine Almonacid Vázquez, Adriana Ibarra. Enfoque diagnóstico de la fiebre de origen desconocido (FOD). Marzo de 2018; de MEDFAMPUJ [Electronic resource]. URL: <https://preventiva.wordpress.com/2018/03/08/enfoque-diagnostico-de-la-fiebre-de-origen-desconocido-fod/> (date of the application: 18. 01. 2019)

А

Статья получена/Article received 13.03.2019 г.
 Принята к публикации/Adopted for publication 05.04.2019 г.