

---

# ЛИХОРАДКА У ДЕТЕЙ

## Клиническое руководство

Под редакцией  
А. Сахиб Эль-Радхи  
Джеймса Кэрролла  
Найджела Кляйна

Перевод с английского  
под редакцией  
профессора Н.С. Подчерняевой



Москва  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»  
2022

---

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие к изданию на русском языке .....	12
Предисловие к изданию на английском языке.....	15
Участники издания .....	18
Благодарность .....	19
Список сокращений и условных обозначений .....	20
Вступление .....	21
<b>Глава 1. Лихорадка .....</b>	<b>23</b>
1.1. Определения.....	24
1.2. Типы лихорадки .....	25
1.3. Фазы лихорадки .....	29
1.4. Клиническая картина лихорадки .....	30
1.5. Влияние лихорадки на метаболизм .....	34
1.6. Потенциальные осложнения .....	35
1.7. Классификация лихорадки .....	36
1.7.1. Лихорадка с очаговыми симптомами.....	37
1.7.2. Лихорадка без очаговых симптомов (бактериемия) .....	44
1.7.3. Персистирующая лихорадка неясного генеза.....	47
1.8. Фетальные пороки развития и лихорадка.....	50
1.9. Лекарственная лихорадка .....	52
Список использованной литературы.....	55
<b>Глава 2. Гипертермия .....</b>	<b>57</b>
2.1. Определение.....	57
2.2. Физиология .....	58
2.3. Эффекты гипертермии .....	59
2.4. Причины гипертермии .....	61
2.4.1. Гипертермия вследствие повышенного теплообразования.....	61
2.4.2. Гипертермия вследствие снижения теплоотдачи .....	69
2.4.3. Неклассифицированная гипертермия .....	76
2.4.4. Лечебный эффект гипертермии .....	80
Список использованной литературы.....	83
<b>Глава 3. Патогенез лихорадки .....</b>	<b>86</b>
3.1. Исторический экскурс .....	86
3.2. Определения .....	87
3.3. Экзогенные пирогены.....	89
3.3.1. Микробные экзогенные пирогены.....	90
3.3.2. Немикробные пирогены.....	91
3.4. Моноцитарно-макрофагальная система.....	91
3.5. Эндогенные пирогены .....	92
3.5.1. Интерлейкин-1 .....	92
3.5.2. Фактор некроза опухоли.....	94

3.6. Активированные лимфоциты.....	95
3.6.1. Интерфероны .....	96
3.6.2. Интерлейкин-2.....	97
3.6.3. Интерлейкин-6.....	97
3.6.4. Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор .....	98
3.7. Терморегуляция.....	99
3.7.1. Теплообразование.....	99
3.7.2. Теплоотдача .....	100
3.7.3. Терморегуляция на уровне центральной нервной системы.....	101
3.8. Развитие лихорадки .....	103
Список использованной литературы.....	103
<b>Глава 4. Измерение температуры тела.....</b>	<b>105</b>
4.1. Введение.....	105
4.2. История термометра .....	106
4.3. Центральная температура.....	108
4.4. Значение измерения температуры: тщательное или скрининговое.....	109
4.5. Измерение температуры тела .....	110
4.5.1. Тактильная оценка температуры тела .....	110
4.5.2. Термометры .....	111
4.6. Место измерения температуры тела .....	112
4.6.1. Подмышечная область .....	113
4.6.2. Кожа.....	114
4.6.3. Сублингвальная область (оральная температура).....	115
4.6.4. Прямая кишка (ректальная температура) .....	116
4.6.5. Тимпаническая термометрия (тимпанальная температура) .....	117
4.7. Рекомендация Национального института здоровья и совершенствования медицинской помощи [26] .....	119
4.8. Измерение температуры тела, основанное на принципах доказательной медицины .....	119
4.9. Заключение.....	122
Список использованной литературы.....	123
<b>Глава 5. Лихорадка при распространенных инфекционных заболеваниях .....</b>	<b>125</b>
5.1. Острые инфекции верхних дыхательных путей .....	126
5.1.1. Вирусные инфекции верхних дыхательных путей .....	126
5.1.2. Тонзиллофарингит .....	129
5.1.3. Средний отит .....	131
5.1.4. Инфекционный мононуклеоз.....	132
5.1.5. Острая обструкция верхних дыхательных путей .....	134
5.2. Острая инфекция нижних дыхательных путей.....	137
5.2.1. Бронхиолит .....	137
5.2.2. Астма.....	138
5.3. Пневмония .....	141
5.3.1. Пневмония у новорожденных .....	143
5.3.2. Пневмония у детей в возрасте от 1 мес до 4 лет .....	144

5.3.3. Пневмония у детей старше 4 лет .....	145
5.3.4. Пневмония у детей независимо от возраста .....	146
5.4. Гастроэнтерит .....	147
5.4.1. Бактериальный гастроэнтерит .....	149
5.4.2. Вирусный гастроэнтерит .....	155
5.5. Вирусный гепатит .....	157
5.5.1. Вирус гепатита А .....	157
5.5.2. Вирус гепатита В .....	158
5.6. Инфекция мочевыводящих путей .....	159
5.7. ВИЧ-инфекция .....	161
5.8. Нейроинфекции .....	166
5.8.1. Менингит .....	166
5.8.2. Острый вирусный энцефалит .....	174
5.8.3. Абсцесс мозга .....	175
5.9. Остеомиелит и септический артрит (см. также главу 12) .....	176
5.10. Вирусные экзантемы .....	177
5.10.1. Корь .....	178
5.10.2. Ветряная оспа .....	179
5.10.3. Краснуха .....	180
5.10.4. Инфекционная эритема .....	181
5.10.5. Внезапная экзантема .....	182
5.11. Тропические заболевания .....	183
5.11.1. Туберкулез .....	183
5.11.2. Малярия .....	185
5.11.3. Бруцеллез .....	188
5.11.4. Болезнь Лайма .....	189
5.11.5. Лептоспироз .....	191
5.11.6. Лейшманиоз .....	192
5.11.7. Лихорадка и нарушения питания .....	193
Список использованной литературы .....	194
<b>Глава 6. Лихорадка при неинфекционных заболеваниях .....</b>	<b>197</b>
6.1. Гематология .....	198
6.1.1. Гемолитические анемии .....	198
6.1.2. Железодефицитная анемия .....	203
6.1.3. Мегалобластная анемия .....	204
6.1.4. Нейтропения (см. также раздел «Лихорадка при неопластических заболеваниях») .....	205
6.1.5. Фебрильные реакции при гемотрансфузиях .....	207
6.2. Неопластические заболевания .....	210
6.2.1. Лихорадка при неопластических заболеваниях (фебрильная нейтропения) .....	210
6.2.2. Опухоли центральной нервной системы .....	218
6.3. Ревматические болезни и васкулиты .....	219
6.3.1. Ревматическая лихорадка .....	219
6.3.2. Ювенильный идиопатический артрит .....	221

6.3.3. Системная красная волчанка и другие системные заболевания соединительной ткани.....	225
6.3.4. Другие системные заболевания соединительной ткани.....	227
6.3.5. Синдром активации макрофагов .....	227
6.3.6. Болезнь Kawasaki.....	228
6.4. Неклассифицируемая лихорадка.....	231
6.4.1. Лихорадка в послеоперационном периоде.....	231
6.4.2. Лихорадка после вакцинации.....	232
6.4.3. Саркоидоз.....	235
6.4.4. Семейная средиземноморская лихорадка (см. также главу 1) .....	237
6.4.5. Гипогидротическая эктодермальная дисплазия .....	238
6.4.6. Синдром Свита (острый фебрильный нейтрофильный дерматоз).....	239
6.4.7. Семейная вегетативная дисавтономия (синдром Райли—Дея) .....	239
6.4.8. Инфантильный кортикальный гиперостоз (болезнь Кеффи) .....	240
6.4.9. Лихорадка, связанная с прорезыванием зубов.....	241
Список использованной литературы.....	241
<b>Глава 7. Фебрильные судороги .....</b>	<b>244</b>
7.1. Введение и определения .....	245
7.2. Эпидемиология фебрильных судорог.....	246
7.3. Патогенез фебрильных судорог .....	246
7.4. Лихорадка и ее причины.....	248
7.5. Клиническая картина.....	249
7.6. Рецидивирующие фебрильные судороги .....	251
7.7. Дифференциальный диагноз .....	252
7.8. Прогноз.....	252
7.8.1. Риск эпилепсии .....	252
7.9. Фебрильный эпилептический статус .....	254
7.10. Тактика ведения .....	254
7.10.1. Первоначальная тактика ведения.....	254
7.10.2. Профилактика рецидивов.....	256
Список использованной литературы.....	258
<b>Глава 8. Гипотермия .....</b>	<b>260</b>
8.1. Гипотермия у новорожденных .....	260
8.1.1. Физиологические аспекты .....	261
8.1.2. Ранняя гипотермия .....	264
8.1.3. Поздняя гипотермия .....	265
8.1.4. Холодовая травма .....	267
8.1.5. Тактика ведения новорожденных с гипотермией.....	267
8.2. Гипотермия у детей старшего возраста .....	269
8.2.1. Гипотермия при несчастных случаях.....	271
8.2.2. Спонтанная гипотермия.....	274
8.2.3. Инфекция.....	274

8.2.4. Лекарственная гипотермия .....	275
8.2.5. Поражения центральной нервной системы.....	275
8.2.6. Метаболические причины .....	276
8.2.7. Гипотермия у истощенных детей (тропическая гипотермия).....	276
8.2.8. Тактика ведения гипотермии .....	276
8.3. Лечебная гипотермия (прицельное температурное воздействие).....	278
Список использованной литературы.....	281
<b>Глава 9. Полезна ли лихорадка?</b> .....	283
9.1. Эволюция аргументов в пользу тезиса о лихорадке как полезной реакции .....	283
9.1.1. Эволюция лихорадки .....	283
9.1.2. Метаболическая «цена» лихорадки .....	284
9.1.3. Лихорадка — «рудимент»?.....	284
9.2. Аргументы в пользу лихорадки .....	285
9.2.1. Влияние повышенной температуры тела на микроорганизмы.....	285
9.2.2. Влияние повышенной температуры тела на защитные механизмы.....	286
9.2.3. Влияние подавления лихорадки на течение основного заболевания .....	286
9.2.4. Теория о роли гигиены .....	287
9.3. Аргументы в пользу тезиса о лихорадке как вредной реакции .....	289
9.3.1. Позиция и ожидания родителей .....	289
9.3.2. Мнения, распространенные среди врачей .....	289
9.3.3. Дискомфорт, сопутствующий лихорадке .....	290
9.3.4. Риск фебрильных судорог .....	290
9.3.5. Мнения, опровергающие аргументы о вреде лихорадки.....	291
9.3.6. Когда лихорадка может быть действительно вредной? .....	291
9.4. Заключение.....	292
9.4.1. Уроки, извлеченные из истории .....	292
9.4.2. Уроки, извлеченные из исследований последних лет .....	293
9.4.3. Мнение авторов .....	294
Список использованной литературы.....	295
<b>Глава 10. Лечение лихорадки (антипиретики)</b> .....	298
10.1. История применения антипиретиков.....	298
10.2. Механизмы действия антипиретиков.....	299
10.3. Выбор антипиретиков .....	300
10.4. Показания к назначению антипиретиков .....	300
10.5. Насколько полезны антипиретики? .....	301
10.5.1. Аргументы за назначение антипиретиков .....	302
10.5.2. Аргументы против назначения антипиретиков .....	303
10.6. Антипиретики.....	304
10.6.1. Парацетамол (Ацетаминофен <sup>®</sup> ).....	305
10.6.2. Ибупрофен .....	309
10.6.3. Ацетилсалициловая кислота.....	311

10.6.4. Другие антипиретики .....	316
10.6.5. Стероидный антипирез.....	317
10.7. Сочетанное назначение антипиретиков.....	317
10.8. Физические методы лечения .....	318
10.9. Тактика ведения лихорадящих больных в стационаре .....	319
10.9.1. Оценка состояния лихорадящего ребенка .....	319
10.9.2. Измерение температуры тела (см. также главу 4) .....	320
10.9.3. Когда лихорадящего ребенка следует госпитализировать? .....	322
10.9.4. Когда назначать антипиретики? .....	323
10.9.5. Рекомендации по применению антибиотиков .....	324
10.10. Тактика ведения лихорадки в домашних условиях .....	324
10.10.1. Измерение температуры тела .....	324
10.10.2. Оценка состояния ребенка при лихорадке .....	325
10.10.3. Применение антипиретиков .....	325
10.10.4. Когда следует обратиться к врачу? .....	327
10.11. Лихорадкофобия и ее лечение .....	328
Список использованной литературы.....	329
<b>Глава 11. Лихорадка, комплементарная и альтернативная медицина .....</b>	<b>331</b>
11.1. Гомеопатия .....	332
11.2. Фитотерапия .....	333
11.3. Ароматерапия.....	335
11.4. Безопасность гомеопатии, фито- и ароматерапии.....	336
11.5. Акупунктура .....	337
11.6. Рефлексотерапия.....	338
11.7. Массаж.....	339
11.8. Шиацу.....	339
11.9. Хиропрактика.....	339
11.10. Остеопатия.....	340
11.11. Духовное целительство .....	340
Список использованной литературы.....	341
<b>Глава 12. Дифференциальная диагностика лихорадочных заболеваний .....</b>	<b>343</b>
12.1. Дифференциальная диагностика лихорадки инфекционной и неинфекционной природы .....	344
12.2. Дифференциальная диагностика вирусной и бактериальной инфекции .....	345
12.3. Периодическая лихорадка.....	346
12.4. Лихорадка неясного генеза .....	348
12.5. Дифференциальная диагностика гипертермических состояний .....	351
12.6. Необъяснимая гипотермия .....	352
12.7. Фарингит/тонзиллит .....	353
12.8. Дифференциальная диагностика пневмонии и других причин инфильтрации легких.....	354
12.8.1. Инфильтраты в легких.....	356
12.9. Дифференциальная диагностика боли в животе .....	357
12.9.1. Панкреатит.....	359
12.9.2. Амебный абсцесс печени .....	359

12.10. Гастроэнтерит.....	360
12.11. Дифференциальная диагностика желтухи .....	360
12.12. Кома.....	360
12.12.1. Интракраниальные инфекции.....	362
12.12.2. Неинтракраниальные инфекции .....	363
12.12.3. Угнетение сознания при отсутствии лихорадки .....	363
12.13. Лихорадка при заболеваниях, возникающих в тропических странах.....	364
12.14. Сыпь с не бледнеющими при надавливании элементами у лихорадящих детей.....	365
12.15. Воспалительный артрит .....	366
12.16. Лихорадка в послеоперационном периоде .....	369
12.17. Судороги .....	370
12.17.1. Заболевания и состояния: отличительные особенности (диагностические признаки).....	370
<b>Глава 13. История лихорадки .....</b>	<b>373</b>
13.1. Введение .....	373
13.2. Античные цивилизации .....	374
13.2.1. Медицина Древнего Египта .....	374
13.2.2. Медицина Междуречья .....	375
13.2.3. Древнекитайская медицина .....	376
13.2.4. Древнеиндийская медицина .....	376
13.2.5. Медицина Древней Греции.....	377
13.2.6. Древнееврейская медицина .....	378
13.3. Медицина в Средние века.....	379
13.4. Арабская медицина в Средние века.....	380
13.5. Европейская медицина.....	380
13.6. История лечения лихорадкой .....	383
13.7. Современные концепции: лихорадка может быть полезной.....	384
Список использованной литературы.....	384
<b>Глава 14. Глоссарий.....</b>	<b>386</b>
Предметный указатель.....	396



---

## Глава 1

# ЛИХОРАДКА

### *Основные положения*

- Лихорадка — частый симптом у детей, являющийся причиной 20–30% всех обращений к педиатру.
- При лихорадке важен не столько уровень повышения температуры тела, сколько общее состояние ребенка.
- Нормальная температура тела не исключает серьезной инфекции.
- У большинства лихорадящих детей в возрасте до 36 мес выявляют очаговую инфекцию; важную роль в диагностике играют тщательно собранный анамнез и клиническое обследование. Вирусные инфекции верхних дыхательных путей (ИВДП) — наиболее распространенные инфекции.
- У большинства детей в возрасте от 0 до 36 мес при отсутствии явного очага инфекции, вероятно, отмечается вирусная инфекция, но могут быть и две серьезные бактериальные инфекции, в частности ИМП или бактериемия.
- Новорожденные с фебрильной лихорадкой и дети в тяжелом состоянии, независимо от возраста, имеют повышенный риск серьезных бактериальных инфекций и нуждаются в антибактериальной терапии, госпитализации и полном обследовании для исключения сепсиса. Оно включает посев крови и мочи, клинический анализ крови, определение уровня С-реактивного белка (СРБ) и по показаниям рентгенографию грудной клетки, люмбальную пункцию и анализ кала.
- К лечению детей в возрасте 1–36 мес, у которых отсутствуют локальные признаки инфекции, подходят более избирательно: если температура тела превышает 39 °С, количество лейкоцитов в крови —  $>15\,000/\text{мм}^3$ , а уровень СРБ —  $>40\text{ мг/л}$ , берут на посев мочу и кровь и назначают цефалоспорины III поколения (цефтриаксон или цефотаксим).
- Распространенность заболеваний, являющихся причиной лихорадки неясного генеза (ЛНГ), зависит от географии региона и уровня социально-экономического развития страны.
- Заболевания с атипичной клинической картиной чаще оказываются причиной ЛНГ, чем редкие и экзотические инфекции.

## 1.1. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Лихорадку можно охарактеризовать как с патофизиологической, так и с клинической точки зрения.

**С патофизиологической точки зрения** лихорадка характеризуется повышением термоустановочной точки в гипоталамическом центре терморегуляции под влиянием интерлейкина-1 (ИЛ-1). В ответ на смещение установочной точки температурного гомеостаза на более высокий уровень активируется ряд процессов для достижения новой установочной точки. Это происходит за счет физиологических процессов, которые минимизируют потерю тепла, в частности, путем вазоконстрикции, и повышают теплопродукцию за счет дрожи. К поведенческим способам повышения температуры тела относят пребывание в помещении или местности с высокой температурой воздуха, надевание дополнительной одежды, закутывание в постели, горячее питье.

**С клинической точки зрения**, под лихорадкой понимают повышение температуры тела более чем на  $1\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $1,8\text{ }^{\circ}\text{F}$ ) по сравнению со средней нормальной температурой в данной точке ее измерения. Так, температура тела в подмышечной впадине в норме колеблется от  $34,7$  до  $37,4\text{ }^{\circ}\text{C}$  и составляет в среднем  $36,4\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Повышение температуры тела на  $1\text{ }^{\circ}\text{C}$  соответствует средней температуре тела  $37,4\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Ниже приведена температура в различных участках тела, которая расценивается как лихорадка.

Ректальная температура	$\geq 38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$
Оральная температура	$\geq 37,6\text{ }^{\circ}\text{C}$
Подмышечная температура	$\geq 37,4\text{ }^{\circ}\text{C}$
Температура барабанной перепонки	$\geq 37,6\text{ }^{\circ}\text{C}$

Под лихорадкой понимают повышение внутренней температуры до  $38,3\text{ }^{\circ}\text{C}$  и выше, то есть выше верхнего предела нормальной температуры тела (см. также главу 4).

То, что критерием лихорадки считают повышение температуры тела на  $1\text{ }^{\circ}\text{C}$  и более по сравнению со средней нормальной температурой, обусловлено суточными колебаниями температуры тела с максимумом в вечернее время (16–18 ч) и минимумом в утренние часы перед пробуждением (4–5 утра). Этот ритм регулируется гипоталамическим светочувствительным супрахиазмальным ядром, реагирующим на свет, попадающий в глаза. Суточные колебания температуры у детей выражены в большей мере, чем у взрослых, и более значительны при фебрильной лихорадке.

У детей младшего возраста отмечается относительно высокая ректальная температура. Начиная с двухлетнего возраста, она постепенно снижается до уровня взрослых и стабилизируется после завершения периода полового созревания.

## 1.2. ТИПЫ ЛИХОРАДКИ

Значимость паттернов фебрильной лихорадки для медицинской практики постепенно снижается, так как лишь при немногих заболеваниях они имеют специфический характер, и иногда одно и то же заболевание проявляется различными типами лихорадки. Кроме того, диагноз в настоящее время часто удается установить с помощью лабораторных анализов даже до того, как проявится специфический тип лихорадки. В клинической практике встречается несколько типов лихорадки, которые имеют диагностическое значение, например характерная лихорадка при малярии (табл. 1.1).

**Таблица 1.1.** Типы лихорадки при детских заболеваниях

Тип лихорадки	Заболевания
Непрерывная	Брюшной тиф, злокачественная тропическая малярия
Ремиттирующая	Большинство вирусных или бактериальных заболеваний, бактериальных инфекций
Интермиттирующая	Малярия, лимфома, эндокардит
Гектическая, или септическая	Болезнь Кавасаки, гнойная инфекция
Ежедневная	Малярия, вызванная <i>P. vivax</i>
С двойным суточным пиком	Кала-азар, ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), лекарственная лихорадка (например, на карбамзепин)
Возвратная или периодическая	Трехдневная или четырехдневная малярия, бруцеллез
Рецидивирующая лихорадка	Семейная средиземноморская лихорадка

Тип лихорадки определяется особенностями ее начала (постепенное или острое), колебаниями температуры тела в течение суток и всего заболевания, цикличностью и ответом на лечение. Ниже приведены характеристики отдельных типов лихорадки.

- Длительная, или постоянная лихорадка характеризуется стойким повышением температуры тела при максимальной амплитуде ее колебания 0,4 °С в течение суток. Этот тип обычно не сопровождается ознобом или дрожью. Суточные колебания температуры незначительны или отсутствуют вовсе. Этот тип характерен для брюшного тифа, также может наблюдаться при бактериальном эндокардите, туберкулезе и приеме некоторых лекарств.
- Ремиттирующая лихорадка характеризуется ежедневным снижением температуры, которая, однако, не достигает нормального уровня. Температура тела может повышаться не менее чем на 0,3 °С и не более чем на 1,4 °С. Это наиболее частый тип лихорадки в педиатрической практике, он не является специфичным для какого-либо заболевания. Отмечаются суточные колебания температуры, особенно если причиной лихорадки стало инфекционное заболевание.

- Интермиттирующая лихорадка характеризуется снижением температуры до нормы ежедневно обычно утром, пик приходится на вторую половину дня. Амплитуда повышения температуры та же, что и при ремиттирующей лихорадке. Это второй по частоте тип лихорадки в клинической практике.
- Гектическая (или септическая) лихорадка — ремиттирующая или интермиттирующая лихорадка со значительной разницей температуры ( $>1,4$  °С) между максимальным и минимальным ее значениями.
- Ежедневная лихорадка, вызываемая *P. vivax*, отличается ежедневным повышением температуры тела. Она может вызываться также распространенными вирусными и бактериальными инфекциями.
- Ежедневная лихорадка с двумя пиками проявляется двумя подъемами температуры в течение суток (12-часовые циклы). Наблюдается при малярии или при приеме таких лекарств, как карбамазепин.
- Волнообразная (ундулирующая) лихорадка проявляется постепенным повышением температуры, которая удерживается на высоких значениях в течение нескольких дней и затем постепенно снижается до нормального уровня. Причиной лихорадки этого типа может быть бруцеллез.
- Пролонгированная лихорадка — лихорадка при каком-либо заболевании, длительность которой превышает ожидаемую (например, более 10 дней при вирусной ИВДП).
- Возвратная, рецидивирующая и периодическая лихорадки рассмотрены далее.

### Рецидивирующая лихорадка

Под рецидивирующей лихорадкой (РЛ) понимают возникновение не менее трех эпизодов лихорадочного состояния в течение 6 мес с бессимптомными интервалами длительностью от 7 дней. РЛ может быть обусловлена инфекционными и неинфекционными причинами (табл. 1.2). Наиболее частой причиной РЛ у детей являются вирусные ИВДП. Эти инфекции повторяются нерегулярно и обычно проходят в течение недели. У детей младшего возраста бывают один-два случая ИВДП ежемесячно, особенно при посещении дошкольного учреждения (глава 5). У детей с вирусной ИВДП, кроме лихорадки, отмечаются и другие симптомы (например, насморк, кашель), через которые возможно установить ее причину. В эндемичных районах наиболее частой причиной РЛ является малярия, именуемая трехдневной лихорадкой, при которой пики повышения температуры тела наблюдаются каждые 48 ч вследствие воздействия возбудителей *P. vivax* и *P. ovale*; и четырехдневной лихорадкой, при которой пики повышения температуры тела наблюдаются каждые 72 ч из-за действия возбудителей *P. malariae*. У детей приступы лихорадки менее очевидны. После исключения инфекций перед врачами стоит задача установления диагноза, то есть определения этиологии заболевания

у ребенка с РЛ. При этом следует рассматривать аутоиммунные, онкогематологические и аутовоспалительные заболевания.

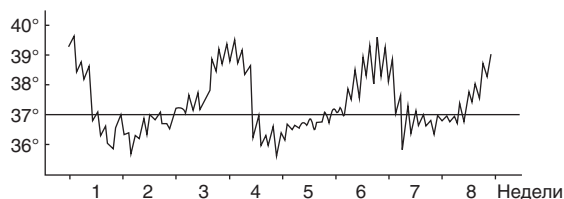
**Таблица 1.2.** Основные причины рецидивирующей лихорадки

Инфекционные причины	Неинфекционные причины
Вирусная [острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ)], вирус Эпштейна–Барр)	Иммунообусловленные [целиакия, системная красная волчанка (СКВ)]
Бактериальные (бруцелла)	Новообразования
Грибковые (гистоплазмоз)	Лекарственная лихорадка
Паразитарные (малярия, токсоплазмоз)	
Рецидивирующая лихорадка (боррелия)	Аутовоспалительные заболевания (см. далее)

Лихорадка (болезнь) крысиного укуса, вызываемая *Spirillum minus*, проявляется эпизодами рецидивирующей лихорадки длительностью от нескольких недель или месяцев. К симптомам заболевания относят озноб, головные боли, увеличение лимфатических узлов, близких к месту крысиного укуса, высыпания на коже, артралгии и миалгии. Афебрильные интервалы обычно кратковременные и длятся 3–7 дней. Диагноз подтверждается данными анамнеза (контакт с крысами) и микроскопическим исследованием выделений из раны в темном поле.

Лихорадка Пеля–Эбштейна. Лихорадка — один из наиболее частых симптомов лимфомы Ходжкина (лимфогранулематоза). Она наблюдается примерно в 35% случаев, обычно интермиттирующая. Этот паттерн лихорадки был описан Пелем и Эбштейном в 1887 г., поначалу считавших, что она является характерным проявлением лимфогранулематоза. Лихорадка такого типа встречается лишь у некоторых больных лимфогранулематозом, но если она присутствует, можно предполагать это заболевание.

Этот тип лихорадки характеризуется рецидивирующими эпизодами повышения температуры тела до 40 °С продолжительностью 3–10 дней (обычно неделя), после чего следует афебрильный период примерно такой же длительности (рис. 1.1). Причина лихорадки этого типа, возможно, связана с тканевой деструкцией или сопутствующей гемолитической анемией.



**Рис. 1.1.** Тип лихорадки Пеля–Эбштейна

### Возвратная лихорадка

Термином «возвратная лихорадка» обозначают рецидивирующую лихорадку, которая вызывается многими видами рода *Borrelia* и передается через укусы вшей или клещей. Вши являются переносчиками *Borrelia recurrentis* (возбудителя эпидемического возвратного тифа, передаваемого через укусы вшей) от инфицированных людей здоровым. Клещи являются переносчиками от грызунов (крысы, мыши, белки) не менее 15 различных видов боррелий, которые вызывают эндемические клещевые возвратные лихорадки. К наиболее известным клещевым лихорадкам относится болезнь Лайма (см. главу 5), возбудителем которой является *B. burgdorferi*, передаваемая здоровым людям при укусе клеща, зараженного этими бактериями.

Возвратная лихорадка характеризуется быстрым подъемом температуры, рецидивирующие эпизоды высокой лихорадки длительностью 3–6 дней сменяются афебрильными периодами такой же продолжительности. Максимальное повышение температуры достигает 40,6 °С при клещевой возвратной лихорадке и 39,5 °С — при возвратном тифе (вшиевой возвратной лихорадке). К другим симптомам возвратной лихорадки относятся миалгия, головная боль, боль в животе и нарушение чувствительности. После первого фебрильного эпизода, длящегося около 2 дней, на теле может появиться сыпь. Диагноз подтверждается с помощью исследования крови пациента методом толстой капли во время фебрильных эпизодов.

Разрешение каждого фебрильного эпизода может сопровождаться реакцией Яриша–Харксхаймера (JHR) в течение нескольких (6–8) часов, которая возникает после начала антибактериальной терапии. Она обусловлена попаданием в кровь большого количества эндотоксина, высвобождающегося при разрушении микроорганизмов под действием антибиотиков. JHR очень часто наблюдается при лечении больных сифилисом, реже при лептоспирозе, болезни Лайма и бруцеллезе. Степень выраженности симптомов этой реакции может быть различной: от незначительного повышения температуры тела и повышенной утомляемости до развернутой картины анафилактической реакции.

### Синдромы периодической лихорадки (аутовоспалительные заболевания)

Периодическая лихорадка похожа на возвратную лихорадку, но ее повторные проявления более циклические. Они в основном генетически обусловлены и характеризуются органоспецифическим воспалением, клинически проявляются перекрестными синдромами, включающими артралгии/артрит, кожные высыпания, боль в животе, конъюнктивит и в некоторых случаях — неврологические симптомы.

Первые симптомы появляются в раннем возрасте, обычно до 1 года (например, криопирин-ассоциированные периодические синдромы, CAPS). Если при некоторых аутовоспалительных синдромах — синдроме гипе-

риммуноглобулинемии D (HIDS) и синдроме периодической лихорадки с афтозным стоматитом, фарингитом, лимфаденитом (PFAPA), как правило, наблюдается повышение температуры тела до 39–40 °С, то CAPS свойственна менее высокая температура. Для некоторых аутовоспалительных синдромов (PFAPA и циклическая нейтропения) характерна периодичность с рецидивами через 21–28 дней, что не свойственно другим. Если некоторые аутовоспалительные синдромы (например, HIDS) наблюдаются в течение всей жизни, то другие (например, PFAPA) проходят до наступления зрелости.

Термин «аутовоспалительное заболевание» был предложен для описания группы заболеваний, характеризующихся спонтанно возникающими обострениями системного воспаления без значимых признаков аутоиммунной реакции (низкие уровни аутоантител) или инфекции. Причиной аномально высокой активности воспаления является дефект врожденного иммунитета [1].

Синдромы, которые были идентифицированы за прошедшие 20 лет, представлены в табл. 1.3. Чаще других наблюдаются семейная средиземноморская лихорадка (FMF) и PFAPA. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) намного более эффективны, чем парацетамол, для купирования лихорадки при этих синдромах. К числу антагонистов рецепторов, блокирующих биологическую активность ИЛ-1 [2], относится препарат анакинра ИЛ-1 — это цитокин, продукция которого в ответ на воспалительные импульсы индуцирует развитие воспалительных реакций (глава 3).

### 1.3. ФАЗЫ ЛИХОРАДКИ

Лихорадка характеризуется тремя следующими фазами.

- Фаза повышения температуры тела часто сопровождается ощущением дискомфорта и является результатом уменьшения теплоотдачи вследствие вазоконстрикции и повышения теплопродукции вследствие озноба. Больной ощущает зябкость, кожа становится холодной на ощупь.
- Фаза стабилизации температуры тела (кризис) характеризуется ее установлением на новом уровне термоустановочной точки. Теплоотдача и теплотеря уравниваются как и в норме, но на более высоком уровне термоустановочной точки в гипоталамическом центре терморегуляции. Наличие у больного чувства жара и розовой окраски кожи свидетельствует о пике повышения температуры. По достижении этой фазы у ребенка улучшается самочувствие, прекращается озноб.
- Фаза нормализации температуры тела может протекать литически, в течение нескольких (2–3) дней, или критически, в течение нескольких часов. В этой фазе отмечается потоотделение.

В табл. 1.4 приведены данные об основных механизмах поддержания нормальной и аномальной температуры тела.

**Таблица 1.4.** Периферические механизмы, обеспечивающие нормальную и аномальную температуру тела

Механизм	Пример	Соответствие температуры тела уровню гипоталамической термоустановочной точки регуляции в гипоталамусе
Теплопродукция равна теплоотдаче	Здоровье, вторая фаза лихорадки	Температура тела соответствует уровню термоустановочной точки
Теплопродукция выше теплоотдачи	Первая фаза лихорадки, злокачественная гипертермия	Температура тела выше уровня термоустановочной точки
Теплоотдача ниже теплопродукции	Тепловой удар	Температура тела выше уровня термоустановочной точки
Теплопродукция ниже теплоотдачи	Гипотермия	Температура тела ниже уровня термоустановочной точки

## 1.4. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЛИХОРАДКИ

Субъективное ощущение повышенной температуры тела у детей обычно отсутствует, и ее, как правило, обнаруживают родители. Симптомы включают ощущение зябкости, ломоту в теле, головную боль и слабость. Клинические признаки лихорадки отличаются значительным разнообразием и зависят от остроты ее развития, возраста ребенка, характера заболевания, вызвавшего лихорадку. Наиболее частые проявления обобщены в табл. 1.5.

**Таблица 1.5.** Клинические проявления лихорадки

Характер изменений	Клинические проявления
Симптомы	Озноб, миалгия, головные боли, анорексия, чрезмерная сонливость, усталость, жажда, делирий, уменьшенное выделение мочи (олигурия)
Признаки	Сонливость, раздражительность, тахикардия, тахипноз, повышенное АД, покраснение лица, шумное дыхание, снижение скорости клубочковой фильтрации СКФ, протеинурия
	Усиление (или появление) функционального сердечного шума и третьего тона
Электрокардиография (ЭКГ), изменения	Укорочение интервала Q-T, увеличение числа желудочковых эктопических сокращений

Симптомы, непосредственно связанные с лихорадкой, включают следующее.

- Озноб или сильная дрожь обычно знаменуют начало лихорадки и являются результатом высвобождения цитокинов и простагландинов, что приводит к быстрому мышечному сокращению и расслаблению. У детей



младшего возраста озноб, как правило, не наблюдается или бывает так слабо выражен, что остается незамеченным. Озноб более характерен для некоторых заболеваний, например для бактериемии и долевой пневмонии. Он возможен и при вирусных инфекциях, а также при заболеваниях неинфекционной природы, например при лимфоме.

- К другим симптомам лихорадки относятся миалгия и утомляемость, снижение или отсутствие аппетита, а также нарушение чувствительности.
- Под видом лихорадки может маскироваться синдром Бругада, представляющий собой редкое генетическое заболевание с характерными изменениями ЭКГ, приводящими к опасной желудочковой аритмии. Этим заболеванием, как правило, страдают молодые и люди среднего возраста. Объективные симптомы лихорадки.
- Наблюдается тахикардия с учащением пульса на 10 уд./мин и повышением температуры тела на 1 °С.
- Тахипноэ при лихорадке проявляется учащением дыхания примерно на 2,5 дыхательных цикла в минуту на каждый 1 °С повышения температуры тела. Если при этом дыхание хрипящее, у врача должно возникнуть подозрение на пневмонию. При пневмонии и малярии влияние высокой температуры тела на частоту дыхания выражено в еще большей степени, частота дыхания возрастает на 3,7 дыхательных цикла в минуту на каждый 1 °С повышения температуры [3]. Причина такой разницы — 3,7 при малярии и 2,5 в случае иной этиологии лихорадки — обусловлена наличием других симптомов малярии, таких как анемия, ацидоз, а также повышенной продукцией цитокинов.
- В то время как в начальной фазе лихорадки отмечается повышение артериального давления и снижение скорости клубочковой фильтрации, стойкое повышение температуры тела сопровождается снижением артериального давления и нерезко выраженным повышением скорости клубочковой фильтрации. Протеинурия наблюдается у 5–10% детей с лихорадкой без предшествующих заболеваний почек.
- Гипотензия может указывать на возможный септический шок.
- Иногда при лихорадке отмечают относительную брадикардию, которая заключается в несоответствии степени повышения температуры тела повышению частоты сердечных сокращений. Обычно повышение температуры тела на 1 °С (1,8 °F) сопровождается учащением пульса на 10 ударов. Так, у больного с температурой тела 40 °С (у которого пульс равен в норме 70 уд./мин) с частотой сердечных сокращений менее 100 уд./мин имеется относительная брадикардия. К классическим причинам относительной брадикардии относят тифы, лекарственную лихорадку (особенно связанную с β-блокаторами), поражения центральной нервной системы (ЦНС), бруцеллез, лептоспироз и симуляцию лихорадки.
- Под относительной тахикардией понимают частоту сердечных сокращений, не соответствующую степени повышения температуры тела.

Таблица 1.3. Синдромы периодической лихорадки

Нарушение	Наследование	Лихорадка, длительность	Периодичность	Основные проявления	Диагностические тесты	Амлюидоз	Лечение
FMF	AR	1–3 дня	3–6 нед	Полисерозит (боль в животе, боль в груди, артрит)	Маркеры воспаления, генные мутации MEV1 на хромосоме 16, приводящие к дефекту протеина маренострина (пирина)	+	Колцихин, анакина
CN	AD	5–7 дней	3–4 нед	Фарингит, стоматит, повторные бактериальные инфекции, лимфаденопатия, целлюлит	Нейтрофилы <500; мутация в гене, кодирующем эластазу нейтрофилов на хромосоме 19	Нет	Колонистимулирующий фактор (КСФ), антибиотики
TRAPS	AD	7–28 дней	Неизменно	Судороги в мышцах (крампи), мигрирующие артралгии, экзантема	Повышенные уровни СРБ, лейкоцитов, СОЭ, генетическое тестирование гена TNFRSF1A	Редко	Преднизолон (анти-ФНО-терапия)
HIDS	AR	4–6 дней	4–8 нед	Боль в животе, артралгии, головная боль, лимфаденопатия, диарея	Высокий уровень СРП, WBC, IgD, генетическое тестирование гена MVK, повышенное содержание мевалоната в моче	Редко	Преднизолон, симвастатин
PFAPA	Семейное	3–6 дней	3–4 нед	Афтозный стоматит, фарингит, лимфаденит	Диагноз: клинические проявления; повышенное содержание СРП, WBC и провоспалительных цитокинов	Нет	Преднизолон, тонзиллэктомия

Окончание таблицы 1.3

Нарушение	Наследование	Лихорадка, длительность	Периодичность	Основные проявления	Диагностические тесты	Амилоидоз	Лечение
CAPS	MWS	12–48 ч, дней	Нерегулярные	Уртикарная сыпь, прогрессирующая глухота	Тестирование гена NLRP3 (CIAS1), повышенный уровень провоспалительных цитокинов	+	Анакина, преднизолон
	FCAS	12–24 ч	Нерегулярные	Холодовая крапивница			
	CINCA/NOMID	Нерегулярные	Нерегулярные	Кожные высыпания у новорожденных, артропатия			

*Примечание:* CN — cyclical neutropenia — циклическая нейтропения; TRAPS — Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome — периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли; MWS — Maki–Wells syndrome — синдром Макла–Уэльса; FCAS — familial cold auto-inflammatory syndromes — семейные холодные аутовоспалительные синдромы, CINCA/NOMID — Chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome/Neonatal-onset multisystem inflammatory disease — хронический детский нервно-кожно-суставной синдром/неонатальное мультисистемное воспалительное заболевание; AR — аутосомно-рецессивное заболевание; AD — аутосомно-доминантное заболевание.

Примерами заболеваний, при которых наблюдается относительная тахикардия, являются гипертиреоз и миокардит.

Время наполнения капилляров (CRT) у детей с лихорадкой в основном совпадает с этим показателем у детей, не страдающих лихорадкой (2–3 с). Время наполнения капилляров играет важную роль для установления диагноза у серьезно болеющих детей с признаками шока и обезвоживания.

Причиной пятнистого рисунка на коже (сетчатого ливеда, мраморного рисунка кожи) в основном является колебание температуры тела вслед за перепадом температуры окружающего воздуха. Пятнистая окраска кожи часто наблюдается у новорожденных и не является опасным признаком.

## 1.5. ВЛИЯНИЕ ЛИХОРАДКИ НА МЕТАБОЛИЗМ

Влияние лихорадки на метаболизм зависит от ряда факторов, таких как возраст ребенка, его рост, продолжительность лихорадки, а также тяжести и длительности основного заболевания. Факторы влияния лихорадки на метаболизм приведены в табл. 1.6.

К метаболическим процессам относятся следующие.

- Лихорадка ассоциирована с повышением выживаемости организма-носителя благодаря усилению механизмов иммунной защиты, например активации бактерицидного эффекта нейтрофилов (см. главу 9).
- В лихорадочный период большую часть потребностей клетки в энергии обеспечивает глюкоза, в то время как свободные жирные кислоты используются в качестве источника энергии в меньшей степени. Уровень основного обмена повышается на 13% на каждый 1 °С. Образование глюкозы увеличивается в печени за счет глюконеогенеза. Потребление O<sub>2</sub> увеличивается на 10%.

**Таблица 1.6.** Обзор метаболических изменений во время лихорадки

↑ Потребление энергии (13% на каждый градус повышения температуры)	↓ Альбумин печени
↑ Потребление O <sub>2</sub> (10–12% на каждый градус повышения температуры)	↓ Азотистый баланс
↑ Неощутимые потери воды (10% на каждый градус повышения температуры)	↓ Натрий
↑ Образование глюкозы	↓ Железо, цинк
↑ Высвобождение аминокислот	↓ Фосфор
↑ СРБ, гаптоглобин, церулоплазмин, фибриноген, триглицериды	
↑ Гормоны: кортизол, адренокортикотропин, гормон роста, аргинин-вазопрессин	
↑ Медь	

*Примечание:* ↑ — повышение, снижение — ↓.

- Аминокислоты высвобождаются в результате протеолиза в мышцах и транспортируются с плазмой в печень. Несмотря на повышенный захват аминокислот печенью, синтез альбумина в ней снижается. Отрицательный азотистый баланс отмечается вскоре после повышения температуры, и потери белка достигают примерно 10 г/сут.
- В то же время концентрация железа и цинка быстро снижается, лишая инвазивные микроорганизмы необходимых нутриентов, концентрация меди повышается.
- Гормональные изменения: при тяжелой бактериальной инфекции (ТБИ) концентрация кортизола в сыворотке крови может повыситься примерно в пять раз. Повышается также концентрация аргинин-вазопрессина, который участвует в поддержании гомеостаза во время лихорадки. При острых лихорадках, пневмонии и менингите, в результате повышенной секреции аргинин-вазопрессина нередко развивается гипонатриемия. Аргинин-вазопрессин является эндогенным антипиретиком, секреция которого способствует контролю температуры. Инсулин и глюкагон выделяются из поджелудочной железы в ответ на высвобождение ИЛ-1.

Несмотря на то, что некоторые из перечисленных нарушений достаточно серьезны, у детей после разрешения лихорадки они быстро корригируются. При продолжительной лихорадке может происходить потеря жировой и мышечной массы.

## 1.6. ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Осложнения, непосредственно вызываемые лихорадкой, редки. Осложнения и летальность зависят от тяжести заболевания, вызвавшего лихорадку, а не от степени повышения температуры. К этим осложнениям относятся следующие (табл. 1.7).

- Дегидратация может развиваться вследствие повышения температуры тела и лечебного воздействия препаратов, способствующих усилению потоотделения. Лихорадка и инфекция усиливают метаболизм не более чем в 1,5 раза по сравнению с базальным уровнем. При повышении температуры тела на каждый градус Цельсия теряется примерно 10% воды. Дети с признаками обезвоживания предрасположены к тепловому удару, особенно если их укутывают. Важно предупредить это осложнение, назначив обильное питье.
- У 3–4% детей младше 5 лет с генетической предрасположенностью развиваются фебрильные судороги (ФС), особенно при быстром повышении температуры.
- У некоторых детей младшего возраста при высокой лихорадке возможен делирий. Это неспецифический симптом, наблюдающийся как при вирусной, так и при бактериальной инфекции. Делирий возникает остро

и проявляется нарушением сознания и снижением концентрации. Для исключения других причин, таких как психоз или острое тревожное расстройство, требуется незамедлительная медицинская помощь. Делирий часто повторяется, что вызывает у некоторых родителей большую тревогу. Антипиретики способны быстро нейтрализовать симптомы, вызванные лихорадкой. Другие состояния обычно купируются галоперидолом или риспериδοном.

- Под гиперпирексией понимают повышение ректальной температуры до  $\geq 41,1$  °C (для температуры в подмышечной впадине или тимпанальной температуры это значение составляет 40 °C). По данным Дюбо, такое повышение температуры тела было отмечено примерно у 5% из 1761 больного с бактериальными инфекциями [4]. В другом недавно проведенном исследовании, охватившем 130 828 детей, которых наблюдали в течение 2 лет, лишь у 103 больных (1 случай на 1270 посещений врача) уровень температуры достигал  $\geq 41,1$  °C [5]. Из 103 больных у 20 (18,4%) имелась тяжелая инфекция. Была отмечена значительная связь степени повышения температуры тела с ТБИ, такими как менингит. Помимо инфекционных заболеваний, гиперпирексия с температурой тела до 41,8 °C описана у новорожденных с внутрижелудочковым кровоизлиянием [6].
- Лабиальный герпес является следствием активации латентной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, на фоне фебрильного заболевания. У взрослых он наблюдается чаще, чем у детей, и довольно часто развивается на фоне определенных бактериальных инфекций, в частности пневмококковой или менингококковой.

**Таблица 1.7.** Практические рекомендации по вопросам осложнения лихорадки

Основное осложнение лихорадки — дегидратация, которую обычно легко предупредить или устранить, обеспечивая поступление в организм дополнительного количества жидкости
Лихорадка может сопровождаться летаргией и сонливостью, которые вызываются более чем в 90% случаев вирусной инфекцией, продолжающейся несколько дней
Лихорадка — это симптом, а не заболевание, поэтому она не опасна. Осложнения или летальный исход, как правило, бывают вызваны основным заболеванием, но не лихорадкой
ФС бывают только у детей с генетической предрасположенностью и обычно не опасны
Лихорадка помогает организму бороться с инфекцией; это один из важнейших механизмов защиты
Лихорадка не оказывает повреждающего действия на ЦНС. Повышение температуры тела при ней не бывает запредельным, так как оно контролируется гипоталамическим центром

## 1.7. КЛАССИФИКАЦИЯ ЛИХОРАДКИ

В целях постановки верного диагноза условно лихорадку можно разделить на три категории: лихорадка с очаговыми симптомами, без симптомов и персистирующая ЛНГ (табл. 1.8). Например, инфекция мочевыводящих путей (ИМП) и бактериемия чаще наблюдаются у детей с лихорадкой. Несмотря

на то что анализ мочи показан каждому лихорадящему ребенку (например, с симптомами простуды), очень важно назначить дополнительные анализы мочи, включая бактериологический посев, любому ребенку с неустановленным источником инфекции (табл. 1.9).

**Таблица 1.8.** Три основных типа лихорадки, встречающиеся в педиатрической практике

Тип	Наиболее частая причина	Обычная продолжительность лихорадки
Лихорадка с очаговыми симптомами	ИВДП	<1 нед
Лихорадка без очаговых симптомов	Вирусная инфекция, ИМП	<1 нед
ЛНГ	Инфекция, ЮИА	>1 нед

**Таблица 1.9.** Термины, используемые для описания лихорадки

Термин	Определение
Лихорадка с очаговыми симптомами	Острое лихорадочное заболевание с очагом инфекции, диагностируемое на основании данных анамнеза и результатов физикального обследования, длящееся обычно менее недели
Лихорадка без очаговых симптомов	Острое лихорадочное заболевание без очевидной причины лихорадки, диагностируемое на основании данных анамнеза и результатов физикального обследования
ЛНГ	Лихорадка без локальной симптоматики, длящаяся на протяжении недели или дольше, в течение которой при стационарном обследовании установить причину не удается
Летаргия	Плохой зрительный контакт либо его отсутствие; отсутствие взаимодействия с врачом, проводящим обследование, или с родителями, отсутствие интереса к окружающей обстановке
Симптомы интоксикации	Клинические симптомы, проявляющиеся в форме летаргии, нарушений перфузии, цианоза, гипо- или гипервентиляции
Тяжелая бактериальная инфекция (ТБИ)	Указывают на наличие серьезных заболеваний, угрожающих жизни К их числу относятся менингит, сепсис, инфекции с поражением костей и суставов, энтерит, ИМП, пневмония
Бактериемия и сепсис	Бактериемия означает присутствие бактерий в крови, о чем можно судить по положительному результату посева крови, в то время как при сепсисе бактерии проникают в ткани, вызывая гипоперфузию и нарушение функций органов

### 1.7.1. Лихорадка с очаговыми симптомами

К этой категории относятся заболевания с фебрильной лихорадкой, наиболее часто встречающиеся в педиатрической практике (табл. 1.10). Лихорадка обычно длится недолго и разрешается либо спонтанно после распространенной вирусной инфекции, либо в результате специфической антибактериальной терапии. Диагностируют ее на основании данных анам-

неза и результатов физикального осмотра, а для подтверждения проводят рутинное обследование, например рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

**Таблица 1.10.** Основные причины лихорадки с очаговыми симптомами

Группа заболеваний	Заболевания
Инфекции верхних дыхательных путей (ИВДП)	ОРВИ, средний отит, тонзиллит, ларингит, герпетический стоматит
Легочные	Бронхиолит, пневмония
Желудочно-кишечные	Гастроэнтерит, гепатит, аппендицит
С поражением ЦНС	Менингит, энцефалит
Сыпные инфекции	Корь, ветрянка
Ревматические	Ревматоидный артрит, болезнь Кавасаки
Онкогематологические	Лейкемия, лимфома
Тропические	Кала-азар, серповидноклеточная анемия

В связи с тем что у детей в возрасте до 36 мес лихорадочные заболевания с очаговыми симптомами встречаются наиболее часто, рассмотрим их на примере этой возрастной категории.

### Лихорадка у детей в возрасте до 36 мес

Температура тела плода. Лихорадка не является типичной для плода, редко встречается у новорожденных и иногда наблюдается у беременных перед родами. Полагают, что подавление лихорадки у этой категории может быть вызвано гормоном аргинин-вазопрессинном, который действует как эндогенный антипиретик. Температура плода равна примерно 38 °С, это на 0,5–0,9 °С выше, чем у матери, что делает возможной передачу тепла от плода к матери через пуповинное кровообращение. При рождении температурный градиент между новорожденным и матерью сохраняется в течение непродолжительного времени. Тепло у новорожденных начинает образовываться в результате недрожательного термогенеза вскоре после родов (см. главу 3).

У новорожденных в возрасте 1–3 дней повышение температуры тела (лихорадка или гипертермия) в первые часы жизни может быть обусловлено следующими факторами.

- Неинфекционная лихорадка у роженицы. Основной причиной лихорадки у матери в родах является перидуральная анестезия, которая наблюдается примерно в 19,2% случаев [7]. При использовании эпидуральной анестезии риск развития лихорадки зависит от продолжительности родов: чем они длительнее, тем больше вероятность лихорадки. Лихорадка у матери >38 °С (100,4 °F) ассоциирована с неблагоприятными последствиями у новорожденных (например, гипотония, неонатальная эпилепсия). При нормотермии у роженицы, а также в родах без данного анестезиологиче-



ского пособия таких исходов не наблюдается. Хотя причина лихорадки полностью не выяснена, предполагается, что она связана с повышением уровня ИЛ-1 в сыворотке матери и высоким уровнем выработки ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 моноцитами новорожденных.

- Материнская инфекция. Менее частой причиной лихорадки в родах является инфекция, в частности хориоамнионит. Если у роженицы развивается лихорадка, то у новорожденных чаще приходится исключать сепсис и назначать им антибактериальную терапию по сравнению с теми случаями, когда у матери в родах лихорадка отсутствует. Гипотония и низкая оценка по шкале Апгар часто требуют проведения реанимационных мероприятий этим новорожденным.
- Гипертермия. Повышение температуры тела в первые 1–3 дня жизни может быть связано с дегидратацией или с помещением новорожденного под лучистый обогреватель. В отличие от лихорадки, после устранения причины гипертермии происходит быстрая нормализация температуры тела.

У детей в возрасте от 3 дней до 3 мес отмечается наибольшая частота развития ТБИ, достигающая у новорожденных 12%, у детей 1–2 мес — 6%. В целом у детей в возрасте до 3 мес риск развития ТБИ в 21 раз превосходит таковой у детей старше 3 мес [8]. Диагностика ТБИ требует наличия положительной культуры спинномозговой жидкости (СМЖ), крови, кала, мочи или выявления очага бактериальной инфекции при физикальном или рентгенологическом исследовании.

Несмотря на высокую частоту инфекции, фебрильные эпизоды у детей этой возрастной группы редки, а у некоторых младенцев и в тяжелом состоянии отмечается нормо- или гипотермия. При амбулаторном обследовании группы детей в возрасте до 3 мес лишь у 1% ректальная температура превышала 38 °С, а температура более 40 °С отмечалась лишь в 6% случаев [9]. Частота ТБИ пропорциональна уровню высоты лихорадки и составляет 9,5% при температуре тела ниже 40 °С и 36% при температуре 40 °С и выше [10]. Нормальная температура тела не исключает инфекцию: у 30% младенцев, госпитализированных с ТБИ, температура тела не превышала нормальную. Клинические симптомы у грудных детей обычно неспецифичны или слабо выражены (табл. 1.11). Микроорганизмы, вызывающие ТБИ, перечислены в табл. 1.12.

**Таблица 1.11.** Субъективные и объективные симптомы у ребенка с тяжелой бактериальной инфекцией

Общие признаки	Снижение активности, слабый крик, плохой зрительный контакт, отсутствует улыбка
Температура тела	Непостоянная лихорадка, гипотермия
Признаки шока	Липкая пятнистая кожа, удлиненное время наполнения капилляров (CRT) >2–3 с

Окончание таблицы 1.11

Дыхание	Одышка, учащенное дыхание, поверхностное дыхание, хрипы и хрипящее дыхание
Желудочно-кишечные расстройства	Вялое сосание, рвота, вздутие живота, диарея
ЦНС	Сонливость, иногда чередующаяся с возбуждением (в случае менингита, выбухание родничков; прочие симптомы менингита, такие как ригидность затылочных мышц, обычно отсутствуют)

**Таблица 1.12.** Наиболее типичные микроорганизмы, вызывающие тяжелую бактериальную инфекцию с ранним (менее 3 дней) и поздним началом в развитых и развивающихся странах

Дети Возраст <3 мес,	
Развитые страны	
Раннее начало	<i>E. coli</i> , GBS, <i>Staphylococcus epidermidis</i>
Позднее начало	<i>E. coli</i> , GBS, CONS, <i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>
Развивающиеся страны	
–	Сальмонелла нетифоидной группы, <i>Klebsiella</i> , <i>E. coli</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i>
Дети, >3 мес	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>Salmonella</i>

*Примечание:* GBS — *Streptococcus* группы В; CONS — коагулазонегативные стафилококки, *S. streptococcus*, *N. neisseria*, *H. haemophilus*.

Наиболее высокая частота лихорадки у детей отмечается в возрасте от 3 до 36 мес и составляет примерно 6–12 фебрильных эпизодов в год. Наиболее распространены ИВДП, на их долю приходится 50% всех фебрильных эпизодов. Повышение температуры тела до 40 °С встречается часто — примерно в 20% случаев всех фебрильных эпизодов. Такая лихорадка отмечается как при бактериальных, так и при вирусных инфекциях. В отличие от лихорадки у детей более раннего возраста, лихорадка у детей в возрасте 3–36 мес в большинстве случаев протекает доброкачественно и самостоятельно купируется. ТБИ встречается редко (примерно в 2–3% случаев). В табл. 1.13 обобщены факторы, повышающие риск развития ТБИ.

**Таблица 1.13.** Факторы риска развития тяжелой бактериальной инфекции. Возраст детей менее 36 мес (3–36 мес)

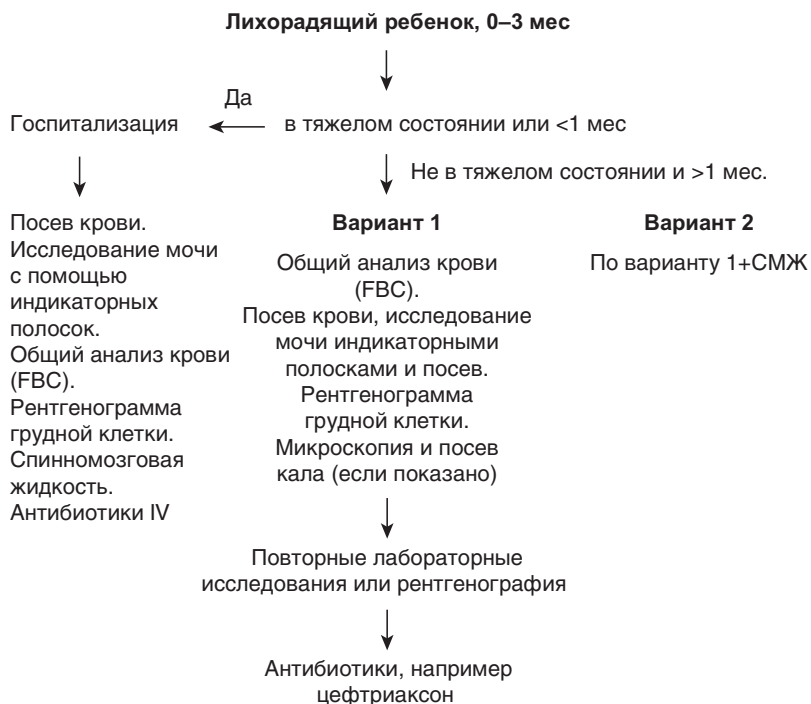
Температура	
Новорожденный	Любая степень повышения температуры
Другой	>39 °С, особенно >40 °С

Окончание таблицы 1.13

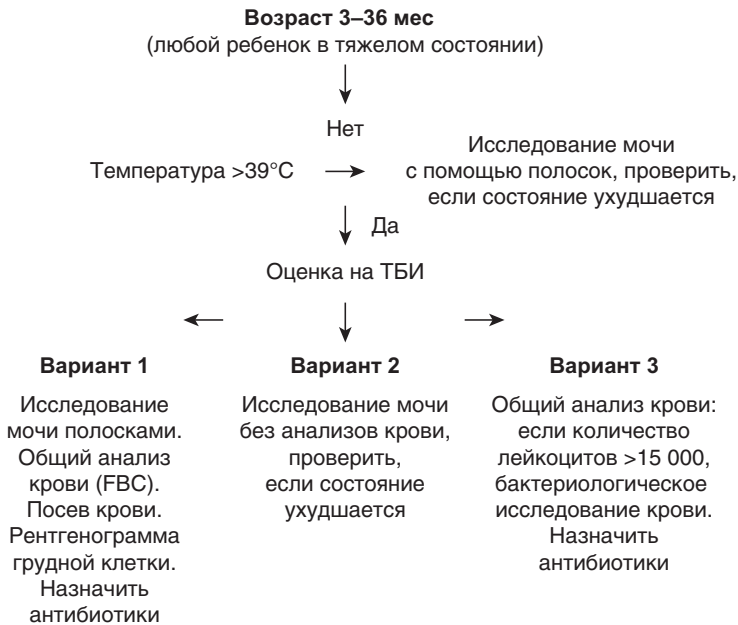
Предшествующие и сопутствующие заболевания и состояния	
Новорожденные	Недоношенность, преждевременное отхождение околоплодных вод, инфекция у матери (например, GBS), катетеризация, наличие центрального венозного катетера
Ребенок старше 4 нед	Серповидноклеточная анемия, иммуносупрессия, нефротический синдром, спленэктомия, ВИЧ-инфекция
Прочие	Венозный катетер, петехиальная сыпь
Анамнез и симптомы	Информация о жалобах и симптомах (см. табл. 1.11 и 1.14)
Результаты лабораторных исследований	Лейкоциты >15 000. СРБ: >10 (новорожденные), >40 (более старшие дети). Прокальцитонин: >0,5 нг/мл. СМЖ: >8 лейкоцитов/мм <sup>3</sup> . Моча: повышенное содержание нитратов при исследовании с помощью тест-полоски, в общем анализе мочи >10 лейкоцитов в поле зрения. Рентгенография грудной клетки: инфильтрат. Кал: >5 лейкоцитов в поле зрения при анализе мазков

*Примечание:* ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

Тактика лечения детей с лихорадкой представлена на рис. 1.2 и 1.3.



**Рис. 1.2.** Лечение ребенка в возрасте 3 мес и младше без очага инфекции



**Рис. 1.3.** Лечение ребенка в возрасте 3–36 мес без очага инфекции

Тактика ведения включает в себя сбор подробного анамнеза, физикальный осмотр и лабораторные исследования. Врачу бывает особенно трудно определить этиологию заболевания, подтвердить или исключить серьезное заболевание. Прежде чем приступить к лечению, следует собрать подробный анамнез, в частности:

- начало и продолжительность лихорадки, уровень повышения температуры тела, измеренной дома, и методика измерения;
- наличие аналогичных симптомов у других членов семьи;
- нарушение аппетита и питания, изменение активности, в том числе игровой;
- признаки ТБИ;
- перенесенные и сопутствующие заболевания;
- ранее проведенное лечение антибиотиками;
- иммунизация.

Физикальное обследование, состоящее из двух частей, включает следующее.

- Выявление симптомов, позволяющих заподозрить ТБИ (табл. 1.14). На основании этих симптомов, анамнеза и результатов обследования в большинстве случаев удается диагностировать ТБИ. Детей, состояние которых внушает опасение, необходимо срочно госпитализировать для полного обследования и лечения.
- Дальнейшее физикальное обследование в поисках очага инфекции.

**Таблица 1.14.** Признаки, указывающие на тяжелую бактериальную инфекцию у ребенка

Признак	Состояние средней тяжести	Состояние тяжелое
Внешний вид	Болезненное состояние (сонливость, пониженная активность)	Отсутствует зрительный контакт, не узнает родителей, не проявляет активности
Характер крика	Ослаблен, хнычет	Слабый или пронзительный крик
Реакция на объятия	Замедленная реакция, негативизм	Слишком слаб, чтобы реагировать
Настороженность	Сонливость	Часто засыпает, с трудом просыпается
Гидратация	Легкая сухость во рту	Сухость во рту, запавший большой родничок, снижен тургор кожи
Цвет кожных покровов	Периферический цианоз или бледность	Пятнистый, бледный или мертвенно-бледный цвет лица
Стимуляция общения	Скупая улыбка и слабая реакция	Отсутствие улыбки, беспокойное или неэмоциональное выражение лица

При обследовании учитывают следующее.

- У детей с симптомами очаговой инфекции объем исследований должен быть минимальным и включать лишь те из них, которые помогут установить диагноз.
- Первичное обследование включает общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, определение уровня СРБ и анализ мочи при помощи тест-полосок. Такие тесты особенно важны для детей младшего возраста, которые внешне выглядят здоровыми, но результаты лабораторных испытаний у них показывают наличие отклонений (см. раздел «Бактериемия»). В ходе этих тестов определяется количество лейкоцитов (WBC), уровни СРБ (CRP) и прокальцитонина (PCT). Увеличение концентрации PCT (>0,5 нг/мл) является одним из ранних и специфических маркеров наличия бактериальных инфекций.
- У детей младшего возраста аускультация грудной клетки часто малоинформативна, и обычно для диагностики пневмонии приходится выполнять рентгенологическое исследование органов грудной клетки.
- При подозрении на ТБИ, особенно когда не выявлен очаг инфекции, необходим посев крови.
- Пульсоксиметрия обязательна для всех детей в тяжелом состоянии.

### **Антипиретическая терапия (глава 10)**

Антибактериальная терапия должна проводиться с учетом основного заболевания, общего состояния ребенка, его возраста, уровня повышения температуры тела и результатов лабораторных исследований.

Антибиотикотерапия показана:

- детям в тяжелом состоянии независимо от возраста;
- всем новорожденным с лихорадкой (возраст менее 28 дней) показаны госпитализация, проведение полного обследования для исключения сепсиса и назначение эмпирической внутривенной антибиотикотерапии;
- детям, у которых очаговая инфекция, скорее всего, имеет бактериальную природу.

Детям в возрасте 3 мес и старше в большинстве случаев при острых инфекционных заболеваниях антибиотики не показаны, так как заболевания чаще имеют вирусную этиологию.

### 1.7.2. Лихорадка без очаговых симптомов (бактериемия)

Если в процессе сбора анамнеза и физикального обследования не удалось идентифицировать определенный источник лихорадки у детей в возрасте 3–36 мес с острыми симптомами, но без внешних признаков интоксикации, такое заболевание считается лихорадкой без очаговых симптомов или лихорадкой без очевидного очага инфекции. Примерно в 20% всех фебрильных эпизодов при обследовании не наблюдается симптомов очаговой инфекции. Наиболее частой причиной лихорадки служит вирусная инфекция, наблюдающаяся в первые несколько лет жизни. Такую инфекцию следует заподозрить после исключения ИМП и бактериемии. В табл. 1.15 приводятся наиболее частые причины лихорадки у детей данной возрастной группы. К ТБИ относят менингит, септический артрит, пневмонию, ИМП, целлюлит, малярию на эндемичных территориях и бактериемию.

**Таблица 1.15.** Частые причины лихорадки без очаговых симптомов

Причины	Примеры	Ключевые признаки для постановки диагноза
Инфекция	Бактериемия/сепсис	Тяжелое состояние, высокий уровень СРБ, лейкоцитоз
	Большинство вирусов (HHV-6)	Удовлетворительное состояние, уровень СРБ и количество лейкоцитов соответствует нормальным значениям
	ИМП	Индикаторные полоски для исследования мочи
	Малярия	В эндемичной по малярии зоне
ЛНГ	ЮИА	ЮИА с системным началом: высыпания на коже, спленомегалия, высокий уровень АНФ и СРБ
Вакцинация	Троекратная вакцинация	Время появления лихорадки после вакцинации
	Корь	Время вакцинации
Лекарственная лихорадка	Большинство лекарств	Указания на прием препаратов в анамнезе, диагноз исключения (см. «Лекарственная лихорадка»)

*Примечание:* HHV-6 — возбудитель — герпес-вирус 6-го типа; АНФ — антинуклеарный фактор.

Бактериемия означает присутствие бактерий в крови, в то время как при сепсисе бактерии проникают в ткани, вызывая гипоперфузию и нарушение функции органов. У новорожденных и детей младшего возраста чаще развивается сепсис, чем бактериемия. Частота бактериемии при лихорадке у детей равна примерно 2%, в следующих случаях ее риск более высок.

- У детей в возрасте 3–24 мес. При этом частота бактериемии составляет 3–4% у детей в возрасте 7–12 мес, что в 2 раза чаще, чем у 13–18-месячных.
- При высокой температуре тела. Риск развития бактериемии при повышении температуры тела до 38–39 °С незначительный, в то время как более высокая температура достоверно коррелирует с риском бактериемии. Так, частота бактериемии при температуре тела 40,0–40,5 °С равна 7%, при температуре 40,5–41,0 °С — 13%, а при 41 °С — 26%. Вероятность тяжелого заболевания не следует прогнозировать по продолжительности лихорадки.
- При фоновых заболеваниях и состояниях, таких как иммунокомпрометированный статус, нейтропения, малярия и истощение.

Симптомы и проявления бактериемии часто такие же, как у детей с ТБИ (см. табл. 1.11). Очаг инфекции при физикальном обследовании не обнаруживается, в то время как температура тела достигает 39 °С, и единственным клиническим проявлением может быть ухудшение общего состояния пациента. Иногда у пациентов с бактериемией могут быть обнаружены угрожающие симптомы, такие как артериальная гипотензия, нарушение сознания, диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром) и почечная недостаточность.

Хотя бактериемия наблюдается чаще как самостоятельное патологическое состояние, многие инфекционные болезни ассоциируются с сепсисом. К ним относятся менингит (доля которого может достигать 80% в зависимости от этиологии и возраста пациентов), пневмония (примерно в 10% случаев), малярия (5%) и средний отит (1,5%) [11]. При пневмококковой пневмонии, сопровождающейся бактериемией, летальность выше, чем в случаях, когда бактериемия отсутствует.

У новорожденных и грудных детей при посеве крови определяют преимущественно стрептококки группы В (GBS), которые являются причиной неонатального сепсиса более чем в 50% случаев. Количество случаев обнаружения стрептококков группы В значительно снизилось с начала 1990-х гг. Наиболее частой причиной бактериемии при лихорадке у детей в возрасте младше 3 мес в настоящее время является *E. coli* (42%), на втором месте — стрептококки группы В (23%) [12]. Бактериемия, возбудителем которой является *E. coli*, часто ассоциируется с ИМП. Наиболее распространенными изолятами в сочетании с малярией являются сальмонеллы нетифоидной группы. До разработки специфической вакцины, *H. influenzae* типа В был наиболее частым микроорганизмом, высеваемым у детей более старшего возраста с бактериемией и бактериальной инфекцией. В последние годы на первое место по частоте выявления вышел возбудитель *Streptococcus pneumoniae*.

Обзор тактики ведения лихорадки у детей представлен в табл. 1.16.

**Таблица 1.16.** Тактика ведения лихорадящего ребенка (основные положения). В большинстве случаев лихорадка наблюдается у детей в возрасте младше 3 лет

Перед врачами стоит проблема дифференциального диагноза «лихорадка» у детей с вирусной инфекцией и детей с ТБИ. Это возможно при условии тщательного сбора анамнеза и наблюдения (пока ребенок еще на руках у родителей) опытным врачом

У каждого ребенка с лихорадкой необходимо исследовать мочу с помощью индикаторных полосок; это особенно касается детей, у которых не найден очаг инфекции. При наличии повышенного уровня нитратов необходимо сделать посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам. При отсутствии в моче повышенного количества нитратов и лейкоцитов ИМП почти полностью исключается

Лечение ребенка с признаками заболевания либо с очевидной очаговой инфекцией является несложным. У большинства детей без симптомов очаговой инфекции отмечается ИМП (UTI), бактериемия или вирусная инфекция

*Примечание:* симптомы ТБИ, такие как менингит, бактериемия и пневмония, у грудных детей могут быть недостаточно характерными, поэтому для установления диагноза ТБИ требуются посевы крови и СМЖ, а также рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

Прогноз при бактериемии, как правило, благоприятный, при условии, что вероятность ее возникновения учитывается у любого лихорадящего ребенка без видимого очага инфекции и необходимая антибактериальная терапия назначается своевременно. По последним данным, бактериемия без применения антибиотиков разрешается в 40–60% случаев. В остальных случаях возникают различные осложнения, включая бактериальный менингит (10%).

### Влияние вакцинации

Широкое внедрение иммунизации грудных детей конъюгированными вакцинами [1990 г. — против инфекции, вызванной *H. influenzae* типа В (*Hib*/ХИБ-инфекция, гемофильная инфекция); 2000 г. — против *Streptococcus pneumoniae*] значительно изменило показатели распространенности инвазивных заболеваний, возбудителями которых являются эти микроорганизмы. Например, риск заболевания менингитом в результате бактериемии у непривитых детей составлял около 10%, в основном вследствие *Hib*/ХИБ-инфекции. Количество случаев бактериемии у детей с умеренной лихорадкой резко снизилось и сейчас составляет менее 1%. Наиболее часто при посеве крови обнаруживают такие бактерии, как *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *N. meningitidis*, *Salmonella* и *Streptococcus* группы А. Дети с высоким риском бактериемии должны парентерально получать эмпирическую антибактериальную терапию (например, цефтриаксоном). В течение 24 ч, если возможно, следует организовать контрольный прием, особенно для детей с незавершенной иммунизацией (менее двух доз вакцины против *Hib*/ХИБ-инфекции). Если нет уверенности в повторной явке на прием, ребенка следует госпитализировать для парентеральной антибиотикотерапии.



### 1.7.3. Персистирующая лихорадка неясного генеза

Этот термин применяют в тех случаях, когда лихорадка без симптомов очаговой инфекции сохраняется на протяжении 1 нед или дольше и в течение этого времени при стационарном обследовании установить причину не удается. Лихорадка без очаговых симптомов может в дальнейшем быть расценена как ЛНГ, если в течение недели ее причина не выяснена. Согласно определению, принятому в 1961 г., под ЛНГ следует понимать повышение температуры выше 38,3 °С продолжительностью не менее 3 нед в тех случаях, когда установить диагноз после стационарного недельного обследования не удается [13]. Поскольку прогрессирование заболевания у детей происходит быстрее и общее состояние ухудшается в большей степени, чем у взрослых, критерий 3-недельной длительности в педиатрической практике нецелесообразен.

Перечисленные ниже положения могут помочь в диагностике ЛНГ.

- Собирая анамнез больного с лихорадкой, следует выяснить, не контактировал ли он с животными, не выезжал ли за границу и не получал ли ранее антибиотики.
- Повторное физикальное обследование более информативно для установления диагноза, чем многочисленные исследования.
- У ребенка, госпитализированного с направляющим диагнозом ЛНГ, часто обнаруживается заболевание, которое самостоятельно разрешается (например, вирусная инфекция), либо распространенное заболевание, которое можно диагностировать с помощью несложных методов обследования, например посева мочи или рентгенографии органов грудной клетки. Именно поэтому при удовлетворительном общем состоянии всестороннее обследование изначально не требуется. Атипичная клиническая картина при распространенных заболеваниях встречается чаще, чем редкие и экзотические заболевания.
- Для диагностики ЛНГ инвазивные исследования, например, лапаротомию, лапароскопию или биопсию (за исключением аспирационной биопсии костного мозга) в настоящее время выполняют редко. У детей причиной ЛНГ наиболее часто оказывается ЮИА.  
В табл. 1.17 приведены основные причины ЛНГ.
- Инфекции — наиболее частая причина ЛНГ, они составляют 60–70% всех случаев. Чем младше ребенок, тем выше доля инфекционных заболеваний среди причин лихорадки. Хотя большинство вирусных инфекций редко вызывают длительную лихорадку, их доля составляет около 15% среди инфекционных причин ЛНГ.
- На долю ревматических заболеваний приходится примерно 20% случаев ЛНГ, причем большую их часть составляет ЮИА в начальной стадии, когда суставной синдром еще отсутствует.

- Злокачественные опухоли, характеризующиеся лихорадкой без каких-либо других проявлений, у детей встречаются реже (до 5% случаев) по сравнению со взрослыми.
- На долю прочих заболеваний приходится 5–10%, причина остается неустановленной в оставшихся 5% случаев. Ранее выяснить причину ЛНГ не удалось у 25% больных, но с внедрением в практику современных методов диагностики, в частности, визуализационных, доля неустановленных диагнозов резко уменьшилась.

**Таблица 1.17.** Основные причины лихорадки неясного генеза

<b>Причина очаговая</b>	<b>Основание для диагноза ЛНГ Инфекция (60–70%)</b>
Синуситы	Стандартная рентгенография околоносовых пазух не выполнена или ее результаты не выявили отклонений от нормы
Эндокардит	Отсутствие до обращения признаков поражения сердца
Скрытый абсцесс (брюшной полости, одонтогенный)	Отсутствие клинических симптомов
<b>Системная</b>	
Вирусная (например, вызванная вирусом Эпштейна–Барр)	Лихорадка — единственный симптом заболевания
Туберкулез	Внелегочная локализация, отрицательная туберкулиновая проба
Болезнь Kawasaki	Неполная клиническая картина, диагноз не рассматривается
Бруцеллез	Диагностическое исследование на бруцеллез не выполнено
Фелиноз	Отрицательный результат посева крови [в отличие от метода полимеразной цепной реакции (ПЦР)]
<b>Ревматические заболевания (около 20%)</b>	
ЮИА	Ранний период болезни до появления суставного синдрома
СКВ	Атипичные клинические проявления
<b>Онкогематологические заболевания (5%)</b>	
Лейкоз	Атипичные клинические проявления; отсутствие типичных результатов анализа крови
Лимфома	Необычная локализация
Нейробластома	Диссеминированная

Окончание таблицы 1.17

Причина очаговая	Основание для диагноза ЛНГ Инфекция (60–70%)
Другие причины (5–10%)	
Лекарственная лихорадка	Диагноз не рассматривается, препарат, вызвавший лихорадку, не отменен
Симуляция лихорадки	Диагноз не рассматривается, измерение температуры тела предоставлено пациенту
Аутовоспалительные	Заболевания без диагностических критериев

Физикальное обследование больного с ЛНГ включает:

- тщательный осмотр при поступлении в стационар, который необходимо повторить во время госпитализации;
- измерение температуры тела медицинской сестрой, учитывая случаи (хотя и редкие) симуляции лихорадки (менее чем у 1% детей с ЛНГ);
- определение болезненности в проекции околоносовых пазух, пальпация костей, мышц и лимфатических узлов;
- офтальмологическое обследование (следует исключить увеит как ранний признак ЮИА, бульбарный конъюнктивит при лептоспирозе, хориоидальные бугорки и токсоплазмоз).

Следует учесть, что отсутствие потоотделения при высокой лихорадке может быть признаком теплового удара, ангидротической эктодермальной дисплазии или семейной дизавтономии.

Частота выполнения лабораторных исследований (табл. 1.18) зависит от общего состояния ребенка, в то время как объем исследований — от данных анамнеза:

- выезд за границу;
- контакт с животными;
- употребление некипяченого молока;
- контакт с инфекционными больными;
- этническая принадлежность;
- график иммунизации.

**Таблица 1.18.** Исследования, выполняемые при подозрении на лихорадку неясного генеза

Первичные исследования	Дополнительные исследования
Общий анализ крови, СРБ, СОЭ, мазок крови	Уровень альбумина: определение альбумин-глобулинового соотношения
Посев крови	Серологическое исследование на бруцеллез и токсоплазмоз
Анализ мочи (микроскопический и бактериологический)	Цитомегаловирус, мононуклеоз
Анализ кала (микроскопический и бактериологический)	Сальмонелла

Окончание таблицы 1.18

Первичные исследования	Дополнительные исследования
Рентгенологическое исследование органов грудной клетки	Вирусологическое исследование
Туберкулиновая проба	Рентгенологическое исследование околоносовых пазух и сосцевидных отростков
Люмбальная пункция	УЗИ органов брюшной полости и сердца (вегетации на клапанах)
Биохимические показатели функции печени	
Антинуклеарные антитела	Определение уровня IgD в крови
	Аспирационная биопсия костного мозга, печени
	Изотопная сцинтиграфия костей
	КТ органов брюшной полости

Тест с напроксеном может использоваться для того, чтобы дифференцировать инфекционную лихорадку (отсутствие ответа на препарат) от лихорадки у пациентов с новообразованиями. У последних происходит быстрая нормализация температуры тела (см. главу 6).

Прогноз при ЛНГ у детей более благоприятный, чем у взрослых, что связано главным образом с тем, что у детей она чаще бывает вызвана инфекцией и реже — опухолью. Смертность составляет менее 5%, как правило, в тех случаях, когда причиной ЛНГ бывают злокачественные опухоли.

## 1.8. ФЕТАЛЬНЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ И ЛИХОРАДКА

У женщин на ранних сроках беременности повышение температуры тела приводит к усилению кровотока в коже и легочной вентиляции. В результате уменьшается маточно-плацентарный кровоток и снижается теплоотдача через плаценту, вызывая повышение температуры тела плода, что теоретически может вызвать самопроизвольный выкидыш.

Лихорадка или гипертермия, по данным экспериментальных исследований на животных, оказывает тератогенное действие. В ряде ретроспективных клинических исследований была установлена связь между лихорадкой (гипертермией) в период беременности и аномалиями развития плода [14, 15]. Критериями температуры, которая может причинить вред плоду, являются цифры 38,9 °С и выше, или пребывание в сауне в течение 15 мин и более [16]. В табл. 1.19 перечислены пороки развития плода, в том числе пороки развития ЦНС, причиной которых могла быть лихорадка у матери в период беременности. Показано, что в I триместре беременности, когда происходит закрытие нервной трубки (22–28-й день), быстропролиферирующие клетки особенно чувствительны к повышению температуры тела, которое может вызвать нарушение митоза. Пороки развития скелета, в част-

ности артрогрипоз, в экспериментах на животных развивались при более высокой температуре, чем пороки развития ЦНС [17].

**Таблица 1.19.** Пороки развития плода, которые могут быть связаны с фебрильными эпизодами в период беременности

Локализация	Пороки развития
ЦНС	Пороки развития нервной трубки, анэнцефалия, энцефалоцеле, микроцефалия, нарушение умственного развития
Лицо	Микрогнатия, микрофтальмия, расщепление нёба
Сердце	Врожденные пороки развития (дефект межпредсердной перегородки, синдром гипоплазии левых отделов сердца)
Конечности и кости скелета	Косолапость, артрогрипоз, недоразвитие конечностей
Половые органы	Гипоспадия, микропенис
Кишечник	Болезнь Гиршпрунга

Несмотря на имеющиеся в литературных источниках сообщения, данные о причинно-следственной связи между лихорадкой или гипертермией у матери и пороками развития плода неубедительны по причинам, перечисленным ниже.

- Большинство проанализированных случаев было основано на регистрации рождения детей и анамнестических данных, полученных спустя многие годы (вплоть до 10 лет). Оценить достоверность таких данных трудно.
- Повышение температуры тела до  $\geq 38,9$  °C при инфекции в период беременности наблюдается нередко. Если действительно существует связь между лихорадкой и пороками развития плода, то трудно объяснить редкость этих аномалий. В масштабном проспективном исследовании, охватившем 55 тыс. женщин, подтвердить связь между лихорадочным заболеванием в период беременности и пороками развития плода не удалось [18].
- В недавно проведенном в Дании исследовании, охватившем 24 тыс. женщин, выявить связь между фебрильными эпизодами в первые 16 нед беременности и частотой случаев гибели плода также не удалось [19]. О неопределенности в отношении зависимости между приемом горячей ванны и пребыванием в джакузи во время беременности и пороками развития нервной трубки также сообщалось в недавно проведенных исследованиях [20, 21].
- Возможная роль сауны как источника тератогенной гипертермии была поставлена под сомнение финскими авторами на основании их наблюдений, которые не показали повышения частоты пороков развития ЦНС, а также с учетом значительной редкости случаев анэнцефалии в Финляндии, где частота этого порока развития составляет 0,32 случая на 1 тыс. новорож-

денных против 1 случая на 1 тыс. новорожденных в других европейских странах и США [22]. В целом в Финляндии беременным не запрещают пользоваться сауной. Пребывание в парилке при температуре 70–100 °С в течение 10–30 мин обычно не приводит к повышению температуры тела >38,5 °С. Температура тела при 10-минутном пребывании в сауне у детей до 5 лет повышается на 1,6 °С, а у лиц старше 15 лет — на 0,9 °С.

## 1.9. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЛИХОРАДКА

Это состояние встречается часто, 3–7% всех фебрильных эпизодов связано с реакцией на лекарства. Лекарственная лихорадка — один из наиболее значимых диагнозов при ЛНГ (см. выше).

*Определение.* Лекарственная лихорадка — патологическое состояние, которое характеризуется повышением температуры тела, связанным с приемом лекарств, и снижением ее до нормального уровня после отмены провоцирующего препарата (обычно в течение 24 ч), когда подробный анамнез и тщательное физикальное и лабораторное исследования позволяют исключить другие причины повышения температуры [23].

### Клинические характеристики

- Классическим примером лекарственной лихорадки является отсроченная лихорадка, возникшая у ребенка, получившего антибактериальную терапию с хорошим эффектом, на фоне разрешения инфекции.
- Характерных симптомов у лекарственной лихорадки нет. Она может быть гектической, постоянной интермиттирующей или ремиттирующей. Признаки интоксикации при лекарственной лихорадке обычно отсутствуют, а повышение температуры тела варьирует от 38,8 °С (102 °F) до 40,0 °С (104 °F) [24]. В классической ситуации явного очага инфекции при такой лихорадке нет.
- Лекарственную лихорадку трудно диагностировать, так как это диагноз исключения.
- К состояниям, предрасполагающим к развитию лекарственной лихорадки, относятся полипрагмазия (прием более четырех препаратов одновременно), сопутствующие заболевания ЦНС и иммунологические нарушения, повторный прием лекарства, препараты высокого риска, в том числе антибактериальные (особенно антибиотики группы β-лактамов, сульфаниламиды), противосудорожные препараты (в частности, карбамазепин), цитотоксические, иммуносупрессивные, препараты, назначаемые off-label, а также непатентованные лекарства.
- Лихорадка может появиться сразу после начала терапии, но чаще развивается на 7–10-й день. Симптомы лихорадки могут проявляться раньше в результате приема цитотоксических препаратов (в среднем через 0,5 дня) и антибиотиков (в среднем через 6 дней).

- Часто встречаются кожные проявления (18–29%), в частности макулопапулезные или уртикарные высыпания. Кореподобная кожная сыпь может возникать в сочетании с синдромом гиперчувствительности к лекарственным препаратам (именуемым также лекарственной реакцией с эозинофилией), проявления которого также включают лимфаденопатию, гематологические расстройства (лейкоцитоз, эозинофилия, наличие атипичных лимфоцитов) и поражение органов. Температура тела повышается, как правило, до 38–40 °С. Эта реакция часто провоцируется такими противоэпилептическими средствами, как карбамазепин или фенитоин.
- Наблюдается несоответствие частоты сердечных сокращений (относительная брадикардия) степени повышения температуры тела. Это один из важнейших диагностических критериев.
- Специфических методов исследования, в том числе выявления антител к лекарственным препаратам, которые могли бы подтвердить диагноз, нет, но повторно назначать препарат не следует. Иногда наблюдается эозинофилия и повышение печеночных трансаминаз.  
Механизмов развития лекарственной лихорадки несколько.
- Наиболее типичным механизмом является реакция гиперчувствительности, опосредованная гуморальным иммунным ответом; лекарственный препарат является антигеном. По такому механизму развивается лихорадка при лечении пенициллином.
- Другим примером является реакция Яриша–Харксхаймера, при которой происходит высвобождение эндотоксина при лизисе бактерий антибиотиком, например пенициллином. Обычно через 6–8 ч после начала приема антибиотика возможно внезапное появление лихорадки с миалгией. Эта реакция обусловлена повышенными уровнями ИЛ-1, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли (ФНО).
- Антибиотики и некоторые цитотоксические препараты, например блеомицин и аспарагиназа, получаемые из микроорганизмов, иногда могут быть недостаточно очищены и содержать эндотоксин, который может вызвать лихорадку.
- Некоторые наркотические препараты, в частности, кокаин, могут оказывать прямой пирогенный эффект на гипоталамический центр.
- Цитотоксические препараты часто вызывают иммуносупрессию, которая способствует развитию инфекции, являющейся причиной большинства фебрильных эпизодов.
- Происходит нарушение терморегуляции. Лекарственные препараты могут вызвать повышение температуры тела, индуцируя гипертермию путем ряда других механизмов, к примеру, усиливая теплообразование (злокачественная гипертермия, тяжелая интоксикация салицилатами и препаратами тироксина), уменьшая потоотделение (антихолинергические препараты, например, атропин) или вызывая вазоконстрикцию [например, при

введении эпинефрина (Адреналина<sup>▲</sup>)] (глава 2, параграф «Лекарственная гипертермия»).

Почти все препараты могут вызвать повышение температуры тела в качестве побочного эффекта. К ним относятся антибиотики (особенно  $\beta$ -лактамы и сульфаниламиды), антиконвульсанты (карбамазепин и фенитоин), антиаритмические средства (хинидин, прокаинамид), а также цитотоксические препараты. Однако некоторые препараты характеризуются более прогнозируемым пирогенным эффектом, часто вызывая гипертермию или лихорадку. Эти препараты приведены в табл. 1.20.

**Таблица 1.20.** Основные препараты, которые могут вызвать повышение температуры

Противомикробные	Антигипертензивные
Пенициллин	Гидралазин
Ампициллин	Метилдопа
Рифампицин	Окспронолол
Сульфаниламиды	Противосудорожные
Изониазид	Карбамазепин
Цефалоспорины	Дифенилгидантоин
Ко-тримоксазол	Фенотиазины
Нитрофурантоин	Прометазин
Амфотерицин В	Хлорпромазин
	Галоперидол
Цитотоксические препараты	Прочие
Блеомицин	Препараты крови
Хлорамбуцил	Ацетилсалициловая кислота
6-меркаптопурин	Хинидин
Даунорубицин	Прокаинамид
L-аспарагиназа	

### **Другие препараты, ассоциированные с лихорадкой**

Простагландин для лечения больных с открытым артериальным протоком. Новорожденным, у которых подозревают врожденные пороки сердца, в частности, такие, как стеноз легочной артерии, атрезия трехстворчатого клапана, синдром гипоплазии левых отделов сердца для поддержания проходимости артериального протока, необходимо сделать инфузию простагландина как можно быстрее. Такая процедура особенно важна, если ребенок рождается в неспециализированном центре, где нет возможности выполнения кардиохирургического вмешательства. Наиболее частым ос-



ложнением инфузионной терапии простагландином является лихорадка, которая наблюдается примерно в 60% случаев. Это осложнение разрешается при постепенном снижении дозы простагландина. К другим побочным эффектам относятся апноэ и тахикардия (или брадикардия, артериальная гипотензия и нарушение ритма сердца).

Лечение интерфероном (ИФН). ИФН представляет собой эндогенный пироген, который способен вызвать лихорадку. ИФН-альфа — наиболее эффективный препарат, применяемый для лечения больных гепатитом В и С, а также меланомой. При исследовании 100 детей (средний возраст 7 лет), больных гепатитом В, лихорадка наблюдалась в 72% случаев, возникала периодически или персистировала на протяжении всех 20 нед лечения [25].

Лихорадка у роженицы вследствие перидуральной анестезии рассмотрена выше в разделе 1.7.

## **Список использованной литературы**

### **Периодическая лихорадка**

1. Torreggiani S., Filocamo G., Esposito S. Recurrent fever in children // *Int J Mol Sci.* 2016. Vol. 17. N. 4. P. 448–463. Published online 2016 Mar 25. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms17040448>
2. Bachove I., Chang C. Anakinra and related drugs targeting interleukin-1 in the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes // *Open Access Rheumatol.* 2014 . Vol. 6. P. 15–25.

### **Клиническая картина лихорадки**

3. O'Dempsey T.J., Laurence B.E., TF MA, Todd J.E. et al. The effect of temperature reduction on respiratory rate in febrile illnesses // *Arch Dis Child.* 1993. Vol. 68. P. 492–495.

### **Потенциальные осложнения**

4. Dubois E.F. Why are fever temperatures over 106 °F rare? // *Am J Med Sci.* 1949. Vol. 217. P. 361–368.
5. Tautner B.W., Caviners A.C., Gerlacher G.R. et al. Prospective evaluation of the risk of serious bacterial infection in children who present to the emergency department with hyperpyrexia (temperature of 106 oF) // *Pediatrics.* 2006. Vol. 118. P. 34–40.
6. Pomerance J.J., Richardson J. Hyperpyrexia as a sign of intraventricular haemorrhage in the neonate // *Am J Dis Child.* 1973. Vol. 126. P. 854–855.

### **Лихорадка с очаговыми симптомами**

7. Lieberman E., Lang J., Richardson D.K. et al. Intrapartum maternal fever and neonatal outcome // *Pediatrics.* 2000. Vol. 105. P. 8–13.
8. Greenwell E.A., Wyshak G., Ringer S.A. et al. Intrapartum temperature elevation, epidural use and adverse outcome in term infants // *Pediatrics.* 2012. Vol. 129. N. 2. e447–54.
9. O'Shea J.S. Assessing the significance of fever in young infants // *Clin Pediatr.* 1978. Vol. 17. P. 854–856.

10. McCarthy P.L., Dolan T.F. The serious implication of high fever in infants during their first three months // *Clin Pediatr.* 1876. Vol. 15. P. 794–796.
11. Teele D.W., Pelton S.I., Grant M.J.A. et al. Bacteraemia in febrile children under 2 years of age: results of cultures of blood of 600 consecutive febrile children seen in a “walk in” clinic // *J Pediatr.* 1975. Vol. 87. P. 227–300.
12. Biondi E., Evans R., Mischler M. Epidemiology of bacteraemia in febrile infants in the United States // *Pediatrics.* 2013. Vol. 132. N. 6. P. 990–996.

#### **Персистирующая лихорадка неясного генеза**

13. Pertersdorf R.O., Besson P.B. Fever of unexplained origin: report of 100 cases // *Medicine.* 1961. Vol. 40. P. 1–30.

#### **Фетальные пороки развития и лихорадка**

14. Ivarsson S.A., Henriksson P. Septic shock and hyperthermia as possible teratogenic factors // *Acta Paediatrica Scand.* 1984. Vol. 73. N. 73. P. 855–856.
15. Fraser F.C., Skelton J. Possible teratogenicity of maternal fever // *Lancet.* 1978. Vol. 3. P. 634.
16. Pleet H., Graham J.M., Smith D. Central nervous system and facial defects associated with maternal hyperthermia at four to 14 weeks gestation // *Pediatrics.* 1981. Vol. 67. P. 785–789.
17. Edwards M.J. Congenital defects in Guinea pigs // *Acta Pathol.* 1967. Vol. 84. P. 42–48.
18. Clarren S.K., Smith D.W., Ward H.R. et al. Hyperthermia—a prospective evaluation of a possible teratogenic agent in man // *J Pediatr.* 1979. Vol. 95. P. 81–83.
19. Andersen A.N., Vastrup P., Wohlfahrt J. et al. Fever in pregnancy and risk of fetal death: a cohort study // *Lancet.* 2002. Vol. 360. P. 1552–1556.
20. Agopain A.J., Lupo P.J., Tinker S.C. et al. Working towards a risk prediction model for neural tube defects // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012. Vol. 94. N. 3. P. 141–146.
21. Duong H. T., Hashmi S.S., Ramadhani T. Maternal use of hot tube and major structural defects // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011. Vol. 91. P. 836–841.
22. Rapola J., Saxon L., Granroth G. Anencephaly and the sauna // *Lancet.* 1978. Vol. 2. P. 1162.

#### **Лекарственная лихорадка**

23. Patel R.A., Gallagher J.C. Drug fever // *Pharmacotherapy.* 2010. Vol. 30. N. 1. P. 57–69.
24. Lazear D. The truth about drug fever // *Drugs & Therapy.* 2011. Vol. 25. N. 6. P. 1–4.
25. Liberek A., Luczak G., Korzan M. et al. Tolerance of interferon-alpha therapy in children with chronic hepatitis B // *J Paediatr Child Health.* 2004. Vol. 40. P. 265–269.