

Длительная лихорадка у ребенка: в чем причина, как обследовать, лечить или не лечить?

И.Н. Захарова¹✉,
e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru
И.М. Османов²

Т.М. Творогова¹
А.Н. Горяйнова¹
Ю.А. Дмитриева¹

А.С. Воробьева²
Н.В. Короид²

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Резюме

Длительная неясная лихорадка у детей различного возраста остается одной из трудных и актуальных проблем в практике педиатра. Несмотря на современные методы лабораторной и инструментальной диагностики, верификация причин длительной лихорадки остается затруднительной, в 10% случаев ее расшифровать не удается. Особенно важно в педиатрической практике дифференцировать лихорадку от гипертермии. В статье представлены сведения о современном состоянии проблемы. Изложены механизмы развития лихорадки и гипертермии, приведены критерии лихорадки неясного генеза. Указано, что под маской лихорадки неясного генеза у детей в 60–70% случаев протекают инфекционные заболевания. Системные заболевания соединительной ткани, васкулиты выявляются в 20% случаев, гематоонкологические – в 5%, аутовоспалительные – в 5%, невыясненной причина лихорадки остается в 10% случаев. Приведены клинические наблюдения за детьми с заболеваниями, дебютировавшими лихорадкой неясного генеза с диагнозами: ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА), системный вариант с высокой активностью (по индексу DAS 28 = 5,1 при норме < 2,6); слизисто-кожный лимфнодулярный синдром (синдром Кавасаки), поражение сердечно-сосудистой системы (мелкие аневризмы коронарных артерий), бактериально-вирусная инфекция; аутовоспалительный синдром – синдром дефицита мевалонаткиназы (гипер-IgD-синдром). Изложены диагностические подходы для верификации фебрилитета. Отмечено, что при стабильном состоянии пациента приступать к лечению без установления причины лихорадки не следует и целесообразно ограничиться антипиретиком, обладающим центральным и периферическим действием, с выраженным жаропонижающим эффектом, анальгезирующим и противовоспалительным действием.

Ключевые слова: лихорадка, гипертермия, лихорадка неясного генеза, аутоиммунные заболевания, неопластические заболевания, ювенильный ревматоидный артрит, антипиретики

Для цитирования: Захарова И.Н., Османов И.М., Творогова Т.М., Горяйнова А.Н., Дмитриева Ю.А., Воробьева А.С., Короид Н.В. Длительная лихорадка у ребенка: в чем причина, как обследовать, лечить или не лечить? *Медицинский совет.* 2020;(10):151–162. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-151-162.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Long-term fever in a child: what is the reason, how to examine, treat or not treat?

Irina N. Zakharova¹✉,
e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru
Ismail M. Osmanov²

Tatyana M. Tvorogova¹
Aleksandra N. Goryainova¹
Yulia A. Dmitrieva¹

Aleksandra S. Vorobyeva²
Natalya V. Koroid²

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Z.A. Bashlyeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

Abstract

Long unclear fever in children of different ages remains one of the difficult and topical issues in the paediatric practice. Despite up-to-date techniques of laboratory and instrumental examination, verification of prolonged fever causes remains difficult; it cannot be deciphered in 10% of cases. It is especially important to differentiate fever from hyperthermia in paediatric practice. The article provides an overview of the status update on the issue. The mechanisms of fever and hyperthermia are described, criteria for fever of unknown origin are given. It is stated that infectious diseases under the guise of fever of unknown origin develop in 60–70% of children. Systemic connective tissue disease and vasculitis are detected in 20% of cases, hemato-oncological – in 5%, auto-inflammatory – in 5%, the cause of fever remains unknown in 10% of cases. The article provides clinical observations of children with diseases debuting as fever of unknown origin with the following diagnoses: juvenile rheumatoid arthritis (JRA), a systemic variant with high activity (DAS index 28 = 5.1 at the rate of < 2.6); mucocutaneous lymphonodular syndrome (Kawasaki syndrome), damages of cardiovascular system (small coronary artery aneurysms), bacterial-viral infection; auto-inflammatory syndrome – mevalonate kinase deficiency syndrome (hyper-IgD syndrome). Diagnostic approaches to the verification of febrile condition are outlined. It is noted that treatment should not be started in a stable condition of the patient without establishing the cause of the fever, and it is advisable to use only an antipyretic agent with central and peripheral effects, pronounced antipyretic effect, analgesic and anti-inflammatory effects.

Keywords: fever, hyperthermia, fever of unknown origin, autoimmune diseases, neoplastic diseases, juvenile rheumatoid arthritis, antipyretics

For citation: Zakharova I.N., Osmanov I.M., Tvorogova T.M., Goryainova A.N., Dmitrieva Yu.A., Vorobeva A.S., Koroid N.V. Long-term fever in a child: what is the reason, how to examine, treat or not treat? *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(10):151–162. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-151-162.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних десятилетий длительная неясная лихорадка у детей различного возраста остается одной из трудных и актуальных проблем в практике педиатра. Несмотря на современные методы лабораторной и инструментальной диагностики, верификация причин длительной лихорадки остается затруднительной, в 10% случаев ее расшифровать не удается.

Известно, что организм человека, несмотря на температуру окружающей среды, поддерживает стабильную температуру тела. Это достигается благодаря работе центра терморегуляции со смещением установочной точки температурного гомеостаза. Указанный процесс определяется структурой и функциональным состоянием гипоталамуса. Активация последнего экзогенными и эндогенными пирогенами приводит к развитию лихорадки. Классическим примером экзогенных пирогенов являются бактерии, вирусы и грибковые агенты. Эндогенными пирогенами являются цитокины (интерлейкин-1 (IL-1), IL-6, фактор некроза опухоли, интерферон- α и др.), синтез и высвобождение которых осуществляются как под воздействием инфекционных агентов, так и под влиянием самого воспалительного процесса, а также образования иммунных комплексов.

Согласно современной концепции под влиянием пирогенов цитокины способствуют синтезу простагландина E₂, который, не разрушаясь в легких, попадая в кровоток, проникает в гипоталамус, что вызывает смещение установочной точки температурного гомеостаза на высокий уровень. При этом повышается активность вазомоторного центра с эффектом вазоконстрикции, что сопровождается уменьшением потери тепла кожей. Более того, теплосбережению способствует возникновение озноба с мышечной дрожью, увеличивающего выработку тепла мышцами (рис. 1). Указанный процесс теплопродукции будет продолжаться до тех пор, пока температура крови, поступающей в гипоталамус, не будет соответствовать новому повышенному уровню установочной точки [1].

Особенно важно в педиатрической практике дифференцировать лихорадку от гипертермии. В организме при гипертермии отсутствуют как экзогенные, так и эндогенные пирогены, температура тела повышается в ответ на высокую температуру окружающей среды, на укутывание ребенка. Установочная точка температурного гомеостаза не повышается, а остается неизменной. При этом наблюдается неконтролируемое повышение температуры, значительно превышающее теплоотдачу. Отсутствие пределов роста температуры в сочетании с неэффективностью жаропонижающих средств может привести к быстрому летальному исходу (табл. 1).

ЛИХОРАДКА НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА

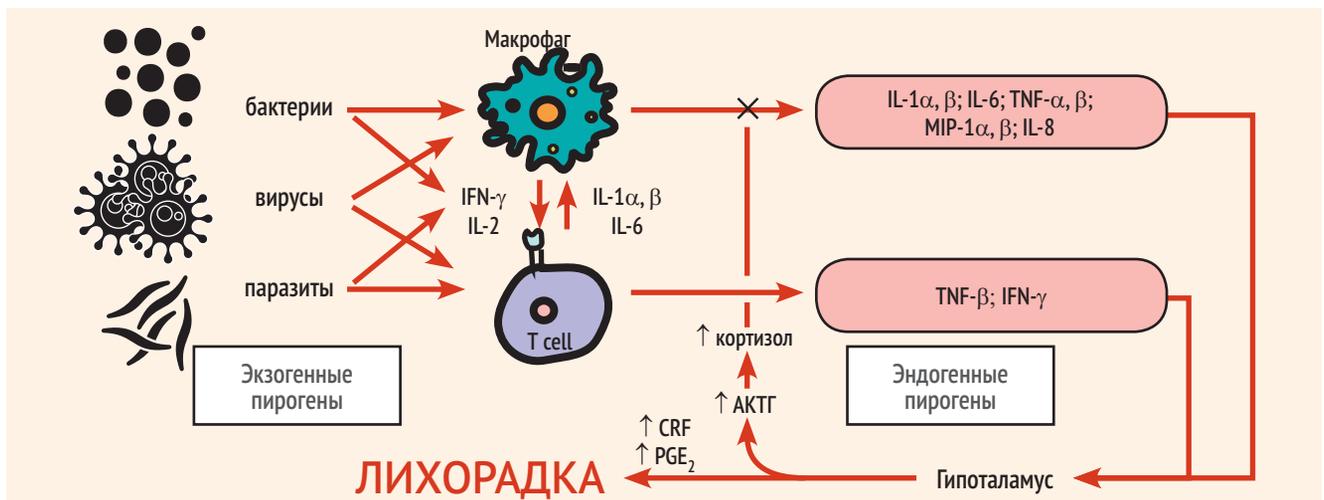
Среди лихорадящих больных не всегда удается верифицировать причину лихорадки и поставить окончательный диагноз. Каждому педиатру не раз приходилось наблюдать больных с длительной лихорадкой, являющейся основным, а иногда единственным признаком заболевания, при этом диагноз оставался неясным даже после тщательного обследования.

Понятие «лихорадка неясного генеза» появилось в 1961 г., когда R. Petersdorf и P. Beeson опубликовали результаты 2-летнего наблюдения за 100 больными с длительной неясной лихорадкой, причину которой удалось установить лишь у 85 человек [3]. С тех пор термин «лихорадка неясного генеза» (ЛНГ) прочно вошел в клиническую практику и утвердился в научной литературе. Понятие ЛНГ приобрело особый статус, требовавший соответствующего диагностического поиска у конкретного больного и знания особенностей течения заболеваний, лежащих в основе ЛНГ. Критериями ЛНГ, разработанными R. Petersdorf и P. Beeson, пользуются в практической работе и в настоящее время. К ним относятся:

- повышение температуры тела до 38 °C и выше при нескольких измерениях;

● **Рисунок 1.** Механизм развития лихорадки под влиянием пирогенов [2]

● **Figure 1.** Mechanism of fever under the influence of pyrogens [2]



● **Таблица 1.** Дифференциально-диагностические признаки гипертермии и лихорадки

● **Table 1.** Differential diagnostic signs of hyperthermia and fever

| Гипертермия | Лихорадка |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Высокая Т среды • Нарушение процессов терморегуляции • Установочная точка N – T↑ • Т тела находится в зависимости от среды • Длится не долго, но может закончиться летально • Наблюдается в любом возрасте • Опасна для организма! | <ul style="list-style-type: none"> • Влияние пирогенов • Перестройка центра терморегуляции на более высокий уровень • Установочная точка ↑ – T↑ • Т среды не влияет на лихорадку • Может быть длительной • Полноценная лихорадка формируется к концу года жизни • Функция – защитная |

■ длительность лихорадки по меньшей мере в течение 3 нед.;

■ неясность диагноза после стационарного обследования в течение 1 нед.

Указанная величина повышения температуры предопределила исключение из группы ЛНГ пациентов с субфебрильной температурой, поскольку круг заболеваний, проявляющихся фебрильной лихорадкой и субфебрилитетом, как правило, различен, и, соответственно, диагностический поиск их причины имеет существенные отличия. Тем не менее в педиатрической практике степень повышения температуры часто не учитывается. Больные с наличием субфебрилитета, беспокоящего как родителей пациента, так и врача, направляются на консультации или госпитализацию с диагнозом «лихорадка неясного генеза», что не соответствует критериям ЛНГ.

К настоящему времени стало известно, что нозологическая структура причин ЛНГ имеет свои особенности в зависимости от конкретной ситуации (возраст, пребывание в стационаре, наличие и характер фоновой патологии, состояние иммунного статуса). С учетом сказанного выделено 4 варианта ЛНГ [4, 5]: классический вариант ЛНГ, нозокомиальные лихорадки, лихорадки на фоне нейтропений, лихорадки у больных с ВИЧ-инфекцией.

В настоящее время наибольшее клиническое значение имеет классический вариант ЛНГ. Спектр заболеваний при этом варианте ЛНГ достаточно широк и включает болезни, относящиеся к компетенции педиатра, хирурга, онколога, инфекциониста и ряда других специалистов, что свидетельствует о междисциплинарности проблемы ЛНГ. Наиболее частой причиной ЛНГ у детей являются не всегда вовремя диагностируемые инфекционные заболевания, при которых длительная лихорадка составляет 60–70% от всех случаев ЛНГ. Среди неинфекционных причин ЛНГ системные заболевания соединительной ткани и системные васкулиты составляют 20%, онкологические и гематоонкологические заболевания – 5%, аутовоспалительные заболевания – 5%, лихорадка с невыявленной причиной наблюдается в 10% случаев [6]. Причины ЛНГ у детей приведены в *табл. 2*.

Динамическое наблюдение и обследование больных с ЛНГ показали, что, как правило, в основе длительной лихорадки лежит не эксклюзивная патология и не какие-либо малознакомые врачу болезни, а известные заболевания с необычным дебютом. Особенностью таких заболеваний является наличие лихорадки, либо преобладающей в клинической картине, либо являющейся их основным проявлением [7].

Одним из основных условий выявления причины ЛНГ является тщательно собранный анамнез, направленный на выявление провоцирующего фактора. При этом особое внимание уделяется факту посещения тропических климатических зон, прежде всего стран Азии и Африки. Известно, что лихорадка присуща всем тропическим инфекциям, 40% из них приходится на чисто тропические инфекции, а 35% – имеют повсеместное распространение [1]. Диагностически значимым является выяснение профилактических мероприятий при посещении экзотических стран, а также случаев употребления сырого мяса и рыбы, непастеризованных молочных продуктов, купания в пресной воде, контактов с животными. Однако даже досконально собранный эпидемиологический анамнез и проведенное соответствующее обследование не всегда позволяют установить причину упорной лихорадки и

● **Таблица 2.** Основные причины ЛНГ у детей ([6] в модификации)

● **Table 2.** Main causes of fever of unknown origin in children ([6] in the modification)

| Инфекционные заболевания | Системные заболевания соединительной ткани, сосудистая патология | Онкологические и гематоонкологические заболевания | Аутовоспалительные заболевания |
|--|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Бартонеллез (болезнь кошачьей царапины) • Туберкулез • Эндокардит • Риккетсиозы (тиф, клещевые лихорадки) • Бруцеллез • Вирусные инфекции (ВЭ, ЦМВ и др.) • Ку-лихорадка и др. • Гельминтозы (кишечная форма шистоматоза и др.) | <ul style="list-style-type: none"> • СКВ • ЮРА • Васкулиты (болезнь Kawasaki и др.) | <ul style="list-style-type: none"> • Острый лейкоз • Лимфогранулематоз • Лимфомы • Опухоли головного мозга | <ul style="list-style-type: none"> • Средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь) • Синдром Маршалла • Криопирин-ассоциированные синдромы • Гипер-IgD-синдром |

поставить окончательный диагноз. В качестве примера приводим клиническое наблюдение.

Клинический случай 1

Девочка Л., 2,5 года, поступила осенью в 1-е педиатрическое отделение ДГКБ им. З.А. Башляевой с жалобами на повышение температуры до фебрильных цифр в течение 1,5 мес. при отсутствии катаральных явлений. На высоте лихорадки эпизодически отмечались артралгии в суставах верхних и нижних конечностей.

Из **анамнеза** известно, что по поводу лихорадки ребенок обследовался в одном из стационаров г. Москвы. При обследовании: в клиническом анализе крови: анемия, лейкоцитоз, повышение СОЭ от 61 до 37 мм/ч (при выписке); в биохимическом анализе крови: повышение белков острой фазы воспаления (СРБ, альфа-1-кислого гликопротеина), диспротеинемия за счет повышения альфа-2-глобулинов и гамма-глобулинов. В ОАМ: умеренная лейкоцитурия; при УЗИ брюшной полости – небольшое количество свободной жидкости в брюшной полости. Выписана с диагнозом: инфекция мочевых путей. ОРИ. Артропатия.

После выписки у ребенка сохранялось повышение температуры до 39 °С, которая снижалась самостоятельно или после приема ибупрофена. На высоте лихорадки периодически жаловалась на боли в суставах. В клиническом анализе крови сохранялись анемия, ускорение СОЭ (58 мм/ч).

В отделении: при сборе эпидемиологического анамнеза обращено внимание на то, что летом, в августе родители с ребенком были в походе на байдарках, жили в палаточных условиях. Там у ребенка был отмечен укус насекомым с выраженной местной реакцией в виде ограниченной округлой гиперемии, плотной на ощупь, диаметром 5–6 см, без зуда. По возвращении в город родители приобрели котенка.

При осмотре: вес 12,2 кг, рост 86 см. Температура – 38,3 °С. ЧДД – 24 в 1 мин. ЧСС – 130 уд./мин.

Состояние средней тяжести. Кожные покровы бледные, высыпаний нет, на коже предплечий и кистей рук следы множественных царапин. Лимфоузлы множественные, безболезненные, подвижные, эластической консистенции, размером: заднешейные – 0,5–0,7 см, тонзиллярные – 0,5 см, подмышечный слева – 2,0 см, справа – 0,7 см, паховые – 0,5 см. Суставы не изменены, движения в полном объеме, безболезненные. Пальпаторно печень и селезенка не увеличены.

Лабораторные показатели. Клинический анализ крови: Нв – 110, эр. – 4,2, цв. пок. – 0,79, тромб. – 349, лейкоц. – 10,2, п/я – 3, с/я – 46, эоз. – 2, лимф. – 46, мон. – 3, СОЭ – 56 мм/ч. Среди б/х показателей выявлено: белок – 82 г/л (норма 62–82), диспротеинемия: альб. – 39,4%, альфа-1 – 5,3%, альфа-2 – 18,3%, бета – 13,6%, гамма – 23,6%, СРБ – 23,4 мг/л (норма 0–10), прокальцитонинный тест – 0,16 нг/мл (норма до 0,5). В коагулограмме: фибриноген – 6,01 г/л (норма 1,8–3,5), АЧТВ – 24" (25–35), D-димер – 2947 нг/мл (норма до 500). АТ к dsDNK – 6,2 (норма 0–20 ЕД/мл), ревматоидный фактор IgM < 9,5 (норма 0–15 МЕ/мл), антинуклеарные АТ (Нер-2) – abs.

Результаты УЗИ при поступлении:

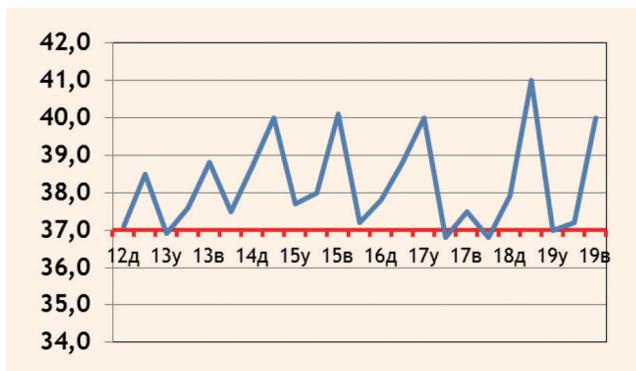
Брюшной полости и забрюшинного пространства: умеренная гепатомегалия. Спленомегалия. Небольшое количество свободной жидкости в брюшной полости.

Периферических суставов: в левом коленном суставе отмечается минимальное скопление жидкости (1–2 мм).

Сердца: размеры полостей сердца в пределах нормы, показатели систолической функции левого желудочка и давления в легочной артерии в пределах нормы. Выпота в полости перикарда нет.

С учетом эпиданамнеза проводилась дифференциальная диагностика между инфекционными заболеваниями (бартоinelлезом – болезнью кошачьей царапины, боррелиозом – болезнью Лайма, ВИЧ-инфекцией, вирусными инфекциями герпетической группы, внелегочной локализацией туберкулеза), острым лейкозом, системными заболеваниями (ЮРА, СКВ, неполным вариантом болезни Kawasaki). Серологические, иммунологические, иммуноферментные исследования, ПЦР-диагностика, трепанобиопсия костного мозга, УЗИ и рентгенодиагностика позволили исключить указанные выше инфекции, острый лейкоз, СКВ, болезнь Kawasaki. В период клинического наблюдения ребенок продолжал лихорадить (см. температурную кривую, рис. 2), сохранялись островоспалительные изменения в анализах крови.

- **Рисунок 2.** Температурная кривая пациентки Л., 2,5 года
- **Figure 2.** Temperature curve of a 2.5-year-old patient L.



На фоне лихорадки на 12-й день пребывания в отделении отмечено появление сыпи в виде необильных розовых пятнистых элементов, самостоятельно исчезающих в течение дня.

На следующий день появилась припухлость левого голеностопного сустава, болезненность, ограничение движения, повышение местной температуры (рис. 3).

Результаты УЗИ в динамике: 12-й день наблюдения: **брюшной полости** – гепатомегалия, спленомегалия, увеличение свободной жидкости в брюшной полости; **сердца** – появление выпота в полости перикарда за боковой стенкой правого желудочка – 2,7 мм, в проекции верхушки – 2 мм; **суставов** – в отложившихся местах левого голеностопного сустава – наличие жидкости до 5 мм. Капсулы коленных и голеностопного суставов умеренно утолщены.

● **Рисунок 3.** Артрит голеностопного сустава, развившийся в период пребывания ребенка в отделении

● **Figure 3.** Ankle joint arthritis, which developed during the child's stay in the Unit



Наличие фебрильной лихорадки, появление нестойких высыпаний на коже, лимфоаденопатии, гепатоспленомегалии, суставного синдрома в виде нестойких артралгий в дебюте с последующим формированием артрита, серозита (жидкость в брюшной полости, полости перикарда), остро-воспалительные лабораторные показатели позволили поставить клинический **диагноз:** ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА), системный вариант с высокой активностью (по индексу DAS 28 = 5,1 при норме < 2,6).

Заключение. В течение первых 10 дней наблюдения поставить диагноз системного варианта ЮРА ребенку с лихорадкой в течение 1,5 мес. без кожных высыпаний и артрита, а только с эпизодами кратковременных артралгий было затруднительным и неубедительным. Развернувшаяся клиническая симптоматика, отрицательная динамика результатов УЗИ брюшной полости, сердца и суставов позволили верифицировать диагноз и выяснить причину лихорадки. В этом клиническом наблюдении отягощенный эпидемиологический анамнез лишь способствовал расширению диагностического поиска.

В педиатрической практике достаточно частой причиной неясной длительной лихорадки является системный васкулит – синдром Кавасаки. В отечественной и зарубежной медицинской литературе авторы называют заболевание как синдромом, так и болезнью Кавасаки. Это обусловлено тем, что в МКБ-10 заболевание обозначено как слизисто-кожный лимфодулярный синдром [Кавасаки], а в классификации васкулитов у детей, принятой в 2006 г. Европейским обществом детских ревматологов (PReS) и Европейской лигой по проблемам ревматизма (EULAR), – как болезнь Кавасаки. Для заболевания характерно острое течение с развитием воспалительного процесса в средних и мелких сосудах, прежде всего в коронарных артериях. В основном болеют дети до 5-летнего возраста. Поздняя диагностика и, соответственно, несвоевременная терапия создают высокий риск осложнений в виде формирования аневризм коронарных артерий. Известно, что синдром Кавасаки является основной причиной приобретенных органических сердечно-сосудистых заболеваний (в молодом возрасте – инфаркта миокарда, ИБС, инсульта).

В России синдром Кавасаки встречается значительно чаще, чем распознается. Это, вероятно, обусловлено недостаточными знаниями педиатров о клинических проявлениях, диагностике и своевременной эффективной терапии этого заболевания. Его этиология остается неустановленной. Не исключается воздействие инфекционных агентов (бактерий, вирусов) при наличии генетической предрасположенности, обсуждается роль бактериального токсина-суперантигена в развитии заболевания [8].

В настоящее время, когда инфекция, вызванная вирусом SARS-Cov-2, терроризирует весь мир, участились сообщения о том, что у детей, инфицированных либо имеющих антитела к коронавирусу, выявляется симптоматика синдрома Кавасаки. Зафиксирован резкий скачок заболеваемости сразу в нескольких государствах (в Великобритании, США, Италии, Испании, Франции). Это обстоятельство позволило врачам предположить, что между коронавирусом и синдромом Кавасаки существует связь. В Италии создана группа экспертов, занимающаяся изучением взаимосвязи этих двух заболеваний. При этом существует версия, что зафиксированная болезнь у детей в Европе и США может оказаться вовсе не синдромом Кавасаки. Российские ученые предполагают, что вероятность возникновения заболевания сейчас выше из-за пандемии. Коронавирус нового типа, как и любая другая инфекция, может быть триггером, запускающим развитие различных болезней, в т. ч. синдрома Кавасаки.

Для ранней диагностики синдрома Кавасаки практикующему врачу следует руководствоваться диагностическими критериями, разработанными Американской ассоциацией кардиологов [9]. К ним относятся: лихорадка продолжительностью не менее 5 дней и наличие минимум 4 из 5 перечисленных признаков:

1. Двусторонний конъюнктивит.
2. Поражение слизистой ротовой полости.
3. Изменения дистальных отделов конечностей (отек кистей, эритема ладоней и подошв с последующей десквамацией эпителия).
4. Лимфаденопатия шейных узлов.
5. Сыпь на туловище, конечностях, паховых областях (может быть эритематозная, скарлатиноподобная, пятнисто-папулезная, уртикарная).

Наиболее значимым диагностическим признаком синдрома Кавасаки является лихорадка, которая развивается внезапно, с размахами до 40 °С. Ее диагностический минимум – 5 дней, но, как правило, она продолжается в течение 4–5 нед. Характерный клинический признак у маленьких детей – покраснение и уплотнение места инъекции БЦЖ. Признак не был внесен в список обязательных, т. к. в США и большинстве стран Европы нет массовой вакцинации БЦЖ [10].

Детям с неясной фебрильной лихорадкой продолжительностью ≥5 дней следует проводить ЭхоКГ с оценкой состояния коронарных артерий. При выявлении дилатации, утолщения стенок, аневризм для постановки диагноза достаточно лихорадки и 2 из перечисленных выше признаков [10]. Вышесказанное иллюстрирует клиническое наблюдение.

Клинический случай 2

Девочка, 1 год 6 мес., поступила в инфекционное отделение ДГКБ им. З.А. Башляевой с жалобами на повышение температуры до фебрильных цифр, высыпания на теле, гнойное отделяемое с конъюнктив.

Из анамнеза жизни: раннее развитие без особенностей. Грудное вскармливание до 1 года при своевременном введении продуктов прикорма. Вакцинация в соответствии с календарем. Перенесенные заболевания: эпизод острого инфекционного гастроэнтерита в возрасте 1 года 3 мес.

Из **анамнеза заболевания** стало известно, что за 3 дня до госпитализации отмечалось повышение температуры до 37,4 °С на фоне нормального самочувствия и отсутствия катаральных явлений. В 1-й день заболевания ребенок был осмотрен педиатром, поставлен диагноз «Острая респираторная вирусная инфекция». К концу первых суток температура повысилась до фебрильных цифр, проводилась жаропонижающая терапия с минимальным эффектом. К началу 3 сут заболевания на фоне стойкого фебрилитета у ребенка появилось покраснение век с гнойным отделяемым с конъюнктив, а также высыпания на теле, что стало основанием для госпитализации ребенка в ДГКБ им. З.А. Башляевой.

При поступлении в стационар состояние ребенка расценено как среднетяжелое. Температура – 38,6 °С, ЧДД – 28 в мин., тахикардия – до 150 уд/мин. На коже тела и конечностей – элементы пятнисто-папулезной сыпи, сливная гиперемия в области промежности и коленных суставов, эритема и умеренно выраженная отечность подошвенной поверхности стоп. Слизистые ротоглотки гиперемированы, выраженные явления хейлита, гиперемия и гнойное отделяемое с конъюнктив (*рис. 4, 5*). Периферические лимфоузлы основных групп мелкие, подвижные, эластичные. Справа в подчелюстной области пальпировался увеличенный лимфатический узел (~ 10 мм), подвижный, чувствительный при пальпации. По внутренним органам патологии не выявлено. В клиническом

анализе крови, выполненном на момент госпитализации, отмечен нейтрофильный лейкоцитоз (WBC – 16,1 тыс., нейтрофилы – 83% (абс. 13363 кл.), СОЭ – 50 мм/ч).

Клиническая картина позволяла предположить наличие у ребенка синдрома Кавасаки. Однако явления гнойного конъюнктивита в сочетании с гематологическими изменениями диктовали необходимость включения в спектр дифференциальной диагностики бактериальной инфекции.

С первых суток пребывания ребенка в стационаре была начата терапия синдрома Кавасаки: ВВИГ в дозе 2 г/кг в течение 12 ч, ацетилсалициловая кислота из расчета 80 мг/кг/сут. К концу 2 сут. госпитализации (5-е сут. заболевания), несмотря на проводимую терапию, на фоне сохраняющегося стойкого фебрилитета и высыпаний на коже отмечен выраженный интоксикационный синдром в сочетании с отрицательной динамикой лабораторных показателей. В клиническом анализе крови – нарастание лейкоцитоза с формированием лейкоцитарного сдвига до юных форм (WBC – 17,3 тыс., метамиелоциты – 2% (346), п/я – 15% (2595), с/я – 45%, абс. нейт. – 7785), повышение прокальцитонина до 2,98 нг/мл (норма до 0,5); в коагулограмме – формирование синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (снижение уровня протромбина, протеина С, повышение АЧТВ, Хагеман-зависимого фибринолиза, фибриногена). Однозначно верифицировать бактериальный возбудитель заболевания не удалось. По результатам серологического исследования отмечено наличие IgG к *Chlamydia pneumoniae* в диагностическом титре, по данным ПЦР крови выявлена ДНК вируса герпеса 6 типа, экспресс-тест на *Streptococcus pyogenes* отрицательный.

Особенности дебюта заболевания с гнойного конъюнктивита, нарастающий интоксикационный синдром, отрицательная динамика лабораторных показателей продиктовали необходимость подключения комбинированной антибактериальной терапии (меронем + ванкомицин), введения свежемороженой плазмы на фоне продолжения ранее

- **Рисунок 4.** Внешний вид ребенка
- **Figure 4.** Appearance of a child



- **Рисунок 5.** Пятнисто-папулезные высыпания
- **Figure 5.** Maculo-papular eruptions



назначенной терапии. Проводимое лечение позволило стабилизировать состояние ребенка к 14 дню заболевания (10-е сут. пребывания ребенка в стационаре): лихорадка была купирована, высыпания полностью исчезли. Позитивная динамика лабораторных параметров характеризовалась отсутствием островоспалительных изменений с нарастанием количества тромбоцитов (460 тыс.) в клиническом анализе крови, нормализацией коагуляционных показателей. В этот же период было зафиксировано начало крупнопластинчатого шелушения кожи в области фаланг пальцев рук и стоп с последующим распространением на ладонную и подошвенную поверхность (рис. 6).

● **Рисунок 6.** Крупнопластинчатое шелушение кожи у ребенка на 10-й день заболевания

● **Figure 6.** Macrolaminar skin peeling in a child on Day 10 of the disease



Динамическое проведение ЭКГ и Эхо-КГ в первые 2 нед. не выявило изменений со стороны сердца и коронарных артерий. Эхо-КГ, проведенное на 6-й нед. заболевания (на 35-й день), показало наличие аневризм в области проксимального сегмента правой коронарной артерии (2,3 мм) и проксимального сегмента огибающей артерии (3,3 мм).

Клинический диагноз: слизисто-кожный лимфопластинчатый синдром (синдром Кавасаки). Поражение сердечно-сосудистой системы (мелкие аневризмы коронарных артерий). Бактериально-вирусная инфекция.

Заключение. Клиническое наблюдение показало, что триггером для развития синдрома Кавасаки явилась лабораторно подтвержденная вирусная инфекция, а также клинически и лабораторно манифестирующая бактериальная инфекция с эффектом от антибиотикотерапии. Текущая инфекция усугубляла течение васкулита, бесспорно, способствуя морфологическим изменениям сосудистых стенок. Именно поэтому своевременно начатая патогенетическая терапия синдрома Кавасаки не смогла профилактировать развитие аневризм. Длительная фебрильная лихорадка у ребенка была обусловлена как синдромом Кавасаки, так и инфекционным процессом.

ЛИХОРАДКА ПРИ НЕОПЛАСТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В педиатрической практике длительная лихорадка как одно из проявлений неопластических заболеваний наблю-

дается часто. Это прежде всего касается лейкоза, наиболее высокая заболеваемость которым отмечается у детей в возрасте 2–6 лет (средний возраст – 4 года). К основным клиническим проявлениям заболевания относятся: длительная лихорадка, наблюдаемая у 60% детей, лимфоаденопатия – у 50%, гепатоспленомегалия – у 68%, кровотечения (пурпура) – у 48%, оссалгии – у 23%, неврологические нарушения – у 5% [6]. Указанная симптоматика в основном зависит от инфильтрации костного мозга бластными клетками и от экстрамедуллярных очагов поражения. Причиной лихорадки при лейкозе является как само заболевание, так и развитие инфекционных осложнений. При этом, с одной стороны, повышается синтез и высвобождение эндогенных пирогенов (ИЛ-1, -2, -6, ФНО), а с другой – развивается нейтропения, обусловленная нарушением процессов кроветворения в костном мозге. Нейтропения и степень ее выраженности – основной фактор развития инфекционных осложнений (< 1000 кл. на 1 мкл, ≤ 500 кл. – тяжелая степень). С клинических позиций инфекционные осложнения всегда сопровождаются стойкой фебрильной лихорадкой (39,5 °C и выше), с ознобом и выраженной интоксикацией. Приводим клиническое наблюдение, иллюстрирующее длительную лихорадку (более 5 нед.) у ребенка с острым лимфобластным лейкозом и инфекционными осложнениями.

Клинический случай 3

Девочка Н., 2 года 6 мес. Раннее развитие без особенностей. Естественное вскармливание до 1 года. Вакцинация в соответствии с календарем. Перенесенные заболевания: март 2019 г. – легкая вирусная инфекция, июль 2019 г. – ротавирусная инфекция.

Анамнез заболевания: 26.09.2019 перед плановой вакцинацией сделан общий анализ крови, где была выявлена нейтропения (п/я – 1%, с/я – 5%), вакцинация была отменена, но рекомендованный повторный анализ крови не был сделан, мама с ребенком уехала на дачу в Подмосковье. Спустя 5 дней ребенок стал лихорадить с подъемом температуры до 40 °C и с отсутствием выраженного эффекта от антипиретиков. На 3-й день заболевания на фоне лихорадки у ребенка отмечались фебрильные судороги. Бригадой СМП госпитализирована в ЦРБ Московской области. При поступлении температура 38,3 °C. Зев гиперемирован, носовое дыхание затруднено, подчелюстные лимфатические узлы – до 1 см. В легких дыхание жесткое, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Анализ крови: WBC – 5,8, RBC – 3,6, Hb – 113, PLT – 176, п/я – 6%, с/я – 8%, лимф. – 83%, мон. – 3%, эоз. – 0, абс. нейт. – 812 кл., СОЭ – 40 мм/ч.

Диагноз: ОРВИ средней тяжести. Острый бронхит. Фебрильные судороги.

На 3-и сут пребывания в ЦРБ на фоне сохраняющейся фебрильной лихорадки у ребенка появились резкие боли в животе, выявлены симптомы раздражения брюшины. Дважды осмотрена хирургом, проведено УЗИ. Заключение УЗИ органов брюшной полости: ультразвуковые признаки, характерные для острого аппендицита. Ребенок переведен в ДГКБ им. З.А. Башляевой с направляющим **диагнозом:** острый аппендицит.

По экстренным показаниям под общей анестезией была выполнена лапароскопическая аппендэктомия с резекцией части сальника. Диагноз: Гангренозно-перфоративный аппендицит, перитонит 1, оментит.

Результаты исследований: посев выпота из брюшной полости: *Pseudomonas aeruginosa*. Гистологическое исследование аппендикса: гангренозно-перфоративный аппендицит, гнойно-продуктивный периаппендицит, мезентерит. Гнойно-продуктивный оментит.

В послеоперационном периоде проводилась инфузионная и антибактериальная терапия.

В этот период отмечались эпизоды субфебрилитета. При УЗИ брюшной полости патологических изменений не выявлено. В стационаре ребенок находился в течение 10 дней. Клинический анализ крови перед выпиской: WBC – 5,6, RBC – 3,46, Hb – 103, PLT – 156, п/я – 0%, с/я – 9,6%, лимф. – 82,5%, мон. – 7,9%, эоз. – 0, абс. нейт. – 528 кл., СОЭ – 24 мм/ч. При выписке даны рекомендации по продолжению антибактериальной терапии, а также по проведению анализа крови в динамике, учитывая наличие нейтропении, лимфоцитоза и анемии.

Дома в течение 1 нед. температура оставалась нормальной, но на 8-й день мама ребенка увидела припухлость в пупочной области, обратилась к хирургу по месту жительства, был поставлен дренаж в области пупочного кольца. Вечером того же дня – повышение температуры до 38,5 °С без эффекта от антипиретика. Ребенок повторно госпитализирован в ДГКБ им. З.А. Башляевой. В приемном отделении осмотрен хирургом и педиатром: кожные покровы чистые, бледные; температура 38,0 °С; ЧДД – 28 в мин; ЧСС – 116 в мин. Носовое дыхание умеренно затруднено, выделения из носа слизистые, скудные. Зев гиперемирован. Афты на слизистой ротовой полости. Пальпируются подчелюстные лимфоузлы до 1 см. В легких дыхание жесткое, дыхание проводится во все отделы. Глубокая пальпация живота затруднена из-за инфильтрации тканей. В области пупочной ямки, по дренажу из инфильтрата – гнойное отделяемое (рис. 7). Печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется.

Ребенок поступил в 3-е инфекционное отделение больницы с диагнозом: ОРИ. Абсцесс околопупочной области. Афтозный стоматит. Состояние после аппендэктомии.

● **Рисунок 7.** Абсцесс передней брюшной стенки, пупочная область у ребенка Н.

● **Figure 7.** Anterior abdominal wall abscess, umbilical region in child N.



В отделении, несмотря на проводимую терапию, у ребенка сохранялась стойкая лихорадка до 39,7 °С с кратковременным снижением до 37,6 °С на фоне антипиретиков, отмечалась интоксикация, отсутствие аппетита.

Результаты исследований: общий анализ крови при поступлении: Hb – 101 г/л, эр. – 3,4, лейкоц. – 5,5, тромбоц. – 193, с/я – 1% (абс. – 550/мм³), лимф. – 99%, СОЭ – 27 мм/ч.

Анализ крови через 2 дня: WBC – 4,3, RBC – 2,88, Hb – 86, PLT – 68, п/я – 0%, с/я – 0,7%, лимф. – 93,3%, мон. – 6%, эоз. – 0, абс. нейт. – 301 кл., СОЭ – 24 мм/ч.

В б/х анализе крови: белок – 61 г/л; СРБ – 61,4 мг/л (норма до 10), прокальцитонин – 0,58 нг/мл (норма до 0,5 нг/мл).

УЗИ зоны абсцесса: ориентировочно размеры абсцесса 25 × 22 мм, структура неоднородна из-за участков гипо- и анэхогенных включений. Окружающие мягкие ткани инфильтрированы, отечны, утолщены. Свищевой ход достоверно не визуализируется.

В условиях отделения реанимации проведена ревизия абсцесса и трепанобиопсия костного мозга. Показанием для морфобиоптического исследования явилась длительная фебрильная лихорадка (более 5 нед.) в сочетании с выраженными изменениями в периферической крови, не соответствовавшими гнойно-воспалительным процессам – гангренозно-перфоративному аппендициту, перитониту и абсцессу передней брюшной стенки.

Результат исследования пунктата: тотальная бластная трансформация костного мозга.

Ребенок переведен в онкогематологическое отделение Морозовской ДГКБ с **диагнозом:** острый лимфобластный лейкоз. Абсцесс передней брюшной стенки.

Заключение. У ребенка длительная фебрильная лихорадка была обусловлена совокупностью таких мощных факторов, как само заболевание – острый лейкоз, тяжелая степень нейтропении и инфекционные осложнения. Известно, что каждый из перечисленных факторов может сопровождаться лихорадкой. Однако их сочетание приводит к длительному упорному фебрилитету, который до установления диагноза может трактоваться как лихорадка неясного происхождения.

ЛИХОРАДКА ПРИ АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Одной из причин фебрильной лихорадки, возникающей внезапно, но с определенной периодичностью, являются аутовоспалительные заболевания (АВЗ). Ранее эти лихорадочные состояния называли «беспричинными» лихорадками и относили к ЛНГ. В 1999 г. появился термин «аутовоспалительные заболевания», обусловленный тем, что в организме периодически развивается воспалительный процесс, клинически проявляющийся лихорадкой и асептическим воспалением различной локализации (суставов, серозных оболочек, слизистых и т. д.) с наличием маркеров острофазового воспалительного ответа (повышение СОЭ, уровня СРБ, сывороточного амилоида А (SAA) и др.) [10]. АВЗ рассматриваются как патология, обусловленная дефектом или дисрегуляцией в системе врожденного иммунитета, проявляющимися его гиперактивацией [11]. Эти заболевания

характеризуются отсутствием аутоантител или антигенспецифических Т-лимфоцитов, в этом их принципиальное отличие от аутоиммунных заболеваний (СКВ, ЮРА и др.). В настоящее время известно, что АВЗ – это генетические заболевания с мутацией одного из генов, участвующих в реализации иммунного ответа системы врожденного иммунитета, преимущественно макрофагов и моноцитов [12].

У детей определенный генетический дефект запускает в организме процесс ускоренного избыточного образования конкретного белка, на что клетки врожденного иммунитета реагируют выработкой и активацией провоспалительного интерлейкина-1 β , являющегося ключевой фигурой в развитии системного воспаления [13]. Перечень АВЗ постоянно пополняется, ежегодно описываются новые болезни и синдромы, а также новые гены, ответственные за их развитие. В целом симптоматика АВЗ включает: рецидивирующие лихорадки; болевой синдром, обусловленный воспалением серозных оболочек; мышечно-суставные симптомы; разнообразие сыпи. Среди многообразия АВЗ для педиатров важно знание нескольких периодических синдромов. К ним относятся: семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь); криопирин-ассоциированные периодические синдромы; синдром Маршалла; циклическая нейтропения; синдром дефицита мевалонаткиназы (гипер-IgD-синдром). Следует отметить, что в названии синдрома «дефицит мевалонаткиназы» указывается и гипер-IgD, высокий уровень которого (>100 МЕ/мл) наблюдается при этом заболевании, однако нет доказательств его роли в развитии АВЗ и, соответственно, фебрильной лихорадки [14]. Клиническая симптоматика указанных синдромов достаточно широко освещается в медицинской литературе. Наблюдение и лечение детей с АВЗ проводится ревматологами. Главное, о чем следует помнить педиатру, что такая патология существует и о ней всегда следует подумать в случае, если у пациента фебрильная периодическая лихорадка. В качестве примера приводим клиническое наблюдение.

Клинический случай 4

Девочка А., 3,5 года. Родилась от первой беременности, первых родов. Во время беременности дважды была угроза прерывания. Роды естественным путем, околоплодные воды зеленые, тугое обвитие пуповиной. Масса при рождении – 2820,0 г, длина – 49 см. Оценка по шкале Апгар – 8/9. Грудное вскармливание в течение 1-й нед., далее перевод на искусственное. Вакцинация в соответствии с календарем.

Генеалогический анамнез отягощен: у мамы девочки – бронхиальная астма, рак шейки матки.

Анамнез болезни. С рождения подъемы температуры с интервалом в 1–1,5 мес. Наблюдалась по месту жительства. Подъемы температуры участковым педиатром связывались с прорезыванием зубов, ОРВИ.

С 2,5 года подъемы температуры до 39,0 °С стали ежемесячными, продолжительностью от 4 до 7 дней. Каждый эпизод фебрилитета сопровождался появлением афт на слизистой ротовой полости, повышением СРБ. В возрасте 2 лет 8 мес. при подъеме температуры до 40 °С, наличии

афт в ротовой полости, с признаками воспалительного процесса в клиническом анализе крови (Hb – 92 г/л, эритроц. – 3,9, лейкоц. – $17,6 \times 10^9$ /л, п/я – 6%, сегм. – 68%, лимф. – 23%, мон. – 2%, тромбоц. – $622,0 \times 10^9$ /л, СОЭ – 18 мм/ч) ребенок госпитализирован в 3-е инфекционное отделение ДГКБ им. З.А. Башляевой.

При поступлении состояние средней тяжести, температура 38,0 °С, зев умеренно гиперемирован, афты на боковых поверхностях языка. Лимфатические узлы основных групп мелкие, подвижные, эластической консистенции. По органам – без особенностей. При наблюдении в отделении отмечено, что лихорадка практически не снижалась на фоне антипиретика. Самостоятельная нормализация температуры отмечена на 6-й день наблюдения. Общая продолжительность лихорадочного периода составила 7 дней. При обследовании: в клиническом анализе крови – анемия легкой степени, нейтрофильный лейкоцитоз, СОЭ – 24 мм/ч, СРБ – 24 мг/л (норма до 10), прокальцитонин – 0,15 нг/мл (норма до 0,5); при серологическом исследовании – антитела класса IgG к CMV (200,6 МЕ/мл).

Обращено внимание на то, что периодичность фебрилитета у ребенка наблюдается с 1-го мес. жизни, сопровождается афтозным стоматитом и повышением острофазовых лабораторных показателей. Это позволяло предположить наличие АВЗ. Среди последних наиболее вероятными могли быть синдром Маршалла и синдром дефицита мевалонаткиназы (гипер-IgD-синдром), при которых общим доминирующим симптомом является афтозный стоматит на фоне периодического лихорадочного периода.

Выписана с диагнозом: ОРВИ средней тяжести. Афтозный стоматит. Анемия легкой степени. Персистирующая CMV-инфекция. Синдром Marshall? Синдром дефицита мевалонаткиназы (гипер-IgD-синдром)? Рекомендовано молекулярно-генетическое обследование.

Ребенок консультирован в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева. Взята кровь для молекулярно-генетического исследования. До получения результатов рекомендован однократный прием преднизолона (15 мг) в период эпизодов фебрилитета.

Ребенок повторно поступил в 3-е инфекционное отделение больницы им. З.А. Башляевой с жалобами на лихорадку до 38,5 °С, несмотря на однократный прием преднизолона, множественные язвы на слизистых ротовой полости и на языке (рис. 8).

При обследовании: в клиническом анализе крови нейтрофильный лейкоцитоз (лейкоциты – $18,5 \times 10^9$ /л, нейтрофилы – 75,3%), СОЭ – 27 мм/ч, СРБ – 22 мг/л. Продолжительность лихорадочного периода составляла 7 дней. Ребенок выписан домой с нормальной температурой и с уменьшением проявлений афтозного стоматита.

Повторная консультация в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева. Результаты молекулярно-генетического исследования: выявлены две мутации в гене MVK, кодирующем фермент мевалонаткиназу. **Диагноз:** аутовоспалительный синдром – синдром дефицита мевалонаткиназы (гипер-IgD-синдром).

Ребенок госпитализирован в иммунологическое отделение НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева для подбора патогенетической терапии. Препаратом выбора стал генно-инженерный рекомбинантный ингибитор интерлейкина-1 –

- **Рисунок 8.** Афты на языке ребенка (повторное поступление в 3-е инфекционное отделение)
- **Figure 8.** Tongue aphthae in a child (repeated admission to Infectious Diseases Unit 3)



канакинумаб (Иларис). Клиническое наблюдение и тщательное обследование ребенка при периодических госпитализациях в течение 3 мес. показали эффективность терапии. Периодической фебрильной лихорадки на фоне приема препарата не отмечалось. Рекомендовано пожизненное подкожное введение Илариса 1 раз в 8 нед., оформление инвалидности по месту жительства.

Заключение. Дефицит мевалонаткиназы относится к редким (орфанным) заболеваниям, и только генетическое исследование позволило поставить диагноз и верифицировать причину периодической фебрильной лихорадки. Накопление мевалоновой кислоты у ребенка в условиях дефицита фермента привело к гиперактивации врожденного иммунитета и чрезмерной выработке макрофагами ИЛ-1 β , провоспалительный эффект которого удалось блокировать индивидуально подобранным генно-инженерным препаратом.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПОИСКА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ЛИХОРАДКЕ

Приведенные данные о неясном длительном фебрилитете и многообразии его причин, а также описание отдельных клинических наблюдений свидетельствуют о необходимости серьезного обследования пациентов для верификации лихорадки. Диагностический поиск показал, что придерживаться строгой схемы обследования таких больных не представляется возможным, ибо оно должно основываться на деталях, так называемых «диагностических уликах» [7, 15]. При таком подходе трудно переоценить значимость анамнеза, прежде всего эпидемиологического. Тем не менее в обследовании следует придерживаться определенных ступеней – уровней, включающих комплексы конкретных методов исследования, с переходом от одного уровня к другому при отрицательных результатах [16]. Методы исследования каждого уровня следующие:

Уровень 1. ОАК+ толстая капля; ОАМ; посевы из зева, крови, мочи и кала; АСЛО; СРБ; ферритин; прокальцитонин; расширенный б/х анализ крови; реакции Видяля и на ВИЧ; реакция Манту; R-графия грудной клетки.

Уровень 2. АНФ, АТ к ДНК, РФ, ANCA, LE-клетки; реакции на токсоплазмоз, бруцеллез, боррелиоз, Bartonelлез; УЗИ сердца и сосудов, брюшной полости, малого таза; офтальмоскопия; КТ придаточных пазух и сосцевидного отростка; исследование костного мозга; сканиграфия костей.

Уровень 3. Сканиграфия с галлием всего тела (абсцессы, измененные лимфатические узлы, опухоли); КТ и МРТ.

ВЫБОР ЖАРОПОНИЖАЮЩЕГО ПРЕПАРАТА

Сложности возникают и при лечении больных с неясной длительной лихорадкой, т. к. нет рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины [17]. В настоящее время вопрос о назначении лечения больным с ЛНГ решается индивидуально, в зависимости от клинических проявлений. Это прежде всего касается назначения антибиотиков. Крайне редко удается наблюдать ребенка с ЛНГ, не получившего хотя бы один курс антибиотика. У большинства врачей сложилось мнение, что если есть лихорадка да еще признаки воспаления в анализе крови, нужна антибактериальная терапия. Однако при стабильном состоянии пациента при ЛНГ до выяснения ее причины не следует назначать лечение, а ограничиться лишь жаропонижающими лекарственными средствами. Выбор жаропонижающего средства для детей следует основывать, прежде всего, на его безопасности, а не на силе эффекта. В терапевтических дозах препарат не должен вызывать побочные эффекты и иметь большой разрыв между терапевтической и токсической дозой. В настоящее время этим требованиям отвечают всего 2 препарата: ибупрофен и парацетамол.

Ибупрофен быстро всасывается в ЖКТ, и уже через 15–30 мин начинается его действие, продолжающееся в течение 8 часов. В ряде работ показано более быстрое и выраженное антипиретическое действие ибупрофена по сравнению с парацетамолом [18]. Ибупрофен обладает центральным и периферическим действием. Выраженный жаропонижающий эффект ибупрофена сочетается с анальгезирующим и противовоспалительным действием за счет блокады ЦОГ как в ЦНС, так и в очаге воспаления. Противовоспалительного эффекта у парацетамола нет, т. к. препарат обладает только центральным действием. Именно поэтому ибупрофену отдается предпочтение при инфекциях у детей с выраженным воспалительным компонентом, а также в ситуациях, когда повышение температуры сопровождается болевыми реакциями. Многочисленными наблюдениями не подтверждено мнение о большей частоте побочных явлений при применении ибупрофена в сравнении с парацетамолом [18]. Вероятность возникновения побочных эффектов у ребенка при приеме возрастных доз ибупрофена чрезвычайно мала. Доказано, что гипотермия наблюдается намного реже, чем от приема других антипиретиков¹.

¹ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Feverish illness in children, NICE. Clinical Guideline. 2013. 160 c. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng143>.

Проведенные 10-летние наблюдения за детьми, получавшими ибупрофен, не подтвердили опасений ни в отношении развития желудочных кровотечений, наблюдаемых у взрослых от применения НПВП, ни в снижении функции почек, ни в утяжелении течения астмы [19–22]. Однако ибупрофен не показан детям до 3 мес., при аспириновой бронхиальной астме, язвенном поражении желудочно-кишечного тракта, заболеваниях крови (гипокоагуляция, лейкопения, гемофилия), снижении слуха. Парацетамол разрешен детям с 1 мес в форме суспензии, однако противопоказан при нарушении функции печени и почек, дефиците фермента глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа из-за опасности развития гемолиза, а также с большой осторожностью применяется при заболеваниях крови (тяжелая анемия, лейкопения, тромбоцитопения). Из этого следует, что оба препарата имеют противопоказания.

На российском рынке представлен широкий выбор препаратов на основе ибупрофена. К препаратам выбора в педиатрической практике следует отнести препарат Нурофен для детей, завоевавший репутацию надежного и безопасного средства. Препарат выпускается в различных формах. Суспензия для приема внутрь (в 1 мл суспензии – 20 мг ибупрофена) расфасована во флаконы со специальным мерным шприцем. Суспензия не содержит сахара и красителей, рекомендована для приема внутрь

детям от 3 мес. Таблетированная форма (200 мг), рекомендованная детям в возрасте от 6 до 12 лет, содержит оптимальную дозу действующего вещества для этой возрастной категории. В составе таблетки нет красителей и прочих дополнительных компонентов, что снижает риск аллергических реакций. Обтекаемая форма и гладкая глазурь таблетки позволяют избежать сложностей при проглатывании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо подчеркнуть, что неясная длительная лихорадка у детей ставит перед педиатром целый ряд вопросов, связанных с диагностикой, лечением, ответственностью перед родителями ребенка за длительность обследования, неясность диагноза и затягивание терапии. При выборе методов обследования каждого ребенка с неясной лихорадкой необходимо стремиться к получению наиболее значимой информации, требуется пристальное внимание, терпение и, конечно, знание основных заболеваний и синдромов, которые могут лежать в основе ЛНГ.



Поступила / Received 10.06.2020
Поступила после рецензирования / Revised 18.06.2020
Принята в печать / Accepted 20.06.2020

Список литературы

- Гордеев А.В., Савушкина Н.М., Галушко Е.А. Лихорадка неясного происхождения. *Современная ревматология*. 2018;12(2):4–11. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-4-11.
- Дидковский Н.А., Танасова А.Н. Лихорадка. *РМЖ*. 2003;(4):189–195.
- Petersdorf R., Beeson P. Fever of unknown origin. *Medicine* (Baltimore). 1961;40:1–30. doi: 10.1097/00005792-196102000-00001.
- Узалаева Ш.А., Санова А. З., Сырхаева А. А. Лихорадка неясного генеза. *Молодой ученый*. 2019;(26):134–136. Режим доступа: https://moluch.ru/archive/264/611_24/.
- Durack D.T., Street A.C. Fever of unknown origin – reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis*. 1991;11:35–51. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1651090/>.
- Эль-Радхи А. Саиб, Кэрролл Дж., Клейн Н. (ред.). *Лихорадка у детей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 392 с.
- Дворецкий Л.И. Лихорадка неясного генеза. Всегда ли возможна расшифровка? *Трудный пациент*. 2015;(3):5–10. Режим доступа: <http://t-patient.ru/articles/8675/>.
- Harnden A., Alves B., Sheikh A. Rising incidence of Kawasaki disease in England: analysis of hospital admission data. *BMI*. 2002;324(7351):1424–1425. doi: 10.1136/bmj.324.7351.1424.
- Kuppermann N., Fleisher G.R., Jatte D.M. Predictors of occult pneumococcal bacteremia in young febrile children. *Ann. Emerg. Med*. 1998;31(6):679. doi: 10.1016/s0196-0644(98)70225-2.
- Салугина С.О., Федоров Е.С., Агафонова Е.М. Моногенные аутовоспалительные заболевания у детей и взрослых: что необходимо знать ревматологу. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(2):125–132. doi: 10.14412/1995-4484-2019-125-132.
- Ben-Chetrit E., Gattorno M., Gul A., Kastner D. L., Lachmann H.J., Touitou I., Ruperto N. Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a Delphi study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(11):1558–1565. doi: 10.1136/annrheum-dis-2017-212515.
- Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(2):55–64. doi: 10.15690/vsp.v13i2.973.
- Lachmann H.J., Quartier P., So A., Hawkins P.N. The emerging role of interleukin-1 β in autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum*. 2011;63(2):314–324. doi: 10.1002/art.30105.
- Bodar E.J., van der Hilst J.C., Drenth J.P., van der Meer J.W., Simon A. Effect of etanercept and anakinra on inflammatory attacks in the hyper-IgD syndrome: introducing a vaccination provocation model. *Neth J Med*. 2005;63(7):260–264. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16093577/>.
- Gaeta G.B., Fusco F.M., Nardiello S. Fever of unknown origin: a systematic review of the literature for 1995–2004. *Nucl Med Commun*. 2006;27(3):205–211. doi: 10.1097/00006231-200603000-00002.
- Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакардзе М.Д. (ред.). *Лихорадочные синдромы у детей. Рекомендации по диагностике и лечению*. М.: Союз педиатров России; 2011. 208 с.
- Horowitz H.W. Fever of Unknown Origin or Fever of Too Many Origins? *N Engl J Med*. 2013;368(3):197–199. doi: 10.1056/NEJMp1212725.
- Bianciotto M., Chiappini E., Raffaldi I., Gabiano C., Tovo P.A., Sollai S. et al. Drug use and upper gastrointestinal complications in children: a casecontrol study. *Arch Dis Child*. 2013;98:218–221. doi: 10.1136/archdischild-2012-302100.
- Desai P.R., Sriskandan S. Hypothermia in a child secondary to ibuprofen. *Arch Dis Child*. 2003;88(1):87–88. doi: 10.1136/adc.88.1.87-a.
- Pierce C.A., Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother*. 2010;44(3):489–506. doi: 10.1345/aph.1M332.
- Hersh A.L., Shapiro D.J., Pavia A.T., Shahet S. S. Antibiotic prescribing in ambulatory pediatrics in the United States. *Pediatrics*. 2011;128(6):1053–1061. doi: 10.1542/peds.2011-1337.
- Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакардзе М.Д. (ред.). *Лихорадящий ребенок. Протоколы диагностики и лечения*. 2-е изд., исп. и доп. М.: ПедиатрЪ; 2015. 286 с. Режим доступа: <https://akusher-lib.ru/wp-content/uploads/2019/07/Lihoradyashhij-rebenok.pdf>.

References

- Gordeev A.V., Savushkina N.M., Galushko E.A. Fever of unknown origin in rheumatology. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):4–11. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-4-11.
- Didkovskiy N.A., Tanasova A.N. Fever. *RMZH = RMI*. 2003;(4):189–195. (In Russ.)
- Petersdorf R., Beeson P. Fever of unknown origin. *Medicine* (Baltimore). 1961;40:1–30. doi: 10.1097/00005792-196102000-00001.
- Uzalaeva Sh.A., Sanova A. Z., Syrkhayeva A. A. Fever of unknown origin. *Moloday uchenyy = Young Scientist*. 2019;(26):134–136. (In Russ.) Available at: <https://moluch.ru/archive/264/61124/>.
- Durack D.T., Street A.C. Fever of unknown origin – reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis*. 1991;11:35–51. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1651090/>.
- El-Radhi A. Sahib, Carroll J., Klein N. (eds.). *Clinical Manual of Fever in Children*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2009. 318 p. doi: 10.1007/978-3-540-78598-9.

7. Dvoretzkiy L.I. Fever of Unknown Origin. Is It Always Possible to Decode? *Trudnyy patsient = Difficult patient*. 2015;(3):5–10. (In Russ.) Available at: <http://t-patient.ru/articles/8675/>.
8. Harnden A., Alves B., Sheikh A. Rising incidence of Kawasaki disease in England: analysis of hospital admission data. *BMJ*. 2002;324(7351):1424–1425. doi: 10.1136/bmj.324.7351.1424.
9. Kuppermann N., Fleisher G.R., Jatte D.M. Predictors of occult pneumococcal bacteremia in young febrile children. *Ann. Emerg. Med.* 1998;31(6):679. doi: 10.1016/s0196-0644(98)70225-2.
10. Salugina S.O., Fedorov E.S., Agafonova E.M. Monogenic auto-inflammatory diseases in children and adults: what a rheumatologist should know. *Naučno-praktičeskaja revmatologija = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):125–132. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2019-125-132.
11. Ben-Chetrit E., Gattorno M., Gul A., Kastner D. L., Lachmann H.J., Touitou I., Ruperto N. Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a Delphi study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(11):1558–1565. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212515.
12. Gattorno M. Autoinflammatory diseases in children (The Lecture from 18th of September 2013, Conference «Topical Problems of Diagnostics and Treatment of Juvenile Rheumatoid Arthritis» (18–20 of September, 2013, St Petersburg)). *Voprosy sovremennoj pediatri = Current Pediatrics*. 2014;13(2):55–64. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v13i2.973.
13. Lachmann H.J., Quartier P, So A., Hawkins P.N. The emerging role of interleukin-1 β in autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum*. 2011;63(2):314–324. doi: 10.1002/art.30105.
14. Bodar E.J., van der Hilst J.C., Drenth J.P., van der Meer J.W., Simon A. Effect of etanercept and anakinra on inflammatory attacks in the hyper-IgD syndrome: introducing a vaccination provocation model. *Neth J Med*. 2005;63(7):260–264. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16093577/>.
15. Gaeta G.B., Fusco F.M., Nardiello S. Fever of unknown origin: a systematic review of the literature for 1995–2004. *Nucl Med Commun*. 2006;27(3):205–211. doi: 10.1097/00006231-200603000-00002.
16. Baranov A.A., Tatochenko V.K., Bakaradze M.D. (eds.). *Feverish syndromes in children. Guidelines for diagnosis and treatment*. Moscow: Union of Paediatricians of Russia; 2011. 208 p. (In Russ.)
17. Horowitz H.W. Fever of Unknown Origin or Fever of Too Many Origins? *N Engl J Med*. 2013;368(3):197–199. doi: 10.1056/NEJMp1212725.
18. Bianciotto M., Chiappini E., Raffaldi I., Gabiano C., Tovo P.-A., Sollai S. et al. Drug use and upper gastrointestinal complications in children: a case-control study. *Arch Dis Child*. 2013;98:218–221. doi: 10.1136/archdischild-2012-302100.
19. Desai P.R., Sriskandan S. Hypothermia in a child secondary to ibuprofen. *Arch Dis Child*. 2003;88(1):87–88. doi: 10.1136/adc.88.1.87-a.
20. Pierce C.A., Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother*. 2010;44(3):489–506. doi: 10.1345/aph.1M332.
21. Hersh A.L., Shapiro D.J., Pavia A.T., Shahet S. S. Antibiotic prescribing in ambulatory pediatrics in the United States. *Pediatrics*. 2011;128(6):1053–1061. doi: 10.1542/peds.2011-1337.
22. Baranov A.A., Tatochenko V.K., Bakaradze M.D. (eds.). *Febrile child. Diagnostic and treatment protocols*. 2nd ed. Moscow: Pediatr; 2015. 286 p. (In Russ.) Available at: <https://akusher-lib.ru/wp-content/uploads/2019/07/Lihoradyashhij-rebenok.pdf>.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0003-4200-4598; e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Османов Исмаил Магомедович, д.м.н., профессор, главный врач, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы»; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; e-mail: OsmanovIM@zdrav.mos.ru

Творгова Татьяна Михайловна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: tvort@mail.ru

Горайнова Александра Никитична, к.м.н., доцент кафедры педиатрии им. Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: alex.goraiynowa@yandex.ru

Дмитриева Юлия Андреевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0003-0668-7336; e-mail: jadmitrieva@mail.ru

Воробьева Александра Сергеевна, к.м.н., врач-педиатр, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы»; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Короид Наталья Викторовна, врач-педиатр, заведующая 3-м инфекционным отделением, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы»; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0003-4200-4598; e-mail: 79166020368@yandex.ru

Ismail M. Osmanov, Cand. of Sci. (Med.), Chief Physician, State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow "Z.A. Bashlyeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow"; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; e-mail: OsmanovIM@zdrav.mos.ru

Tatyana M. Tvorogova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: tvort@mail.ru

Aleksandra N. Goryainova, Cand. Of Sci. (Med.), Associate Professor of the Speransky Chair of Paediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Yulia A. Dmitrieva, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0003-0668-7336; e-mail: jadmitrieva@mail.ru

Aleksandra S. Vorobyeva, Cand. of Sci. (Med.), Pediatrician, State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow "Z.A. Bashlyeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow"; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

Natalya V. Koroid, Paediatrician, Head of Infectious Department 3, State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow "Z.A. Bashlyeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow"; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia