

СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение.....	3
2. Определение.....	3
3. Этиология.....	4
4. Клиническая картина.....	4
5. Диагностика.....	6
6. Лечение.....	9
7. Профилактика.....	9
8. Исходы и прогноз.....	9
9. Список использованной литературы.....	10

ВВЕДЕНИЕ

Лихорадка является основной и наиболее частой жалобой детей, поступающих в отделение неотложной помощи; на нее приходится около 30 % амбулаторных посещений. Врач, обследующий детей с высокой температурой, должен выделить среди них тех, чье состояние действительно тяжелое, что может быть весьма трудной задачей ввиду отсутствия явного очага инфекции. При этом следует определить объем предстоящих диагностических исследований и назначение соответствующего лечения, включая выбор антибиотика и необходимость госпитализации. На все эти решения влияют многие факторы: клиническая оценка состояния больного, данные первоначального обследования (осмотра), возраст ребенка и температура тела (степень ее повышения).

Появление лихорадки связано с образованием в организме больного специфических веществ (пирогенов), изменяющих функциональную активность центров терморегуляции. Чаще всего в роли пирогенов выступают различные патогенные бактерии и вирусы, а также продукты их распада. Лихорадочные реакции могут наблюдаться и при воспалениях неинфекционной природы (асептических), которые вызываются механическими, химическими и физическими повреждениями. Лихорадкой сопровождается также и некроз тканей, развивающийся в результате нарушения кровообращения. Лихорадочные состояния наблюдаются при злокачественных опухолях, некоторых эндокринных заболеваниях, протекающих с повышением обмена веществ (тиреотоксикоз), аллергических реакциях, нарушении функций центральной нервной системы (термoneврозах) и т.д.

Во многих случаях (с учетом природы лихорадки, возраста больных, сопутствующих заболеваний) лихорадка может играть крайне неблагоприятную роль в течении заболеваний и их исходе. Поэтому терапия лихорадки в каждой конкретной ситуации требует индивидуального и дифференцированного подхода.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

В группу пациентов с лихорадкой без очага инфекции (ЛБОИ), согласно международному консенсусу, включаются дети в возрасте до 3-х лет с высокой лихорадкой, у которых на момент обращения к врачу отсутствуют катаральные явления и иные симптомы, указывающие на локализацию процесса или этиологию заболевания. В данную группу не входят больные, находящиеся в тяжелом состоянии с резким нарушением самочувствия, признаками нарушения сознания, нежеланием принимать жидкость, периферическим цианозом, гипо- или гипервентиляцией.

Возрастные рамки ЛБОИ обусловлены, прежде всего, тем, что у детей именно этой возрастной группы, особенно без наличия катаральных явлений, наиболее высок риск скрытой бактериемии, что может повлечь за собой развитие тяжелой бактериальной инфекции (ТБИ).

К числу ТБИ относятся бактериальный менингит, септический артрит, остеомиелит, целлюлит, тяжелое течение пневмонии, инфекции мочевых путей, которые на раннем этапе заболевания могут не проявляться какой-либо клинической симптоматикой.

Критерии лихорадки без очага инфекции:

- температура тела $> 39^{\circ}\text{C}$ у детей в возрасте от 3 месяцев до 36 месяцев;
- температура $> 38^{\circ}\text{C}$ у детей до 3 месяцев при отсутствии других признаков заболевания.

КОД МКБ-10

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) лихорадка без очага инфекции включена в рубрики A49 и R50:

A49 – Бактериальная инфекция неуточненной локализации.

A49.9 – Бактериальная инфекция неуточненная.

A49.8 – Другие бактериальные инфекции неуточненной локализации.

R50 – Лихорадка неясного происхождения.

R50.0 – Лихорадка с ознобом.

R50.1 – Устойчивая лихорадка.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Среди общего числа фебрильно лихорадящих детей ЛБОИ встречается в 20% случаев [1,2,3,4]. Внедрение вакцинации против пневмококка, гемофильной палочки, менингококка и других возбудителей инфекций привело к значительным изменениям в нозологической структуре ЛБОИ. Доказано, что частота бактериемии и ТБИ при ЛБОИ значительно меньше среди детей, вакцинированных против гемофильной палочки и пневмококка. ТБИ составляет от 3,2 до 29,2% случаев ЛБОИ (в среднем около 18%) в зависимости от вакцинального статуса [2]. Частота бактериальных инфекций при ЛБОИ, в частности бактериемии, значительно выше среди детей младше 3-х месяцев, и составляет около 22% случаев от всех ЛБОИ, среди детей от 3-х месяцев до 3-х лет бактериемия подтверждается в 3-8% случаев [5]. Кроме того, частота развития ТБИ у детей с бактериемией зависит от возбудителя. Например, менингит при гемофильной бактериемии развивается в 12 раз чаще, нежели чем при пневмококковой [6].

В структуре ЛОБОИ наиболее значимую позицию, вне зависимости от возраста, занимают инфекции мочевых путей (ИМП) и составляют около 1/3 случаев. Примерно такая же часть пациентов имеет саморазрешающуюся лихорадку, которая в большинстве случаев имеет вирусную этиологию. Значительно реже только с лихорадкой протекают пневмония, менингит [7].

ЭТИОЛОГИЯ

Этиологическая структура ЛБОИ включает как вирусные, так и бактериальные инфекции. Среди возбудителей бактериемии основная роль принадлежит *Streptococcus pneumoniae*, несколько реже выделяются *H. influenzae* типа b, *N. meningitidis*, *Salmonella spp.*, *S. typhi* и *paratyphi*. Из вирусных инфекций с лихорадкой и без клинической симптоматики могут протекать герпес-вирусные инфекции 1, 2, 6, 7 типов, энтеровирусные (ЕСНО), парвовирусные b 19, грипп [7, 8]. В возрасте до 2-х месяцев частыми причинами ЛБОИ являются *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus haemolyticus*, энтеробактерии, энтерококки [8].

Этиология около 20% ЛБОИ остается невыясненной.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Опасность ЛБОИ заключается в отсутствии каких-либо клинических симптомов, кроме высокой температуры, позволяющих выявить очаг инфекции и также судить о вирусной или бактериальной этиологии каждого конкретного случая, откуда следуют проблемы, связанные с выбором тактики лечения. Несмотря на то, что во многих случаях этиологическим фактором ЛБОИ является бактериальная инфекция, для которой более характерна, в отличие от вирусной,

интоксикация с нарушением общего самочувствия, около 96% ЛБОИ протекает без «токсикоза» [7]. «Токсикоз» чаще наблюдается при развивающейся ТБИ.

Тем не менее, такие признаки, как вялость, слабость, отказ от еды и жидкости, плаксивость и раздражительность, необычная бледность или гиперемия кожи, заостренность черт лица, сложность в установлении зрительного контакта с ребенком, выше обычного тревожность матери, должны настораживать врача и рассматриваться как признаки вероятной бактериемии при ЛБОИ. Ниже (табл. 2) приведены критерии оценки степени тяжести состояния пациента [9].

Таблица 2.
Критерии оценки степени тяжести состояния ребенка

	Общее самочувствие удовлетворительное, ребенок «не токсичен»	Состояние средней степени тяжести	Состояние тяжелое, ребенок «токсичный»
Ответ на внешние раздражители, активность	Ребенок спокоен или громко плачет Довольный, улыбается, бодрствует, адекватно реагирует на внешние раздражители, возможно установить зрительный контакт	Сонный, вялый, улыбается слабо, неактивно отвечает на обращение к нему, раздражителен	Долго не может проснуться при попытке его разбудить или не может встать сам Слабый, плач на высоком тоне или продолжительный плач, или стон Пульсирующий большой родничок Практически отсутствует возможность установить зрительный контакт
Дыхание	Дыхание нормальное	Участие крыльев носа при дыхании	Втяжение межреберных промежутков ЧД > 60/минуту Шумное дыхание
Цвет кожи и слизистых оболочек/микроциркуляция	Нормальный цвет губ, языка и кожи	Бледность, по мнению родителей	Бледность, мраморность цианотичный, пепельный оттенок кожи, тахикардия, Наполнение капилляров ногтевого ложа > 2 секунд
Жидкость/ диурез	Кожа, конъюнктивы нормальной влажности Влажные слизистые оболочки Нормальный диурез	Снижение аппетита Сухость слизистых оболочек Снижение диуреза	Снижение тургора кожи Рвота желчью Наполнение капилляров ногтевого ложа > 2 секунд
Другие			Тяжелое состояние, по мнению квалифицированного врача

У детей первых 3-х месяцев жизни с лихорадкой клинические признаки интерпретировать достаточно сложно. Для оценки риска тяжелой бактериальной инфекции существуют различные критерии, наибольшую практическую значимость среди которых получили Рочестерские критерии [10] (табл. 3).

Таблица 3.

Рочестерские критерии низкого риска бактериальной инфекции у фебрильно лихорадящих детей в возрасте до 3 месяцев

Клинические критерии	Лабораторные критерии
Возникновение лихорадки на фоне полного здоровья	Общий анализ крови: Количество лейкоцитов в пределах $5-15 \times 10^9/\text{л}$ Количество палочкоядерных нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$
Нетяжелое общее состояние	Общий анализ мочи: Лейкоциты в осадке мочи ≤ 10 в поле зрения
Отсутствие очага инфекции	Микроскопия кала (при диарее): Лейкоциты < 5 в поле зрения
Неотягощенный неонатальный анамнез	

Критерии высокого риска ТБИ:

Дети до 3 месяцев жизни, температура $> 38^\circ\text{C}$;

Дети 3-6 месяцев жизни с неполной иммунизацией;

Дети 3-6 месяцев жизни с нарушением общего самочувствия.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез и физикальное обследование

Сбор анамнеза и физикальное обследование имеют целью выявить очаг бактериальной инфекции или наличие катаральных явлений:

- тщательный сбор анамнеза с выяснением, в том числе, предшествующих заболеваний ребенка и применявшееся лечение, случаи заболевания в семье и коллективе, жалоб;
- общий осмотр с оценкой состояния, самочувствия, наличия зрительного контакта с ребенком;
- осмотр слизистой оболочки носа, глаз, полости рта для оценки наличия катарального синдрома;
- цвет кожи и состояние тургора для оценки наличия эксикоза, экзантемы;
- орофарингоскопия для исключения абсцессов, тонзиллита, афтозного стоматита, гингивита;
- отоскопия для исключения отита.

Общетерапевтический осмотр включает измерение роста и массы тела, температуры тела, оценку состояния костно-суставной системы; выявление признаков геморрагического синдрома, гепатоспленомегалии, лимфаденопатии, аускультацию сердца и легких.

Лабораторные и инструментальные исследования

В силу отсутствия каких-либо симптомов при ЛБОИ, указывающих на очаг инфекции, данные лабораторных исследований зачастую становятся едва ли ни единственным инструментом, определяющим дальнейшую тактику ведения пациента, однако это не означает, что каждому ребенку с ЛБОИ следует при первичном осмотре назначать полный спектр возможных исследований.

Наиболее часто пациентам с ЛБОИ назначаются:

1. Клинический анализ крови с оценкой уровня лейкоцитов, абсолютного значения нейтрофилов и палочкоядерных нейтрофилов, что может сразу помочь в дифференциальной диагностике вирусной и бактериальной инфекции.
2. Определение уровня С-реактивного белка, прокальцитонина как маркеров бактериальной инфекции.
3. Бактериологическое исследование крови (предварительный результат может ожидаться через сутки).

...считать, что нейтрофильный лейкоцитоз выше $15 \times 10^9/\text{л}$, или, при меньшем числе лейкоцитов, абсолютное число нейтрофилов больше $10 \times 10^9/\text{л}$, или число палочкоядерных форм $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$ являются предикторами бактериальной инфекции. Такой унифицированный подход к диагностике не оправдывает себя в полной мере. Так, частота бактериемии у детей с такими показателями составляет всего лишь 15-20%, а при уровне лейкоцитов менее $15 \times 10^9/\text{л}$ – 11% [11]. В то же время, ряд вирусных инфекций, например аденовирусной этиологии, может сопровождаться высоким лейкоцитозом и нейтрофилезом. Более того, для детей первых двух лет жизни уровень лейкоцитов в пределах $15-17 \times 10^9/\text{л}$ вообще является нормой [12].

Поэтому важно иметь возможность лабораторной диагностики еще и других маркеров, позволяющих оценить риск бактериальной инфекции при ЛБОИ в ранние сроки заболевания. Использование С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ) в сыворотке крови как маркеров бактериального воспаления давно получили широкое распространение. К настоящему времени проведено множество исследований по оценке уровня СРБ и ПКТ как маркеров бактериальной инфекции при ЛБОИ, а также сравнение этих показателей с уровнем лейкоцитоза [13].

Уровень ПКТ повышается уже в первые 2-6 часов от начала заболевания, достигая максимального значения через 24 часа. Время полураспада ПКТ составляет в среднем 25-35 часов. СРБ реагирует позднее, его уровень начинает повышаться только через 12 часов от начала заболевания, достигая максимума через 48-72 часа [2,13]. Поэтому, принимая во внимание более ранние сроки повышения ПКТ в сыворотке и быструю нормализацию уровня этого маркера при улучшении состояния пациента, ПКТ, в большей степени, нежели СРБ, может быть использован для мониторингирования заболевания. Некоторые авторы считают целесообразным даже ежедневное определение ПКТ в первые три дня лечения и далее – каждые 48 часов для оценки эффективности терапии [14].

По данным большинства исследований, определение уровня ПКТ дает более точные результаты при диагностике ТБИ и бактериемии по сравнению с уровнем СРБ и с уровнем лейкоцитов, при этом низкий уровень ПКТ выше коррелирует с отсутствием бактериальной инфекции, нежели высокий уровень с ее наличием.

Учитывая высокий процент детей с ЛБОИ, у которых выявляется ИМП, для быстрой и надежной оценки риска бактериемии и ТБИ предложен «Лабораторный счетчик» – комбинация СРБ, ПКТ и экспресс анализа мочи (тест-полоска) [15]. Такое сочетание лабораторных показателей зарекомендовало себя как достаточно надежный способ выявления этиологии ЛБОИ и оценки риска ТБИ у детей. Этот метод более информативен для подтверждения ТБИ, нежели для ее исключения.

ТБИ более вероятна при наличии следующих показателей:

- лейкоцитурия > 10 в поле зрения и/или
- лейкоцитоз $> 15 \times 10^9/\text{л}$ и/или
- СРБ $> 70 \text{ мг/л}$ и/или
- ПКТ $> 2 \text{ нг/мл}$ (наиболее надежный показатель).

Бактериологическое исследование крови и мочи являются обязательными для детей с ЛБОИ. Как правило, посев крови мало влияет на первичный выбор антибиотика в связи с длительным сроком выполнения исследования и малой частотой положительных результатов, однако в случаях тяжелого течения заболевания, развития септического процесса, недостаточной эффективности антибактериальной терапии результаты исследования могут играть решающую роль. Посев мочи, напротив, часто необходим для подтверждения ИМП с выявлением

уропатогенной флоры и определением ее чувствительности к антибиотикам [8].

Рентгенография органов грудной клетки при отсутствии респираторных симптомов и маркеров бактериальной инфекции малоинформативна. Однако, это исследование обязательно для фебрильно лихорадящих детей младше 3 месяцев при наличии одного или более из ниже перечисленных признаков:

- одышка > 50 в минуту;
- наличие хрипов (дистанционных и/или при аускультации легких);
- втяжение уступчивых мест грудной клетки при дыхании;
- «кряхтящее», «стонущее» дыхание;
- стридор;
- кашель;
- расширение крыльев носа во время дыхания [1].

Люмбальная пункция обязательна при выявлении менингеальной симптоматики. Однако такие дети, как правило, не попадают в группу ЛБОИ [1,9].

Несмотря на то, что немалая часть ЛБОИ вызвана вирусными инфекциями, необходимо помнить, что в 5% случаев ТБИ протекает с вирусной ко-инфекцией. Поэтому выделение вируса даже методом ПЦР не исключает наличия бактериальной инфекции, более того, чем младше ребенок, тем выше риск бактериемии и ТБИ [9]. Также доказано, что более чем в 70% случаев у детей с ЛБОИ методом ПЦР выделяется один и более вирусов (в образцах крови и/или назофарингеальном смыве), что не определяет их роли в развитии настоящего заболевания.

Алгоритм ведения больных с ЛБОИ

В существующих в настоящий момент руководствах по ведению больных с ЛБОИ в качестве маркеров бактериального воспаления используются лишь уровень лейкоцитов крови и число лейкоцитов в осадке мочи. С другой стороны, разработаны схемы ведения больных, опирающиеся в основном на уровень ПКТ > 2 нг/мл в сыворотке крови как показатель высокого риска бактериальной инфекции. Поэтому для более точной диагностики целесообразно использовать все маркеры в совокупности с клинической картиной, что дает большую прогностическую ценность.

Всем детям с ЛБОИ необходимо:

- *исключить ИМП* (общий анализ мочи, посев при лейкоцитурii > 10 в п.з.)
- *исключить пневмонию* (Rg-грудной клетки при наличии диспноэ, тахипноэ, стонущего дыхания)
- *исключить менингит* (люмбальная пункция при наличии мозговых симптомов)

Детям с симптомами токсикоза показано введение антибиотика

Детям без симптомов токсикоза показано проведение общего клинического анализа крови:

- при уровне лейкоцитов $> 15 \times 10^9/\text{л}$ – введение антибиотика;
- при уровне лейкоцитов $< 5 \times 10^9/\text{л}$ – исключение гриппа, энтеровирусной инфекции, сепсиса;
- при уровне лейкоцитов $10-15 \times 10^9/\text{л}$ и: СРБ > 70 мг/л – введение антибиотика;
СРБ < 70 мг/л – анализ на ПКТ;
ПКТ > 2 нг/мл – введение антибиотика.

Наблюдение:

Детям, получающим антибактериальную терапию, при снижении температуры продолжить лечение 5-7 дней.

Детям, получающим симптоматическое лечение, при появлении:

- токсикоза, ухудшении состояния - показано введение антибиотика;
- иных признаков заболевания – тактика в зависимости от новых симптомов (стоматит, гингивит – введение ацикловира, сыпь – вероятно энтеровирусная инфекция).

ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

- Лихорадка без очага инфекции.

В случае, если в процессе диагностики удастся найти очаг инфекции или подтвердить вирусную этиологию лихорадки, диагноз зависит от полученных результатов (например):

- Инфекция мочевых путей или
- Правосторонняя верхнедолевая пневмония или
- Острая энтеровирусная инфекция и т.д.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение ЛБОИ направлено, прежде всего, на подавление бактериальной инфекции. Доказано, что введение *цефтриаксона* в дозе 50 мг/кг детям с ЛБОИ с признаками бактериемии существенно снижает частоту развития и прогрессирования бактериальной инфекции [16]. Однако назначение пероральных антибактериальных препаратов не снижает частоту развития менингита [17], поэтому их назначение ненадежно.

Препаратами первого выбора при лечении бактериальных или предположительно бактериальных форм ЛБОИ являются: *амоксциллин/клавуланат* (Код АТХ: J01CR02) парентерально в дозе 90 мг/кг/сут по амоксциллину и *цефтриаксон* (Код АТХ: J01DD04) парентерально в дозе 50-100 мг/кг/сут (1А). При ЛБОИ у детей в возрасте до 2-х месяцев *цефалоспорины* комбинируют с *ампициллином* (Код АТХ: J01CA01) в связи с высоким риском инфицирования листериями и энтерококком. Детям в тяжелом состоянии с признаками токсикоза экстренно должна быть начата противошоковая терапия, проведен полный «септический» скрининг и назначена эмпирическая антибактериальная терапия.

Большое диагностическое значение имеют сроки купирования лихорадки. При бактериемии клинический эффект в виде купирования лихорадки наступает достаточно быстро – в течение 12-24 часов от начала терапии (2 А). При сохранении лихорадки более 48 часов от начала лечения следует повторно оценить совокупность развившихся клинических симптомов и лабораторных данных в динамике для решения вопроса о целесообразности продолжения антибактериального лечения или смены/добавлении антибиотика. В случае вирусной этиологии ЛБОИ показано назначение симптоматической терапии с адекватным питьевым режимом (1 В).

ПРОФИЛАКТИКА

К профилактическим мерам борьбы с ЛБОИ относится вакцинация. Доказано, что вакцинация против гриппа существенно сокращает частоту ЛБОИ [8]. После массового введения вакцинации против гемофильной палочки частота гемофильной бактериемии у детей с ЛБОИ снизилась до 1-2 % [7], при вакцинации против пневмококковой инфекции риск развития пневмококковой бактериемии снижается на 84%, а также всех случаев бактериемии – на 69% у детей в возрасте до 4-х лет [16].

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

При вирусной этиологии ЛБОИ исход, как правило, благоприятный. При бактериемии – зависит от сроков назначения антибактериальной терапии. Вовремя назначенный адекватный антибиотик позволяет избежать развития ТБИ и приводит к улучшению состояния пациента в большей части случаев уже через сутки от начала лечения. Прогноз серьезный при отсутствии лечения и развитии менингита, сепсиса, пневмонии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с лихорадкой без очага инфекции. Союз педиатров России / под ред. А.А. Баранова. Москва, 2015.
2. Шайтор В.М. Скорая и неотложная медицинская помощь детям на догоспитальном этапе: краткое руководство для врачей. – СПб.: ИнформМед, 2013.
3. Российский национальный педиатрический формуляр / под ред. А.А. Баранова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
4. Ветров В.П., Длин В.В. и соавт. Рациональное применение антипиретиков у детей. Пособие для врачей. М., 2002.
5. Коровина Н.А., Заплатников А.Л. и соавт. Лихорадка у детей. Рациональный выбор жаропонижающих лекарственных средств. Руководство для врачей. М., 2000.
6. Таточенко В.К. Рациональное применение жаропонижающих средств у детей. Русский медицинский журнал, 2004 – №3.