

ДЛИТЕЛЬНЫЙ СУБФЕБРИЛИТЕТ У ДЕТЕЙ. ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ, ДИАГНОСТИКА

С.В. Халиуллина¹, В.А. Анохин¹, К.Р. Халиуллина¹, Е.М. Покровская²

¹Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

²Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

Prolonged subfebrile condition in children. Possible causes, diagnostics

S.V. Khaliullina¹, V.A. Anokhin¹, K.R. Khaliullina¹, E.M. Pokrovskaya²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia

²Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia

Резюме

Длительный субфебрилитет – сложная диагностическая и терапевтическая проблема, обусловленная большим разнообразием причин, которые часто требуют широкого и дорогостоящего обследования, консультаций различных специалистов, повторных госпитализаций. Чаще всего длительный субфебрилитет ассоциирован с инфекциями, некоторыми неинфекционными заболеваниями (преимущественно соединительной ткани), новообразованиями. К инфекционным причинам длительного субфебрилитета относят: острые респираторные вирусные инфекции, герпес-вирусные инфекции, токсоплазмоз, хламидиоз, боррелиоз, бартоinelлез и пр. Отдельно выделяют «психогенные лихорадки», субфебрилитет, связанный с приемом лекарств, артериальный субфебрилитет. Длительный субфебрилитет у детей – состояние, как правило, доброкачественное и в большинстве случаев проходит самостоятельно в течение 6–24 месяцев.

Ключевые слова: длительный субфебрилитет, дети, причины развития.

Современное развитие технологий и методов лабораторной диагностики позволило ответить на множество вопросов, связанных с этиологией, патогенезом, механизмами развития различных заболеваний, синдромов и патологических состояний. Вместе с тем, есть определенные клинические разделы, которые, несмотря на свою актуальность, остаются пока до конца не изученными. Один из них – длительный субфебрилитет (ДС), который является сложной диагностической и терапевтической проблемой, особенно для врачей амбулаторного звена. Это связано с большим разнообразием причин, приводящих к ДС (считают, что около 200 состояний могут вызывать длительное повышение температуры тела [1]), которые часто требуют широкого и дорогостоящего обследования, консультаций различных специалистов и в ряде случаев даже повторных госпитализаций. В свою очередь, низкая, в

Abstract

Prolonged subfebrile condition (PSC) is a complex diagnostic and therapeutic problem caused by a wide variety of reasons, which often require a wide and expensive examination, consultations of various specialists, and repeated hospitalizations. Most often, PSC is associated with infections, some non-infectious diseases (predominantly connective tissue) and growths. To infectious causes of DS include: acute respiratory viral infections, herpes virus infections, toxoplasmosis, chlamydia, borreliosis, bartonellosis, etc. Separately, "psychogenic fevers", subfebrile condition associated with taking drugs, and artificial subfebrile condition are distinguished. The condition of the children, as a rule, is benign and in most cases goes away on their own within 6-24 months.

Key words: prolonged subfebrile condition, children, causes of development.

силу ряда объективных причин, результативность проводимой лабораторной и инструментальной диагностики, задержка с определением диагноза, неэффективность эмпирической терапии, полипрагмазия и т.д. приводят к росту неудовлетворенности пациентов, снижению качества их жизни и возникновению различного рода деонтологических проблем, что усугубляет и без того сложную ситуацию. Существует даже специфический термин – так называемая «боязнь лихорадки» («Fever phobia»), что означает нереалистичную озабоченность последствиями повышения температуры [2]. «Боязнь лихорадки» распространена во всем мире не только среди родителей, но и среди медицинских работников. В 2013 г. Young Ho Kwak et al. [3] опубликовали результаты проспективного многоцентрового исследования, посвященного изучению лихорадочно-фобических идей у корейских родителей/

опекунов. Оказалось, что около 60% родителей считают, что температура тела лихорадящих детей может достичь 42–44°C. Опасения по поводу губительных осложнений лихорадки, таких как повреждение мозга, потеря сознания, слуха и зрения, имели более 40% лиц, осуществляющих уход за детьми [3]. Результаты проведенных M. Affronti et al. многолетних исследований (1997–2008 гг.) [4], посвященных изучению проблемы low-grade fever (субфебрилитета) у взрослых, указывают на необходимость в ряде случаев привлечения к работе с пациентами психиатров. По мнению исследователей, это позволит предотвратить развитие «ипохондрического бреда, формирующего зависимость пациента от термометра». Авторы работы провели всестороннее обследование 82 пациентов с ДС и выявили различные заболевания у 32 человек. В оставшейся группе пациентов (50) повышение температуры тела исследователи обозначили как «привычную гипертермию» (ПГ), подразумевая отсутствие органической патологии и рассматривая это состояние как «парафизиологический вариант нормальной температуры тела». По мнению авторов, ПГ — это состояние, характеризующееся подъемом температуры тела не выше 38,3°C с беспорядочным циркадным ритмом, сохраняющееся в течение многих лет [4]. В этом плане следует уточнить, что под термином «Гипертермия» понимают не столько степень повышения температуры, сколько отличный от традиционной лихорадки механизм ее повышения. Считают, что гипертермия — состояние, не связанное с изменением «установочной точки» центра терморегуляции. При этом варианте расстройства теплообмена, как правило, не задействованы механизмы активации синтеза интерлейкинов 1 и 6, фактора некроза опухоли, циклооксигеназы, а уровень простагландина E2 остается в пределах референсных значений. По сути гипертермия — это нарушение терморегуляции, которое возникает при некоторых метаболических нарушениях, психических расстройствах, неблагоприятном воздействии окружающей среды (перегревание, избыточная инсоляция) и связано, в первую очередь, с дискоординацией теплопродукции и теплоотдачи, так называемая лихорадка без озноба («не дрожащий термогенез», non-shivering thermogenesis) [5, 6]. Чаще всего ПГ регистрируется в группе молодых женщин астенического телосложения, склонных к головным болям и избыточным вазомоторным реакциям. В отечественной практике подобные состояния называют конституциональной лихорадкой, или термоневрозом [7]. Наблюдение за такими пациентами в течение 24 месяцев показало, что состояние их в этот период не ухудшалось, а сами

они оценивали свое самочувствие как удовлетворительное [4]. Справедливости ради, нужно отметить, что за рубежом ДС не вызывает такого интереса, как в России. Опубликованные работы зарубежных исследователей, в основном, касаются лихорадок неясного генеза (ЛНГ), реже длительных, периодических и рецидивирующих лихорадок [8–23]. В частности, систематический обзор 18 исследований, описывающих этиологию лихорадки неясного генеза у 1638 детей, проведенный A. Chow и J. Robinson в 2011 г. [10], показал, что в 6% случаев это были злокачественные новообразования, в 9% — коллагенозы, различные неинфекционные заболевания выявили у 11%, инфекционные причины — у 51% обследованных. Всего в рамках проведенного исследования был зарегистрирован 491 случай бактериальной инфекции (59% от всех выявленных инфекционных заболеваний): бруцеллез, туберкулез и брюшной тиф в развивающихся странах, остеомиелит, туберкулез и бартонеллез в развитых странах, а также инфекции мочевыводящих путей вне зависимости от экономического уровня страны проживания. Не удалось уточнить этиологию лихорадки у 23% детей [10].

Проблемой ДС отечественные ученые занимаются уже на протяжении многих лет. Основоположником учения о длительном субфебрилитете в России считают И.П. Брызгунова [24–26]. Благодаря его усилиям были сформулированы основные положения концепции этиопатогенеза, классификация, критерии клинической и лабораторной диагностики ДС [24–30].

Об эпидемиологии проблемы говорить достаточно сложно, поскольку нет четких критериев самого определения длительного субфебрилитета. Достаточно часто понятия лихорадки неясного генеза и ДС смешивают или подменяют друг другом [4, 31, 32].

В чем принципиальное различие лихорадки неясного генеза (ЛНГ) и длительного субфебрилитета? Основное — это степень повышения температуры тела. Субфебрильной считают аксиллярную (измеренную в подмышечной впадине) температуру в интервале от 37,2 до 38 °C [33]. Термин «субфебрильная» происходит от слов *sub* — «под, в слабой степени» и *febris* — «лихорадка» и дословно означает «со слегка повышенной температурой» [34]. О длительном субфебрилитете говорят в случаях, когда субфебрильная температура регистрируется на протяжении как минимум 3 недель [24, 25, 33, 35]. Лихорадка же неясного генеза — это повышение температуры тела выше 38,3 °C (101 °F), регистрируемое не реже одного раза в день в течение ≥8 дней (в отечественной практике — более 3 недель) без явного диагноза после первоначального амбулаторного или стационарного обследования.

Обследование в данном случае включает подробный сбор анамнеза, тщательное физикальное обследование и первоначальную лабораторную оценку [9, 17, 35]. Выделяют лихорадку без очага инфекции, которая, согласно международному консенсусу, регистрируется у детей в возрасте до 3 лет с высокой температурой ($> 39^{\circ}\text{C}$ у детей в возрасте от 3 месяцев до 36 месяцев и $> 38^{\circ}\text{C}$ у детей до 3 месяцев). Важно, что у таких пациентов на момент обращения к врачу отсутствуют катаральные явления и иные симптомы, указывающие на локализацию процесса или этиологию заболевания [35]. Отдельно рассматривают и периодические лихорадки [15, 17]. Вместе с тем, причины, приводящие к длительному стойкому повышению температуры тела, вполне схожи, а подходы к диагностике — в целом универсальны.

Показатель превалентности ДС варьирует, по данным разных авторов, в широком диапазоне (от 1,4% до 15–18% от всех случаев обращений за медицинской помощью [4, 24, 27–29, 33–37]) и зависит от возраста пациентов, возможностей лабораторной диагностики, времени и места проведения обследования и пр. Распространенность ДС оказалась выше у амбулаторных больных (15%) и ниже у госпитализированных (6%) [28]. Результаты работ, посвященных изучению ДС у детей, показали, что чаще синдром регистрируют в возрасте 7–16 лет у 39–86% обследованных [27, 28, 38], реже — у пациентов 3–7 лет — у 27% [28]. Дети первых 3 лет в структуре пациентов с ДС составляют в среднем 7–34% [28].

Однозначного ответа на вопрос о непосредственных причинах стойкой субфебрильной лихорадки на сегодняшний день нет, поскольку ДС — синдром, в основе которого лежит множество причин. Как показывают результаты продольных исследований, у 70–80% пациентов в течение 2 лет наблюдения такого рода повышенная температура не сопровождалась какими-либо отклонениями в состоянии здоровья [1, 4, 31]. Однако авторы тех же исследований указывают на необходимость всестороннего обследования и динамического наблюдения пациентов с ДС, поскольку именно с жалоб на подъем температуры могут стартовать заболевания, неблагоприятный исход при которых связан с поздно начатым лечением.

Общепринятой классификации причин ДС на сегодняшний день нет. Поэтому мы считаем целесообразным использовать в работе с такими пациентами принцип деления ЛНГ. Таким образом, все причины, лежащие в основе субфебрилитета, объединяются в 5 больших групп: инфекции, неинфекционные заболевания (в зарубежной классификации — заболевания соединительной ткани [18]), новообразования, психогенная лихорадка (привычная гипертермия) и субфебрилитет, свя-

занный с приемом лекарств [7, 9, 18–20, 24, 27, 28, 33–36]. Отдельно выделяют искусственный субфебрилитет, связанный с симуляцией, аггравацией, нередко на фоне психопатических расстройств личности (например, синдром Мюнхгаузена и синдром Мюнхгаузена по доверенности) [24, 27, 28, 32–36].

Самой частой причиной развития ДС считают инфекционные болезни [9, 18–22, 24–27, 33–36, 39], их диагностируют в 70–85% случаев. На сегодняшний день безусловным лидером у детей с длительной лихорадкой являются заболевания, обусловленные вирусами. По данным отечественных ученых, у 86% обследованных детей с ДС он носил характер постинфекционного и сохранялся на протяжении 3–6 месяцев [27, 33]. Сохраняющееся повышение температуры тела у этих пациентов имело четкую связь с перенесенной ранее ОРВИ и нередко сопровождалось симптомами астении.

Инфицирование герпес-вирусами (ГВ) — также достаточно частая причина ДС. Иммуноглобулины (Ig) М к ГВ выявляли в крови 19–88% пациентов [27, 28, 34], ДНК цитомегаловируса — у 8–46% [34, 39], вируса Эпштейна — Барр — у 9–17% [21, 34, 39], вирусов простого герпеса — у 11,5% [34], а сочетание нескольких ГВ — у 25–79% [34, 39] обследованных. В этом случае стойкий субфебрилитет может сопровождаться лимфаденопатией, гипертрофией органов лимфоглоточного кольца, реже возможно сочетание с рецидивирующими афтозными стоматитами и гепатоспленомегалией. Выявление ДНК герпес-вирусов либо антител острой фазы в крови позволяет верифицировать диагноз. Длительным повышением температуры тела могут проявляться токсоплазмоз, хламидийная инфекция, иерсиниоз, бруцеллез, боррелиоз, бартонеллез (доброкачественный лимфоретикулез, болезнь кошачьих царапин), лептоспироз, висцеральный лейшманиоз, брюшной тиф, ВИЧ-инфекция [9, 18–25, 37]. Тщательный сбор анамнеза (выезд на эндемичные территории, связь с укусом клеща, употребление непастеризованного молока, «молодого» сыра, непрожаренного мяса, купание в открытых водоемах со стоячей водой, особенно при наличии повреждений кожных покровов, наличие в доме кошки) в сочетании с серологической диагностикой помогут определить этиологию ДС [9,18].

Алгоритм диагностики причин ДС должен учитывать возможность паразитарных инвазий. Субфебрилитетом может сопровождаться токсоплазмоз, лямблиоз, описторхоз, аскаридоз, трихинеллез, дифиллоботриоз [7, 33, 34, 36]. Данные о возможной связи субфебрилитета с эпидемиологическим анамнезом представлены в таблице 1.

Таблица 1

Возможная связь эпидемиологического анамнеза с длительным субфебрилитетом у детей

Эпидемиологический анамнез	Инфекционное заболевание
Употребление в пищу недостаточно термически обработанных продуктов животного происхождения: мясо, в том числе мясо дичи, непастеризованное молоко, сыры	Токсоплазмоз Сальмонеллез Иерсиниоз Бруцеллез Лептоспироз Гельминтозы
Употребление некипяченой воды из открытых водоемов, купание в водоемах, загрязненных испражнениями животных (особенно при наличии поврежденных участков кожи и слизистых)	Брюшной тиф Гепатиты с фекально-оральным механизмом передачи (А, Е) Протозойные инвазии (амебиаз, лямблиоз) Лептоспироз
Укус клеща	Болезнь Лайма Эрлихиоз Анаплазмоз
Уход за кошками	Токсоплазмоз Бартонеллез (болезнь кошачьих царапин)
Путешествия в эндемичные районы	Брюшной тиф Висцеральный лейшманиоз Малярия Геморрагические лихорадки
Начало посещения детских организованных коллективов	ОРВИ Герпес-вирусные инфекции (ЦМВ, ЭБВ, ВГЧ-6, ВПГ 1,2) Лямблиоз
Применение некоторых лекарственных препаратов	Лекарственная лихорадка: бета-лактамы, антибиотики, хинидин, прокаинамид, метилдопа, фенитоин, карбамазепин

Туберкулез может быть причиной развития ДС у детей, причем чаще это внелегочная локализация [8, 9, 18, 33, 36, 40]. Длительным повышением температуры сопровождаются преимущественно диссеминированный туберкулез, туберкулез печени, мочеполовой системы, брюшины, перикарда. Такие пациенты требуют проведения специфических кожных проб, посевов биологических субстратов (мокрота, моча, желудочный аспират, костный мозг и др.), консультации фтизиатра.

Одной из причин развития ДС могут быть хронические очаги инфекции. Речь в данном случае идет об инфекционно-воспалительных заболеваниях: хронические тонзиллит и синуситы, холецистит, пиелонефрит и инфекции мочевыводящих путей, гастродуоденит без явно выраженных клинических симптомов [9, 18, 21, 22, 33]. Некоторые исследователи расценивают их течение как

латентное, но это, на наш взгляд, не совсем верно, поскольку больные предъявляют жалобы на повышение температуры, часто в сочетании со слабостью, утомляемостью, снижением аппетита. Иногда, особенно у маленьких детей, которые не могут сформулировать свои жалобы, причиной длительного повышения температуры тела могут быть поражения костей и суставов: остеомиелит, септический артрит [18].

Развитие ДС может быть связано с поражением сердца. В частности, необходимо помнить о таком угрожающем жизни заболевании, как подострый бактериальный эндокардит, когда жалобы неспецифичны, изменений при аускультации сердца выявить не удается (особенно при ограниченном поражении правых отделов), а посевы крови на стерильность отрицательны [9, 18]. Количество таких больных растет с возрастом. Специалисты, занимающиеся проблемами инфекционных поражений сердца, отмечают, что в настоящее время появились новые группы больных с повышенным риском развития инфекционного эндокардита, к которым следует относить пациентов в критическом состоянии и наличием постоянных катетеров с неизменной анатомией сердца, а также детей, подвергшихся хирургической коррекции врожденного порока сердца. Появление новых групп риска приводит к изменениям в этиологической структуре возбудителей бактериальных эндокардитов, что необходимо учитывать на этапах диагностики и лечения. В последние несколько десятилетий наблюдают постепенное увеличение случаев заболеваний, ассоциированных со стафилококками (*S. aureus* и *S. lugdunensis*), и снижение этиологической значимости стрептококков [8, 41]. Воспалительные изменения в общем анализе крови, повышение уровня С-реактивного белка, повторные посевы крови, ЭхоКГ позволят поставить правильный диагноз.

Пациенты с различными вариантами иммунодефицитных состояний, перенесенными абдоминальными операциями, гепатомегалией должны настораживать в плане возможного развития у них интраабдоминального абсцесса, который часто сопровождается ДС. Решающее значение в диагностике в этом случае будут иметь методы инструментальной визуализации (УЗИ, компьютерная томография) [18, 36].

У детей нечасто, но, тем не менее, возможно развитие ДС при наличии кариозных зубов. У взрослых лихорадка может быть связана с развитием гранулематозного периодонтита, апикальных абсцессов и пр. [36, 37].

Алгоритм поиска причин развития ДС должен включать выявление неинфекционных заболеваний/синдромов. И.Н. Захарова и др. (2017) [42] выделяют несколько групп возможных причин не-

инфекционных лихорадок, которые представлены в таблице 2. Такое разделение, с нашей точки зрения, наиболее удачно, поскольку позволяет четко разделить направления диагностического поиска, постепенно исключая «неподтвержденные» заболевания.

Таблица 2

Причины неинфекционных лихорадок у детей (И.Н. Захарова с др., 2017 [42])

Причины	Возможные заболевания, наличие которых необходимо выявить
Иммунные	Диффузные болезни соединительной ткани, васкулиты, воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона) [18], аллергические болезни
Центральные	Повреждения различных отделов ЦНС: кровоизлияние, опухоль, травма, отек мозга, дефекты развития [18], гипоталамический синдром [36, 44]
Психогенные	Невроз, психические расстройства, эмоциональное напряжение
Рефлекторные	Болевой синдром при мочекаменной, желчнокаменной болезнях, раздражении брюшины и пр.
Эндокринные	Подострый тиреоидит, гипертиреоз, сахарный диабет, феохромоцитомы [33, 34]
Резорбционные	Травмы, ожог, некроз, асептическое воспаление, гемолиз и пр.
Медикаментозные	Препараты с антихолинэргической активностью, психоактивные вещества с симпатомиметическим действием (амфетамины, кокаин и пр.), экзогенные гормоны щитовидной железы, некоторые противоопухолевые препараты, парентеральные бета-лактамы (пиперациллин, имипинем), некоторые противосудорожные препараты, аллопуринол, гепарин [45], ксантиновые препараты, гиперосмолярные растворы и др.
Наследственные	Периодические лихорадки (см. ниже), болезнь Каффи (инфантильный кортикальный гиперостоз) [18]
Обусловленные гранулематозным заболеванием	Синдром Блау (саркоидоз с ранним началом, детский гранулематозный артрит) [18]
Обусловленные метаболическими заболеваниями	Гиперлипидемия I типа, болезнь Фабри
При неопластических процессах	Лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы

Наиболее частой причиной неинфекционных лихорадок у детей является системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) [18, 19]. Длительный подъем температуры может быть первым

и единственным признаком заболевания на срок до нескольких месяцев [8, 18]. На высоте лихорадки возможно появление пятнистой или пятнисто-папулезной линейной сыпи розового цвета, которая быстро проходит [46]. Заболевание дебютирует обычно в возрасте до 10 лет [8, 11, 18, 47].

Одно из важных направлений диагностики при ДС – выявление хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в частности, воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). При болезни Крона лихорадка может предшествовать другим типичным проявлениям ВЗК на недели или месяцы [8, 48, 49]. Микроцитарная гипохромная анемия и задержка роста могут помочь при постановке диагноза [8]. Язвенный колит является менее распространенной причиной ДС у детей. Пациенты с язвенным колитом обычно имеют сопутствующие симптомы поражения ЖКТ [49].

Неопластические процессы – редкие причины длительной лихорадки у детей. Наиболее часто встречающиеся локализации в детском возрасте: органы кроветворения, ЦНС, глаза, забрюшинное пространство (почки, надпочечники и т.д.), костная система [29]. Такие пациенты нуждаются в консультации гематологов, онкологов.

К крайне редко встречающимся заболеваниям с генетическим наследованием, протекающим с лихорадочным синдромом, относят [15, 17]: семейную средиземноморскую лихорадку (FMF), недостаток мевалонаткиназы (MVK), который также называют гипериммуноглобулинемией D с синдромом периодической лихорадки (HIDS), TNF-рецептор-ассоциированный периодический синдром (TRAPS), семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Макла – Уэллса (MWS) и др. [50].

Отдельно стоит упомянуть ДС, связанный с гипоталамическим синдромом (ГС) – сложным симптомокомплексом, ассоциированным с поражением гипоталамической области, который клинически может проявляться вегетативными, обменными, эндокринными и трофическими расстройствами [44]. У 4% детей с гипоталамическим синдромом регистрируют нарушение терморегуляции [34, 36, 44]. По данным Л.Ю. Семеновой (2014), температурная кривая при ГС чаще характеризуется скачкообразным характером и, как правило, имеет связь с физическими и эмоциональными нагрузками [44]. У подростков с ГС в сочетании с ДС регистрировали склонность к артериальной гипертензии, вертебробазиллярную недостаточность, неврозоподобный синдром, нарушения поведения.

Возвращаясь к вопросу «конституциональных», «психогенных» лихорадок, «термоневрозам», «привычным гипертермиям», необходимо отметить, что эти состояния остаются до конца не изученными. Предполагают, что это психосомати-

ческие заболевания, связанные со стрессом, преимущественно регистрируемые у молодых женщин [2–4, 52]. В литературе описаны пациенты с развитием гиперпиретической лихорадки (до 41°C) в ответ на эмоциональное возбуждение. Другие обследованные в подобных ситуациях демонстрировали стойкий субфебрилитет (37–38°C) в течение нескольких месяцев или даже лет во время или после ситуаций хронического стресса [43]. Т. Ока (2015) наблюдал случаи повышения температуры тела, вызванные ожиданием стресса [30]. Так, средняя температура тела у 12 школьников (12–14 лет) перед соревнованиями по боксу была на 0,8 °C выше (37,6 °C), чем дома в тот же час дня (36,8 °C) [5]. Средняя температура у 108 студентов-медиков (18–27 лет) непосредственно перед экзаменом была на 0,2 °C выше (37,4 °C), чем в то же время через 3 дня после экзамена (37,2 °C) [53]. Некоторые формы психогенной лихорадки имеют дополнительные «уточняющие» названия: описана «школьная лихорадка» при наличии травмирующих психогенных факторов в школе, выделяют «гипертермию рабочего дня», когда температура повышается только в рабочие дни, оставаясь в пределах нормы по выходным [43]. К диагностическим критериям «термоневроза» («психогенной лихорадки») у детей относят: появление симптомов преимущественно в дошкольном и школьном возрасте, связь с психоэмоциональными нагрузками, хорошую переносимость, отсутствие озноба и учащения пульса, адекватного повышению температуры, нормализацию температуры ночью, асимметрию значений при измерении в разных точках (температура может различаться в левой и правой подмышечной областях, возможно изменение нормального соотношения показателей — аксиллярная температура выше ректальной и т.д.), отсутствие эффекта от жаропонижающих препаратов (парацетамоловый тест) [2–5, 43, 54, 55].

Прогноз при длительных лихорадках и при ДС в частности в большинстве случаев благоприятный. Ретроспективный анализ, проведенный L. Miller et al. (1996) [48], показал, что из 40 детей с длительной лихорадкой (более 1 месяца) у 29 были периодические подъемы температуры, а у 11 — стабильная ежедневная лихорадка без каких-либо других симптомов [48]. При последующем наблюдении (в среднем 60,5±5 месяцев) 10 детей с ежедневной лихорадкой (в течение 24 месяцев) и 23 ребенка с периодическими подъемами температуры (в течение 48 месяцев) полностью выздоровели; у 3 пациентов лихорадка сохранялась. В дальнейшем у них были диагностированы болезнь Крона (через 7 месяцев после первоначальной оценки), увеит (через 4 года после оценки). У 1 пациента с длительной волнообразной лихорадкой было выявлено ВЗК через

3,5 года. Приступы *petit mal* развились у одного ребенка, у другого была выявлена митохондриальная энцефалопатия [48]. M. Affronti et al. (2010) [4] провели всестороннее обследование 82 пациентов с ДС, что позволило им верифицировать диагноз у 32 человек. У 4 из них диагностировали инфекционный мононуклеоз, у 6 — бруцеллез, в единичных случаях — токсоплазмоз, синусит, аппендицит, бактериальный эндокардит, системную красную волчанку, ревматоидный артрит, неходжкинскую лимфому и другие неинфекционные заболевания. Оставшуюся группу из 50 пациентов без установленной причины длительного повышения температуры тела исследователи обозначили как группу с «привычной гипертермией», подразумевая отсутствие органической патологии и рассматривая это состояние как «парафизиологический вариант нормальной температуры тела» [4]. За период наблюдения никаких угрожающих жизни состояний у этих пациентов выявлено не было.

Л.Ю. Семенова (2013) [27] показала, что в результате обследования и лечения длительный субфебрилитет исчез у 93% (119) наблюдаемых ею детей, у 7% (10) повышенная температура сохранялась, что, по-видимому, было связано с наличием очагов хронической инфекции. При осмотре детей через 1 год жалобы на субфебрилитет имели 25%, причем температура у них стала ниже, менее постоянной, а общее самочувствие не страдало. У 12% наблюдаемых больных субфебрилитет носил стойкий характер [27].

Таким образом, в большинстве случаев расшифровать диагноз длительного субфебрилитета удается, но это трудный и дорогостоящий поиск, требующий исключительного внимания врача, терпения и доверия пациента. Начиная работу с такими больными, имеет смысл предупредить родителей, что ДС у детей — состояние, как правило, доброкачественное и разрешающееся самостоятельно в течение 6–12, реже 24 месяцев. Тем не менее, в единичных случаях причиной длительной лихорадки может быть редкое заболевание, которое имеет серьезный прогноз. Именно с этим связана и необходимость наблюдения за детьми с ДС. Не исключено, что со временем у них могут появляться дополнительные жалобы и симптомы, что, в свою очередь, потребует изменения алгоритма обследования.

Литература

1. Gompf SG. Fever of Unknown Origin (FUO) Differential Diagnoses. Medscape [Internet]. 2018. [Cited 17.01.2020] Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/217675-differential>
2. Schmitt, B.D. Fever phobia: misconceptions of parents about fevers / B.D. Schmitt // *Am J Dis Child.* — 1980. — №134 (2). — P. 176–181. doi:10.1001/archpedi.1980.02130140050015

3. Fever phobia in Korean caregivers and its clinical implications / YH Kwak [et al.] // *J Korean Med Sci.* — 2013. — №28(11). — P.1639—1644. doi:10.3346/jkms.2013.28.11.1639
4. Low-grade fever: how to distinguish organic from non-organic forms / M. Affronti [et al.] // *Int J Clin Pract.* — 2010. — №64(3). — P. 316—321. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02256
5. Oka, T. Psychogenic fever: how psychological stress affects body temperature in the clinical population / T. Oka // *Temperature (Austin).* — 2015. — №2(3). P. 368—378. doi:10.1080/23328940.2015.1056907
6. Зверева, Н.Н. Лихорадка: причины, ошибки, оптимальный подход / Н.Н. Зверева, М.А. Сайфуллин // *Медицинский совет.* — 2018. — №11. — С.158—161. doi: 10.21518/2079-701X-2018-11-158-161
7. Багирова, Г.Г. Алгоритм диагностики при лихорадке и субфебрилитете неясного генеза: Учебное пособие / Г.Г. Багирова, Л.В. Сизова, Э.Р. Сагитова. — Оренбург: ФГБОУ ВО ОГМУ МЗ РФ, 2012. — 100 с.
8. Torreggiani, S. Recurrent Fever in Children / S. Torreggiani, G. Filocamo, S. Esposito // *Int J Mol Sci.* — 2016. — №17(4). — P. 448. doi: 10.3390/ijms17040448
9. Palazzi DL. Fever of unknown origin in children: Evaluation. UpToDate [Internet]. 2019. [Cited 17.01.2020] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/fever-of-unknown-origin-in-children-evaluation>
10. Chow, A. Fever of unknown origin in children: a systematic review / A. Chow, J.L. Robinson // *World J. Pediatr.* — 2011. — №7. — P. 5—10. doi: 10.1007/s12519-011-0240-5
11. Unexplained recurrent fever: When is autoinflammation the explanation? / T. Kallinich [et al.] // *Allergy.* — 2013. — №68. — P. 285—296. doi: 10.1111/all.12084
12. Broderick, L. Recurrent Fevers for the Pediatric Immunologist: It's Not All Immunodeficiency / L. Broderick // *Curr Allergy Asthma Rep.* — 2016. — №16(1). — P. 2. doi: 10.1007/s11882-015-0578-1
13. Piram, M. Recurrent fevers in childhood / M. Piram, I. Koné-Paut // *Presse Med.* — 2015. — №44 (12 Pt 1). — P. 1266-1275. doi: 10.1016/j.lpm.2015.09.012
14. Diagnosis of Persistent Fever in the Tropics: Set of Standard Operating Procedures Used in the NIDIAG Febrile Syndrome Study / Alirol E. [et al.] // *PLoS Negl Trop Dis.* — 2016. — № 10(11). — P. 1-7. doi: 10.1371/journal.pntd.0004749
15. Almeida de Jesus, A. Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations / A. Almeida de Jesus, R. Goldbach-Mansky // *Clin Immunol.* — 2013. — № 147(3). — P. 155-174. doi: 10.1016/j.clim.2013.03.016
16. Duration of fever and serious bacterial infections in children: a systematic review / G. Elshout [et al.] // *BMC Fam Pract.* — 2011. — № 12(33). — P. 1-6. doi: 17.1186 / 1471-2296-12-33
17. Soon, GS Approach to recurrent fever in childhood / GS. Soon, RM. Laxer // *Can Fam Physician.* — 2017. — № 63(10). — P. 756—762.
18. Palazzi DL. Fever of unknown origin in children: Etiology. UpToDate [Internet]. 2019. [Cited 17.01.2020] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/fever-of-unknown-origin-in-children-etiology>
19. Ward MA. Fever in infants and children: Pathophysiology and management. UpToDate [Internet]. 2019. [Cited 17.01.2020] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/fever-in-infants-and-children-pathophysiology-and-management>
20. Fever of unknown origin: discrimination between infectious and non-infectious causes / SP. Efstathiou [et al.] // *Eur J Intern Med.* — 2010. — № 21(2). — P. 137-143. doi: 10.1016/j.ejim.2009.11.006
21. Jacobs, R.F. Bartonella henselae as a cause of prolonged fever and fever of unknown origin in children / R.F. Jacobs, G.E. Schutze // *Clin Infect Dis.* — 1998. — № 26(1). — 80—84.
22. Bourrillon, A. [Management of prolonged fever in infants] / A. Bourrillon // *Arch Pediatr.* — 1999. — № 6(3). — P. 330—335.
23. McGregor, AC. Infectious causes of fever of unknown origin / AC. McGregor, DA. Moore // *Clin Med (Lond).* — 2015. — № 15(3). — P. 285—287. doi:10.7861/clinmedicine.15-3-285
24. Брызгунов, И.П. Длительный субфебрилитет у детей: клиника, этиология, патогенез и лечение / И.П. Брызгунов. — М.: Медицинское информационное агентство, 2002. — 240 с.
25. Брызгунов, И.П. Длительные субфебрилитеты у детей (клиника, патогенез, лечение) / И.П. Брызгунов. — 2-е изд. — М.: ООО «МИА», 2008. — 240 с.
26. Брызгунов, И.П. Теплообмен и терморегуляция в практике педиатра / И.П. Брызгунов. — М.: ИД Мед-Практика, 2005. — 128 с.
27. Семенова, Л.Ю. Причины длительного субфебрилитета у детей / Л.Ю. Семенова // *Врач-аспирант. Медицинский журнал [Интернет].* — 2013. [Дата обращения 17.01.2020] Доступно с: <https://vrach-aspirant.ru/articles/pediatrics/13117/>
28. Роль герпес-вирусных инфекций при длительных субфебрилитетах у детей / Т.М. Лебедева [и др.] // *Детские инфекции.* — 2013. — №4. — С. 23—27.
29. Длительный субфебрилитет в детском возрасте: современные аспекты диагностического поиска / Е.Г. Храмова [и др.] // *Педиатр.* — 2013. — Т. IV, № 2. — С. 97—105.
30. Шабалов, Н.П. Детские болезни: Учебник для ВУЗов. 6-е изд. В двух томах. Т. 1. / Н.П. Шабалов. — 6-е изд. — СПб.: Питер, 2011. — 928 с.
31. Campanella, N. Low temperature with prolonged flow. A retrospective study of 30 cases and thoughts for low-cost management / N. Campanella, M. Pergolini, P. Morosini // *Recenti Prog Med.* — 1998. — № (7-8). — P. 377-380.
32. Fever of unknown origin – diagnostic methods in a European developing country / M. Bosilkovski [et al.] // *Vojnosanitetski pregled.* — 2016. — № 73. — P. 1-7. doi: 10.2298/VSP140827050B
33. Безкаравайный, Б.О. Алгоритм диагностики при субфебрилитете у детей / Б.О. Безкаравайный, О.М. Волошин // *Здоровье ребенка.* — 2007. — №4 (7). — С. 100—105.
34. Юлиш, Е.И. Длительный субфебрилитет у детей. Возможные причины и подходы к терапии / Е.И. Юлиш, О.Е. Чернышева, Ю.А. Сорока // *Актуальные вопросы педиатрии.* — 2011. — № 1 (35). — С. 67—72.
35. Клинические рекомендации «Лихорадка без очага инфекции у детей», Союз педиатров России. [Интернет]. [Дата обращения 17.01.2020] Доступно с: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_lboi.pdf
36. Пасиешвили, Л.М. Диагностические подходы при синдроме субфебрилитета / Л.М. Пасиешвили // *Восточно-европейский журнал внутренней и семейной медицины.* — 2017. — №1. — С. 23—30.
37. Лихорадка неясного генеза (в помощь практикующему врачу) / Л.М. Цогоева [и др.] // *Медицина неотложных состояний.* — 2014. — № 5(60). — С. 40—45.
38. Солдатова, О.Н. Причины длительного субфебрилитета у детей / О.Н. Солдатова, С.В. Воробьева // *Международный научно-исследовательский журнал.* — 2013. — № 10—5 (17). — С. 30—31.
39. Роль герпес-вирусной инфекции IV, V и VI типов в инфекционной и соматической патологии у детей / Ф.С. Харламова [и др.] // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* — 2017. — Т.96, № 4. — С. 42-47.

40. Tuberculosis as a cause of recurrent fever of unknown origin / J. Collazos [et al.] // *J Infect.* — 2000. — № 41(3). — P. 269-272. doi: 10.1053/jinf.2000.0727
41. Elder, R.W. The changing epidemiology of pediatric endocarditis // R.W. Elder, R.S. Baltimore // *Infect. Dis. Clin. North Am.* — 2015. — № 29(3). — P. 513–524. doi: 10.1016/j.idc.2015.05.004
42. Лихорадка у детей: от симптома к диагнозу / И.Н. Захарова [и др.] // *Медицинский совет.* — 2017. — №1. — С. 212–218.
43. Psychological stress contributed to the development of low-grade fever in a patient with chronic fatigue syndrome: a case report / T. Oka [et al.] // *Biopsychosoc Med.* — 2013. — № 7(1). — P. 1-6. doi: 10.1186/1751-0759-7-7
44. Семенова, Л.Ю. Клинико-психологические особенности и качество жизни подростков с длительной субфебрильной температурой тела, ассоциированной и не ассоциированной с гипоталамическим синдромом / Л.Ю. Семенова, М.Б. Колесникова // *Казанский медицинский журнал.* — 2014. — Т.95, № 2. — С. 235–240.
45. McDonald M, Sexton D. Drug fever. Medscape [Internet]. 2018. [Cited 17.01.2020] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/drug-fever>
46. Клинические рекомендации «Юношеский артрит с системным началом», Союз педиатров России. [Интернет]. 2017. [Дата обращения 17.01.2020] Доступно с: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_yuassn.pdf Юношеский артрит с системным началом. Клинические рекомендации, 2017.
47. Hofer, M. A child with a systemic febrile illness – differential diagnosis and management // M. Hofer, N. Mahlaoui, A. Prieur // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* — 2006. — № 20(4) — P. 627-640. doi: 10.1016/j.berh.2006.04.001
48. Prolonged fevers of unknown origin in children: patterns of presentation and outcome / L.C. Miller // *J Pediatr.* — 1996. — № 129. — P. 419–423. doi: 10.1016/S0022-3476(96)70075-6
49. Rosen, MJ. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents // MJ. Rosen, A. Dhawan, SA. Saeed // *JAMA Pediatr.* — 2015. — № 169(11). — P. 1053–1060. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.1982
50. Периодические лихорадки в практике детского врача / Р.Р. Шиляев [и др.] // *Вестник Ивановской медицинской академии.* — 2013. — Т.18, №4. — С. 51–55.
51. Renbourn, ET. Body temperature and pulse rate in boys and young men prior to sporting contests. A study of emotional hyperthermia: with a review of the literature / ET. Renbourn // *J Psychosom Res.* — 1960. — № 4. — P. 149-175. doi: 10.1016/0022-3999(60)90008-8
52. Marazziti, D. Psychological stress and body temperature changes in humans / D. Marazziti, A. Di Muro, P. Castrogiovanni // *Physiol Behav.* — 1992. — № 52(2). — P. 393-395. doi: 10.1016/0031-9384(92)90290-i
53. Briese, E. Emotional hyperthermia and performance in humans / E. Briese // *Physiol Behav.* — 1995. — № 58. — P. 615-618. doi: 10.1016/0031-9384(95)00091-v
54. Коровина, Н.А. Лихорадка. Многообразие причин и сложность решения / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, Е.М. Овсянникова // *Медицинский совет.* — 2013. — №2. — С. 82-90.
55. Педиатру — о лихорадочных состояниях у детей: что нужно знать и уметь / И.Н. Захарова [и др.] // *Медицинский совет.* — 2016. — №1. — С. 140–147.
- able from: <https://emedicine.medscape.com/article/217675-differential>
2. Schmitt, B.D. Fever phobia: misconceptions of parents about fevers / B.D. Schmitt // *Am J Dis Child.* — 1980. — №134(2). — P. 176–181. doi:10.1001/archpedi.1980.02130140050015
3. Fever phobia in Korean caregivers and its clinical implications / YH Kwak [et al.] // *J Korean Med Sci.* — 2013. — №28(11). — P.1639–1644. doi:10.3346/jkms.2013.28.11.1639
4. Low-grade fever: how to distinguish organic from non-organic forms / M. Affronti [et al.] // *Int J Clin Pract.* — 2010. — №64(3). — P. 316–321. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02256
5. Oka, T. Psychogenic fever: how psychological stress affects body temperature in the clinical population / T. Oka // *Temperature (Austin).* — 2015. — №2(3). P. 368–378. doi:10.1080/23328940.2015.1056907
6. Zvereva, N.N. Lixoradka: prichiny, oshibki, optimal'nyj podxod / N.N.Zvereva, M.A.Sajfullin // *Medicinskij sovet.* — 2018. — №11. — S.158-161. doi: 10.21518/2079-701X-2018-11-158-161 (in Russian).
7. Bagirova, G.G. Algoritm diagnostiki pri lixoradke i subfebrilitete neyasnogo genezha: Uchebnoe posobie / G.G. Bagirova, L.V. Sizova, E'R. Sagitova. — Orenburg: FGBOU VO OGMU MZ RF, 2012. — 100 s. (in Russian).
8. Torreggiani, S. Recurrent Fever in Children / S. Torreggiani, G. Filocamo, S. Esposito // *Int J Mol Sci.* — 2016. — №17(4). — P. 448. doi: 10.3390/ijms17040448
9. Palazzi DL. Fever of unknown origin in children: Evaluation. UpToDate [Internet]. 2019. [Cited 17.01.2020] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/fever-of-unknown-origin-in-children-evaluation>
10. Chow, A. Fever of unknown origin in children: a systematic review / A. Chow, J.L. Robinson // *World J. Pediatr.* — 2011. — №7. — P. 5–10. doi: 10.1007/s12519-011-0240-5
11. Unexplained recurrent fever: When is autoinflammation the explanation? / T. Kallinich [et al.] // *Allergy.* — 2013. — №68. — P. 285–296. doi: 10.1111/all.12084
12. Broderick, L. Recurrent Fevers for the Pediatric Immunologist: It's Not All Immunodeficiency / L. Broderick // *Curr Allergy Asthma Rep.* — 2016. — №16(1). — P. 2. doi: 10.1007/s11882-015-0578-1
13. Piram, M. Recurrent fevers in childhood / M. Piram, I. Koné-Paut // *Presse Med.* — 2015. — №44 (12 Pt 1). — P. 1266-1275. doi: 10.1016/j.lpm.2015.09.012
14. Diagnosis of Persistent Fever in the Tropics: Set of Standard Operating Procedures Used in the NIDIAG Febrile Syndrome Study / Alirol E. [et al.] // *PLoS Negl Trop Dis.* — 2016. — № 10(11). — P. 1-7. doi: 10.1371/journal.pntd.0004749
15. Almeida de Jesus, A. Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations / A. Almeida de Jesus, R. Goldbach-Mansky // *Clin Immunol.* — 2013. — № 147(3). — P. 155-174. doi: 10.1016/j.clim.2013.03.016
16. Duration of fever and serious bacterial infections in children: a systematic review / G. Elshout [et al.] // *BMC Fam Pract.* — 2011. — № 12(33). — P. 1-6. doi: 17.1186 / 1471-2296-12-33
17. Soon, GS Approach to recurrent fever in childhood / GS. Soon, RM. Laxer // *Can Fam Physician.* — 2017. — № 63(10). — P. 756–762.
18. Palazzi DL. Fever of unknown origin in children: Etiology. UpToDate [Internet]. 2019. [Cited 17.01.2020] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/fever-of-unknown-origin-in-children-etiology>
19. Ward MA. Fever in infants and children: Pathophysiology and management. UpToDate [Internet]. 2019. [Cited 17.01.2020] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/fever-in-infants-and-children-pathophysiology-and-management>

References

1. Gompf SG. Fever of Unknown Origin (FUO) Differential Diagnoses. Medscape [Internet]. 2018. [Cited 17.01.2020] Avail-

20. Fever of unknown origin: discrimination between infectious and non-infectious causes / SP. Efstathiou [et al.] // *Eur J Intern Med.* — 2010. — № 21(2). — P. 137-143. doi: 10.1016/j.ejim.2009.11.006
21. Jacobs, R.F. Bartonella henselae as a cause of prolonged fever and fever of unknown origin in children / R.F. Jacobs, G.E. Schutze // *Clin Infect Dis.* — 1998. — № 26(1). — 80 — 84.
22. Bourrillon, A. [Management of prolonged fever in infants] / A. Bourrillon // *Arch Pediatr.* — 1999. — № 6(3). — P. 330 — 335.
23. McGregor, AC. Infectious causes of fever of unknown origin / AC. McGregor, DA. Moore // *Clin Med (Lond).* — 2015. — № 15(3). — P. 285 — 287. doi:10.7861/clinmedicine.15-3-285
24. Bryazgunov, I.P. Dlitel'nyj subfebrilitet u detej: klinika, e'tiologiya, patogenez i lechenie / I.P. Bryazgunov. — M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2002. — 240 s. (in Russian).
25. Bryazgunov, I.P. Dlitel'ny'e subfebrilitety u detej (klinika, patogenez, lechenie) / I.P. Bryazgunov. — 2-e izd. — M.: OOO «MIA», 2008. — 240 s. (in Russian).
26. Bryazgunov, I.P. Teploobmen i termoregulyaciya v praktike pediatra / I.P. Bryazgunov. — M.: ID Med-Praktika, 2005. — 128 s. (in Russian).
27. Semenova, L.Yu. Prichiny dlitel'nogo subfebriliteta u detej. Vrach-aspirant. Medicinskij zhurnal [Internet]. 2013. [Data obrashheniya 17.01.2020] Dostupno s: <https://vrach-aspirant.ru/articles/pediatrics/13117/> (in Russian).
28. Rol' herpesvirusnyx infekcij pri dlitel'nyx subfebrilitetax u detej / T.M. Lebedeva [i dr.] // *Detskie infekcii.* — 2013. — №4. — S. 23-27. (in Russian).
29. Dlitel'nyj subfebrilitet v detskom vozraste: sovremennye aspekty diagnosticheskogo poiska / E.G.Xramczova [i dr.] // *Pediatr.* — 2013. — T.IV, № 2. — S. 97-105. (in Russian).
30. Shabalov, N.P. Detskie bolezni: Uchebnik dlya VUZov. 6-e izd. V dvux tomax. T. 1. / N.P. Shabalov. — 6-e izd. — SPb.: Piter, 2011. — 928 s. (in Russian).
31. Campanella, N. Low temperature with prolonged flow. A retrospective study of 30 cases and thoughts for low-cost management / N. Campanella, M. Pergolini, P. Morosini // *Recenti Prog Med.* — 1998. — № (7-8). — P. 377-380.
32. Fever of unknown origin diagnostic methods in a European developing country / M. Bosilkovski [et al.] // *Vojnosanitetski pregled.* — 2016. — № 73. — P. 1-7. doi:10.2298/VSP140827050B
33. Bezkaravajnij, B.O. Algoritm diagnostiki pri subfebrilitete u detej / B.O. Bezkaravajnij, O.M. Voloshin // *Zdorov'e rebenka.* — 2007. — №4 (7). — S. 100-105. (in Russian).
34. Yulish, E.I. Dlitel'nyj subfebrilitet u detej. Vozmozhnye prichiny i podxody k terapii / E.I. Yulish, O.E. Cherny'sheva, Yu.A. Soroka // *Aktual'ny'e voprosy' pediatrii.* — 2011. — № 1 (35). — S. 67 — 72. (in Russian).
35. Klinicheskie rekomendacii «Lixoradka bez ochaga infekcii u detej», Soyuz pediatrov Rossii. [Internet]. [Data obrashheniya 17.01.2020] Dostupno s: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_lboi.pdf (in Russian).
36. Pasieshvili, L.M. Diagnosticheskie podxody pri sindrome subfebriliteta / L.M. Pasieshvili // *Vostochnoevropejskij zhurnal vnutrennej i semejnoy mediciny'.* — 2017. — №1. — S. 23 — 30. (in Russian).
37. Lixoradka neyasnogo geneza (v pomoshh' praktikuyushemu vrachu) / L.M.Czogoeva [i dr.] // *Medicina neotlozhnyx sostoyanij.* — 2014. — № 5(60). — S. 40-45. (in Russian).
38. Soldatova, O.N. Prichiny dlitel'nogo subfebriliteta u detej / O.N. Soldatova, S.V. Vorob'eva // *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal.* — 2013. — № 10-5 (17). — S. 30-31. (in Russian).
39. Rol' herpesvirusnoj infekcii IV, V i VI tipov v infekcionnoj somaticheskoy patologii u detej / F.S. Xarlamova [i dr.] // *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* — 2017. — T.96, № 4. — S. 42-47. (in Russian).
40. Tuberculosis as a cause of recurrent fever of unknown origin / J. Collazos [et al.] // *J Infect.* — 2000. — № 41(3). — P. 269-272. doi: 10.1053 / jinf.2000.0727
41. Elder, R.W. The changing epidemiology of pediatric endocarditis // R.W. Elder, R.S. Baltimore // *Infect. Dis. Clin. North Am.* — 2015. — № 29(3). — P. 513 — 524. doi: 10.1016/j.idc.2015.05.004
42. Lixoradka u detej: ot simptoma k diagnozu / I.N.Zaxarova [i dr.] // *Medicinskij sovet.* — 2017. — №1. — S. 212-218. (in Russian).
43. Psychological stress contributed to the development of low-grade fever in a patient with chronic fatigue syndrome: a case report / T. Oka [et al.] // *Biopsychosoc Med.* — 2013. — № 7(1). — P. 1-6. doi: 10.1186/1751-0759-7-7
44. Semenova, L.Yu. Kliniko-psixologicheskie osobennosti i kachestvo zhizni podrostkov s dlitel'noj subfebril'noj temperaturoj tela, associirovannoj i ne associirovannoj s gipotalamicheskim sindromom / L.Yu.Semenova, M.B.Kolesnikova // *Kazanskij medicinskij zhurnal.* — 2014. — T.95, № 2. — S. 235-240. (in Russian).
45. McDonald M, Sexton D. Drug fever. Medscape [Internet]. 2018. [Cited 17.01.2020] Available from: <https://www.update.com/contents/drug-fever>
46. Klinicheskie rekomendacii «Yunosheskij artrit s sistemnym nachalom», Soyuz pediatrov Rossii. [Internet]. 2017. [Data obrashheniya 17.01.2020] Dostupno s: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_yuassn.pdf (in Russian).
47. Hofer, M. A child with a systemic febrile illness — differential diagnosis and management // M. Hofer, N. Mahlaoui, A. Prieur // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* — 2006. — № 20(4) — P. 627-640. doi: 10.1016/j.berh.2006.04.001
48. Prolonged fevers of unknown origin in children: patterns of presentation and outcome / L.C. Miller // *J Pediatr.* — 1996. — № 129. — P. 419 — 423. doi: 10.1016/S0022-3476(96)70075-6
49. Rosen, MJ. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents // MJ. Rosen, A. Dhawan, SA. Saeed // *JAMA Pediatr.* — 2015. — № 169(11). — P. 1053 — 1060. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.1982
50. Periodicheskie lixoradki v praktike detskogo vracha / R.R.Shilyaev [i dr.] // *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii.* — 2013. — T.18., №4. — S.51-55. (in Russian).
51. Renbourn, ET. Body temperature and pulse rate in boys and young men prior to sporting contests. A study of emotional hyperthermia: with a review of the literature / ET. Renbourn // *J Psychosom Res.* — 1960. — № 4. — P. 149-175. doi: 10.1016/0022-3999(60)90008-8
52. Marazziti, D. Psychological stress and body temperature changes in humans / D. Marazziti, A. Di Muro, P. Castrogiovanni // *Physiol Behav.* — 1992. — № 52(2). — P. 393-395. doi: 10.1016/0031-9384(92)90290-i
53. Briese, E. Emotional hyperthermia and performance in humans / E. Briese // *Physiol Behav.* — 1995. — № 58. — P. 615-618. doi: 10.1016/0031-9384(95)00091-v
54. Korovina, N.A. Lixoradka. Mnogoobrazie prichin i slozhnost' resheniya / N.A. Korovina, I.N. Zaxarova, E.M. Ovsyannikova // *Medicinskij sovet.* — 2013. — №2. — S. 82-90. (in Russian).
55. Pediatru — o lixoradochnyx sostoyaniyax u detej: chto nuzhno znat' i umet' / I.N.Zaxarova [i dr.] // *Medicinskij sovet.* — 2016. — №1. — S. 140-147. (in Russian).

Авторский коллектив:

Халиуллина Светлана Викторовна — доцент кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: 8(843)2678006, e-mail: svekhal@mail.ru

Анохин Владимир Алексеевич — заведующий кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(843)267-81-00, e-mail: anokhin56@mail.ru

Халиуллина Карина Равилевна — студентка педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета; тел.: 8(843)267-80-06, e-mail: karinhal@mail.ru

Покровская Елена Михайловна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии, акушерства и гинекологии Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, к.м.н.; тел.: 8(843)233-78-14, e-mail: epokrunia@inbox.ru