

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ**

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО
ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С
ЛИХОРАДКОЙ БЕЗ ОЧАГА ИНФЕКЦИИ**

**Главный внештатный
специалист педиатр
Минздрава России
Академик РАН
А.А. Баранов**

2015 г.

Оглавление

МЕТОДОЛОГИЯ	3
ОПРЕДЕЛЕНИЕ	5
КОД МКБ-10	6
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	6
ЭТИОЛОГИЯ.....	6
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА	6
ДИАГНОСТИКА.....	8
ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ	11
ЛЕЧЕНИЕ.....	11
ПРОФИЛАКТИКА.....	11
ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ.....	11
Список литературы.....	11

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ЛИХОРАДКОЙ БЕЗ ОЧАГА ИНФЕКЦИИ

Данные клинические рекомендации подготовлены, рассмотрены и утверждены на заседании Исполкома профессиональной ассоциации детских врачей Союза педиатров России на XVIII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 15 февраля 2015г.

Состав рабочей группы: акад. РАН Баранов А.А., чл.-корр. РАН Намазова-Баранова Л.С., д.м.н., проф., Таточенко В.К., д.м.н. Бакрадзе М.Д., к.м.н. Полякова А.С., к.м.н. Вишнева Е.А., к.м.н. Селимзянова Л.Р.

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, используемые для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска - 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств: заполнялись авторами клинических рекомендаций.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.

- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

От врачей первичного звена получены комментарии в отношении доходчивости изложения данных рекомендаций, а также их оценка важности предлагаемых рекомендаций, как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности.

Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации

Сила рекомендаций (1-2) на основании соответствующих уровней доказательств (A-C) и индикаторы доброкачественной практики (табл. 1) – good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

Таблица 1.
Схема для оценки уровня рекомендаций

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
1A Сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Надежные непротиворечивые доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или неопровержимые доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска.	Сильная рекомендация, которая может использоваться в большинстве случаев у преимущественного количества пациентов без каких-либо изменений и исключений
1B Сильная рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с некоторыми ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, косвенные или случайные и т.п.), либо других веских основаниях. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее.	Сильная рекомендация, применение которой возможно в большинстве случаев

1С Сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Польза, вероятно, будет превалировать над возможными рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на наблюдательных исследованиях, бессистемном клиническом опыте, результатах РКИ, выполненных с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная.	Относительно сильная рекомендация, которая может быть изменена при получении доказательств более высокого качества
2А Слабая рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества	Польза сопоставима с возможными рисками и затратами	Надежные доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или подтвержденные другими неопровержимыми данными. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска.	Слабая рекомендация. Выбор наилучшей тактики будет зависеть от клинической ситуации (обстоятельств), пациента или социальных предпочтений.
2В Слабая рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества	Польза сопоставима с рисками и осложнениями, однако в этой оценке есть неопределенность.	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, косвенные или случайные), или сильные доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), скорее всего, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее.	Слабая рекомендация. Альтернативная тактика в определенных ситуациях может явиться для некоторых пациентов лучшим выбором.
2С Слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Неоднозначность в оценке соотношения пользы, рисков и осложнений; польза может быть сопоставима с возможными рисками и осложнениями.	Доказательства, основанные на наблюдательных исследованиях, бессистемного клинического опыта или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная.	Очень слабая рекомендация; альтернативные подходы могут быть использованы в равной степени.

*В таблице цифровое значение соответствует силе рекомендаций, буквенное - соответствует уровню доказательности

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/микр оциркуляция	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.

Общепедиатрический 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).

4. Общий анализ мочи для исключения лейкоцитурии.
5. Бактериологическое исследование мочи для исключения бактериурии (предварительный результат может ожидаться через сутки).
6. Рентгенография органов грудной клетки для исключения пневмонии.
7. Люмбальная пункция при необходимости.

Принято 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 нейтрофилиезом. 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 мониторинга 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 мг/л и/или
- ПКТ > 2 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 нозофарингеальном 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 x 10⁹/л – введение антибиотика;
- при уровне лейкоцитов < 5 x 10⁹/л – исключение гриппа, энтеровирусной инфекции, сепсиса;
- при уровне лейкоцитов 10-15 x 10⁹/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 удается 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: *амоксициллин/клавуланат* (Код АТХ: J01CR02) парентерально в дозе 90 мг/кг/сут по амоксициллину 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 смене/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 литературы

1. Baraff LJ. Management of infants and young children with fever without source // *Pediatr Ann.* 2008 Oct;37(10):673-9.

2. Kamalpreet Kaur, Rajiv Mahajan, Aparna Tanwar. A novel marker procalcitonin may help stem the antibiotic overuse in emergency setting // *Int J Appl Basic Med Res.* 2013 Jul-Dec; 3(2): 77–83.
3. Manzano S, Bailey B, Girodias JB et al. Impact of procalcitonin on the management of children aged 1 to 36 months presenting with fever without source: a randomized controlled trial // *Am J Emerg Med.* 2010;28:647–653.
4. Galetto-Lacour A, Zamora SA, Andreola B, et al. Validation of a laboratory risk index score for the identification of severe bacterial infection in children with fever without source // *Arch Dis Child.* 2010;95:968–973.
5. Baskin M., O'Rourke E., Fleisher G. Outpatient treatment of febrile infants 28-90 days of age with intramuscular ceftriaxone // *J. Ped.* – 1992; 120:22-27.
6. Bass J.W., Steele R.W., Witter R.R. et al. Antimicrobial treatment of occult bacteriemia: a multicentre cooperative study // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1993; 12: 466.
7. Ahmed Farag Elhassanien, Abdel-Aziz Alghaiaty Hesham, Fawaz Alrefaei Risk Manag. Fever without source in infants and young children: dilemma in diagnosis and management // *Healthc Policy.* 2013; 6: 7–12.
8. А.А. Баранов, В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе. Лихорадочные синдромы у детей. Рекомендации по диагностике и лечению. М., 2011, 211 стр.
9. Department for Health and Ageing, Government of South Australia. Clinical Guideline Management of Fever without Focus in Children (excluding neonates), 2013, 13 стр.
10. American College of Emergency Physicians Clinical Policies Committee, American College of Emergency Physicians Clinical Policies Subcommittee on Pediatric Fever Clinical policy for children younger than three years presenting to the emergency department with fever // *Ann Emerg Med.* 2003;42(4):530–545.
11. Yo CH, Hsieh PS, Lee SH, Wu JY, Chang SS, Tasi KC, Lee CC. Comparison of the test characteristics of procalcitonin to C-reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infections in children presenting with fever without source: a systematic review and meta-analysis // *Ann Emerg Med.* 2012 Nov;60(5):591-600.
12. Colvin JM, Muenzer JT, Jaffe DM, Smason A, Deych E, Shannon WD, Arens MQ, Buller RS, Lee WM, Weinstock EJ, Weinstock GM, Storch GA. Detection of viruses in young children with fever without an apparent source // *Pediatrics.* 2012 Dec;130(6):e1455-62.
13. Quenot JP, Luyt CE, Roche N, Chalumeau M, Charles PE, Claessens YE, Lasocki S, Bedos JP, Péan Y, Philippart F, Ruiz S, Gras-Leguen C, Dupuy AM, Pugin J, Stahl JP, Misset B, Gauzit R, Brun-Buisson C. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review II: clinical use of biomarkers for initiation or discontinuation of antibiotic therapy // *Ann Intensive Care.* 2013 Jul 8;3(1):21.
14. Baraff L.J. Oslund S., Prathe M. Effect of antibiotic therapy and etiologic microorganism on the risk of bacterial meningitis in children with occult bacteremia // *Pediatrics.* – 1993; 92: 140.
15. Bulloch B. et al. The use of antibiotics to prevent serious sequelae in children at risk for occult bacteremia: a meta-analysis // *Acad. Emerg. Med.* – 1997; 4: 679.
16. Rothrock S. et al. Do oral antibiotics prevent meningitis and serious bacterial infections in children with *Streptococcus pneumoniae* occult bacteremia? A meta-analysis // *Pediatr. Inf. Dis. J.* / 2005; 24 (1): 10-17.
17. Mistry RD, Wedin T, Balamuth F, McGowan KL, Ellison AM, Nelson KA, McLoughlin RJ, Alpern ER. Emergency Department Epidemiology of Pneumococcal Bacteremia in Children Since the Institution of Widespread PCV7 Vaccination // *J Emerg Med.* 2013 Dec;45(6):813-20. doi: 10.1016/j.jemermed.2013.04.029.