

Н.С. Косминіна

Лихоманка невідомого походження у дітей

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.3(99):44-49; doi 10.15574/SP.2019.99.44

У статті розглянуто сучасний стан проблеми лихоманки невідомого походження у дітей. Показано основні етапи вивчення даного питання з описом механізмів лихоманки, проаналізовано причини її виникнення у дітей різних країн, наведено диференціально-діагностичний алгоритм ведення хворих з лихоманкою невідомого походження та проаналізовано діагностичну цінність найбільш значущих лабораторних й інструментальних методів дослідження.

Діагностичний пошук за наявності лихоманки невідомого походження включає виявлення клініко-лабораторних ознак, які зумовлюють особливості цілеспрямованого обстеження пацієнтів із використанням найбільш інформативних для конкретної клінічної ситуації діагностичних методів. Питання про доцільність призначення лікування до встановлення причини лихоманки має вирішуватися лікарем суворо індивідуально, залежно від конкретної клінічної ситуації.

Ключові слова: лихоманка невідомого походження, діти.

Fever of unknown origin in children

N.S. Kosmylnina

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

Current state of the problem of the fever of unknown origin is reviewed in this article. The main stages of evaluating this topic with the description of the mechanisms of the development of the fever, analysis of the causes of the fever among children from different countries, differential-diagnosis algorithm of the follow-up of these patients and the diagnostic value of the most significant laboratory and instrumental methods of evaluation are discussed in this article.

It was shown that the diagnostic search in the presence of fever of unknown origin includes the identification of clinical and laboratory features that determine the specific purpose of examination of patients using the most informative for a particular clinical situation diagnostic methods. The decision of prescribing treatment prior to determination of the cause of the fever has to be made individually, depending on the specific clinical situation.

Key words: fever of unknown origin, children.

Лихорадка неизвестного происхождения у детей

N.S. Kosmylnina

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

В данной статье рассмотрено современное состояние проблемы лихорадки неизвестного происхождения у детей. Представлены основные этапы изучения данного вопроса с описанием механизмов лихорадки, проанализированы причины лихорадки у детей разных стран, представлен дифференциально-диагностический алгоритм ведения больных с лихорадкой неизвестного происхождения и проанализирована диагностическая ценность наиболее значимых лабораторных и инструментальных методов исследования.

Показано, что диагностический поиск при наличии лихорадки неизвестного происхождения включает выявление клинико-лабораторных признаков, обуславливающих особенности целенаправленного обследования пациентов по использованию наиболее информативных для конкретной клинической ситуации диагностических методов. Вопрос же о целесообразности назначения лечения до установления причины лихорадки должен решаться врачом строго индивидуально, в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Ключевые слова: лихорадка неизвестного происхождения, дети.

Лихоманка невідомого походження (FUO) — це періодичне підняття температур вище $>38,0^{\circ}\text{C}$ ($100,4^{\circ}\text{F}$) без чітко виявленої причини або симптомів, що триває більше 8–21 дня в амбулаторних умовах або більше тижня у стаціонарі навіть при проведенні певних лабораторних обстежень [2,29,34,36,37].

Незважаючи на великі успіхи та досягнення у галузі медицини, FUO залишається значною проблемою для здоров'я та часто — єдиним проявом захворювання, особливо у дітей. Завдання лікаря у даній ситуації зводиться до визначення причини лихоманки і, за потреби, призначення лікування [34].

Важливою є відмінність між пацієнтами, які мають «лихоманку без джерела» (fever without a source — FWS) і «лихоманку невідомого походження» (fever of unknown origin — FUO). Педіатри часто плутають ці два поняття. Відмінність між FWS та FUO є важливою і ґрунтується на тривалості лихоманки. Лихоманка без джерела — це лихоманка, що триває один тиждень і менше, не має адекватного

пояснення причини виникнення після збору анамнезу і клінічного огляду та потребує додаткових лабораторних обстежень. У більшості випадків ці лихоманки пов'язані з вірусними інфекціями і вимагають лише симптоматичного лікування. Однак лихоманка без джерела може стати лихоманкою невідомого походження, якщо вона триватиме досить довго. Діти з лихоманкою невідомого походження вимагають більш зваженого, комплексного і тривалого обстеження та часто не потребують невідкладної терапії. Підвищена увага в таких випадках приділяється нетиповим проявам загальних захворювань або прихованим причинам [3,11,18,24].

Механізми лихоманки. Лихоманка — це захисно-приспосувальна реакція організму, що виникає у відповідь на вплив патогенних подразників (пірогенів) бактеріальної та небактеріальної природи та характеризується перебувальною процесів терморегуляції, що призводить до підвищення температури тіла і стимулювання природної реактивності організму.

Пірогени підрозділяють на ендогенні, які діють на центр терморегуляції, та екзогенні, які самі по собі не подразнюють центр терморегуляції, але стимулюють вироблення ендогенних пірогенів. Ендогенні пірогени містяться переважно у цитоплазмі клітин, які їх продукують (макрофаги, нейтрофіли, моноцити, еозинофіли). Здатністю до вироблення ендогенних пірогенів володіють деякі пухлини. Ендогенні пірогени діють на гіпоталамічний центр терморегуляції, збуджують його і знижують поріг чутливості центру терморегуляції до холодого подразнення і підвищують — до теплового. Центр терморегуляції переходить на більш високий рівень функціонування, він начебто «поміляється» і нормальну температуру сприймає як нижчу від норми.

До екзогенних пірогенів відносять речовини, які, як було згадано вище, самі по собі не подразнюють центр терморегуляції, а надмірне тепло утворюється в самому організмі за рахунок посилення основного обміну енергії. До таких пірогенів відносять бактерії, віруси, патогенні грибки, антигени, сенсibilізовані Т-лімфоцити, а також імунні комплекси «антиген — антитіло», певні полісахариди і лікарські речовини, кристали, ендотоксини (ліпополісахариди), стероїдні гормони (андроген), жовчні кислоти, латекс. Підвищена швидкість обміну речовин прискорює мобілізацію імунної системи, трансформацію лімфоцитів, активність лізосом та нейтрофілів, а також пришвидшує фагоцитоз. Збільшення ліполізу та протеолізу зменшує кількість вільної глюкози, яка може використовуватися патогенними організмами. Точно так само організм тимчасово видаляє з крові залізо, цинк і мідь, критичні кофактори з вірусної та бактеріальної реплікації у відповідь на наявність лихоманки. Латентний період від потрапляння в організм екзогенних пірогенів до розвитку температурної реакції варіює від декількох хвилин для ендотоксинів до тривалого при бактеріальній інфекції.

Причини лихоманки невідомого походження. Лихоманка невідомого походження на даний час залишається діагностичною дилемою для багатьох педіатрів, оскільки часто важко відрізнити, чи є причина даного клінічного відхилення доброякісною, чи потенційно небезпечною для життя дитини.

Слід зазначити, що причини лихоманки невідомого походження відрізняються залежно від географічних регіонів та специфічних захворювань у даному регіоні, соціально-еко-

номічного розвитку країни, рівня охорони здоров'я та імунізації, а також діагностичних можливостей того чи іншого медичного закладу [3,20,32,43].

Аналізуючи дані досліджень лихоманки невідомого походження у різних країнах, встановлено, що найчастішою причиною є інфекційні захворювання, за якими ідуть хвороби сполучної тканини (ТТД) та злоякісні новоутворення (табл.) [3,5,7,13,14,17,25,35,39,40,42]. Так, наприклад:

- у Тайвані (дослідження 2006–2014 рр.) інфекційні захворювання склали 37,6%, хвороби сполучної тканини — 14%, злоякісні новоутворення — 17,2%, різне — 16,1%, недиагностовані — 15,1% [8];
- в Ірані (дослідження 2006–2012 рр.) інфекційні захворювання склали 55,1%, хвороби сполучної тканини — 4,6%, злоякісні новоутворення — 6,7%, різне — 23,3%, недиагностовані — 10,3% [34];
- в Іспанії (дослідження 2007–2012 рр.) інфекційні захворювання склали 60,1%, хвороби сполучної тканини — 3,3%, злоякісні новоутворення — 3,3%, різне — 1,3%, недиагностовані — 32,0% [31];
- у Єгипті (дослідження 2006–2011 рр.) інфекційні захворювання склали 36,2%, хвороби сполучної тканини — 10,2%, злоякісні новоутворення — 7,9%, різне — 29,9%, недиагностовані — 15,8% [1,19];
- в Індії (дослідження 2012–2013 рр.) інфекційні захворювання склали 37,6%, хвороби сполучної тканини — 14%, злоякісні новоутворення — 17,2%, різне — 16,1%, недиагностовані — 15,1%.

У випадках, коли підвищення температури не пов'язане з дією пірогенів, стан пацієнта розцінюється як гарячкоподібний (гіпертермія). Причини гіпертермії: неврогенні (центральної ураження ЦНС та психогенні — функціональні порушення); рефлексогенні (сечокам'яна хвороба, жовчнокам'яна хвороба); ендокринні (гіпертиреоз); пов'язані з прийомом лікарських препаратів (кофеїн, ефедрин та ін.).

Діагностика лихоманки невідомого походження. Підхід до діагностики лихоманки невідомого походження має бути систематизованим та багаторівневим. Огляд епідеміологічної ситуації, ретельний анамнез, фізикальний огляд, лабораторний аналіз та необхідні інвазивні дослідження забезпечують адекватні дані виявлення найпоширеніших причин лихоманки у дітей. Залежно від стану пацієнта лікар

Причини лихоманки невідомого походження

Інфекційні			Неінфекційні		
Бактеріальні	Вірусні	Інші	Онкологія	Аутоімунні	Інші
Абсцес	Аденовірус	Бластомікоз	Лейкоз	Гіпертиреоїдизм	Діабет
Бартонела	Арбовірус	Гістоплазмоз	Лімфома	Лімфогранулематоз	Наркотична гарячка
Бруцельоз	Цитомегаловірус	Лейшманіоз	Нейробластома	Ювенільний ідіопатичний артрит	Неспецифічні захв. кишечника
Лептоспіроз	Ентеровірус	Лімфо-гранулематоз	Лімфогістіоцитоз	Саркоїдоз	Медикаментозна лихоманка
Мастоїдит	Вірус Епштейн—Барра	Малярія	Гістіоцитоз	Системний червоний вовчак	Панкреатит
Мікоплазма	Гепатит	Гарячка Ку	Лімфосаркома	Ювенільний дерматоміозит	
Остеомієліт	Простий герпес	Ешерихіоз	Неходжкінська лімфома	Синдром Віслера—Фанконі	
Пієлонефрит	Пікорнавірус	Токсоплазмоз	Феохромоцитома	Системні васкуліти	
Сальмонельоз	Вірус імунodefіциту		Нефробластома	Гігантоклітинний артиреїт	
Синусит	Інфекційний мононуклеоз			Склеродермія	
Туберкульоз	Вірус жовтої гарячки				
Туляремія	Вірус гарячки Денге				
Отит	Вірус омської геморагічної гарячки				

визначає, чи діагностика має проводитись амбулаторно чи в стаціонарних умовах [27,38,41].

Збір анамнезу та об'єктивне обстеження дитини. Першим кроком у діагностиці лихоманки невідомого походження є документація, що фактично підтверджує наявність гарячки. Батьківське сприйняття лихоманки часто відрізняється від медичного визначення. Батьки часто повідомляють про тактильну або суб'єктивну лихоманку без фактичного вимірювання температури тіла за допомогою інструмента, особливо якщо гарячка періодично повторюється. Обов'язково слід запитати, чи було перевірено температуру за допомогою термометра [28,30].

Слід також виключати наявність псевдолихоманки невідомого походження (Pseudo-FUO). Pseudo-FUO — це послідовні епізоди повторення інфекційних хвороб, що супроводжуються лихоманкою, які можна сприймати як один тривалий епізод лихоманки і який батьки відмічають більш тривалий період. Pseudo-FUO визначається спочатку як чіткий діагноз інфекції, яка минає, але згодом виникає лихоманка, викликана іншою причиною. Псевдо-FUO слід виключити, перш ніж констатувати остаточний діагноз лихоманки нез'ясованого генезу, щоб уникнути великої та непотрібної діагностики. Отже, діагностика псевдо-FUO вимагає докладної історії документування афебрильних та гарячкових епізодів і наявності чи відсутності інших симптомів у період гарячки. У даному випадку інформація про частоту

та терміни гарячки може бути корисною для визначення кривої лихоманки та здатності її документувати [4,21,30,35].

Ретельний збір сімейного анамнезу та генетичний фон пацієнта теж можуть бути корисними у встановленні діагнозу. Слід також враховувати географічне розташування місця проживання дитини та відповідні ендемічні збудники на даній території. Історія подорожей може мати вирішальне значення при встановленні діагнозу і повинна включати в себе вплив та контакт з тваринами, незвичну їжу, укуси комах та наявність контактів з хворими. Навіть якщо немає історії подорожей, лікар повинен з'ясувати контакт дитини з будь-якими домашніми або дикими тваринами (наприклад, вдома, у школі, дитячому садку чи на дитячому майданчику, у будинку друзів чи родичів). Оскільки багато пацієнтів з лихоманкою невідомого походження отримують різноманітні методи лікування, важливо визначити, чи терапевтичні втручання могли вплинути на курс лікування чи лихоманку. Важливим також є ретельне об'єктивне обстеження хворої дитини, оскільки абсолютно нормальна оцінка об'єктивного стану під час початкової оцінки причини лихоманки може свідчити про доброякісну основну причину [2,3,11,16,23,26].

Лабораторні та інструментальні методи дослідження. Для визначення джерела лихоманки невідомого походження має бути використаний ряд базових лабораторних досліджень. Вони дають основу для подальшої диференціальної діагностики та призначення

методів поглибленої діагностики, які є більш інвазивними, травматичними, важкодоступними або дорогими. Таким чином, проводиться ступінчаста діагностика, з поступовим зростанням ступеня інвазивності досліджень [5,9].

До стартових аналізів належать:

- розгорнутий клінічний (загальний) аналіз крові;
- загальний аналіз сечі;
- біохімічний аналіз крові (білірубін, АСТ, АЛТ, ЛФ, глюкоза, загальний білок та білкові фракції, ліпіди, С-реактивний білок (СРБ), феритин);
- посів сечі та крові на стерильність (культури повинні бути отримані перед початком лікування антибіотиком, щоб уникнути спотворення результатів);
- проба Манту, дослідження ВІЛ (повинні проводитись на підставі наявності відповідних факторів ризику);
- електрокардіографія;
- рентгенограма легень;
- УЗД черевної порожнини та органів малого тазу (за показаннями).

Слід звернути увагу, що визначення СРБ, швидкості седиментації еритроцитів і феритину є загальним, при оцінці FUO. Результати цих тестів неспецифічні та недіагностичні щодо будь-якого конкретного порушення. З іншого боку, підвищені реагенти з гострою фазою повинні заохочувати лікаря до подальшої відповідної оцінки. Слід зазначити, що нормальний результат гострофазового реагента не виключає серйозних причин лихоманки невідомого походження [22,44].

СРБ — білок, що складається з п'яти субодиниць, синтезованих печінкою у відповідь на запалення. Підвищення сироваткового СРБ відбувається протягом шести годин після дії тригера, підсилюється до піку і швидко знижується після усунення причини. Фізіологічні рівні СРБ варіюють залежно від віку, статі, ожиріння, витривалості до фізичних навантажень, позбавлення сну та інших стресів. Тому лікарі повинні відзначати відносний підйом СРБ від базового рівня у пацієнта, а не покладатися на одне початкове значення. СРБ може бути патологічно підвищеним при широкому спектрі захворювань, включаючи запальні, інфекційні та аутоімунні. Існував великий інтерес до СРБ як прогностичного фактора серйозної бактеріальної інфекції, і, як показує сучасна ситуація, для особливої специфічності бактеріальної інфекції необхідний значно

підвищений СРБ. В свою чергу ШОЕ реагує на подразники, подібні до тих, що впливають на синтез гострофазового СРБ, але повільніше його піднімають і мають більш довгий період напіввиведення. ШОЕ є непрямим вимірюванням концентрації гострофазового білка у сироватці крові, а фізіологічні значення варіюють залежно від віку, статі та інших факторів. Слід пам'ятати, що ШОЕ може бути змінено у випадках порушення концентрації білка в сироватці крові, включаючи фібриноген, альбумін та імуноглобуліни. Отже, ШОЕ є корисним показником для визначення хронічного запалення чи інфекції, але за вказаних вище причин його слід використовувати з обережністю як діагностичний інструмент, особливо в тому, що стосується можливих змін концентрації білка у сироватці крові [15,33,44].

Феритин є ще одним гострофазовим реагентом. Підвищений феритин (за відсутності підвищеного заліза) може вказувати на інфекційний, онкологічний або запальний процес. Деякі дослідники вважають, що феритин сироватки може бути корисним при оцінці FUO для розмежування інфекційних та неінфекційних причин [22].

Провівши стартові дослідження, за відсутності діагнозу переходять до наступного етапу виявлення причин лихоманки невідомого походження:

- маркери гепатитів В і С;
- маркери герпетичної інфекції (вірус простого герпесу 1 і 2 типів, Епштейна—Барра, цитомегаловірус, вірус 6 типу);
- антитіла до токсоплазми;
- аутоантитіла (антинуклеарні, антимітохондріальні, антитіла до ДНК);
- ревмофактор, антистрептолізин-О;
- онкомаркери.

За наявності підозри у лікаря на певні захворювання вищевказані методи можна проводити паралельно зі стартовими.

Третій етап виявлення причин лихоманки невідомого походження включає інструментальні методи дослідження:

- ендоскопічні методи дослідження (ЕФГДС, ректороманоскопія, колоноскопія, бронхоскопія);
- рентгенографія пазух носа;
- рентгенографія органів черевної порожнини;
- комп'ютерна томографія (КТ) або магнітно-резонансна томографія (МРТ) голови, органів малого тазу;

- в/в орографія;
- оглядовий знімок кісток для виключення остеомієліту;
- УЗД щитоподібної залози.

Додаткові методи дослідження, зокрема КТ та МРТ, пов'язані з певними ризиками. Відомо, що КТ-скани підвищують ризик виникнення лейкемії та пухлин головного мозку, особливо у дитячому віці, МРТ вимагає тривалого часу і часто потребує седатії у маленьких дітей. Тому рекомендовано проведення даних досліджень тільки за підозри на конкретний діагноз. Наприклад, у пацієнта з певними симптомами з боку шлунково-кишкового тракту, зниженням маси тіла та підвищеним показником СРБ абдомінальна КТ може допомогти у діагностиці запального захворювання кишечника, абсцесу або раку. На даний час новітнім методом діагностики є позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) та сканування на імуносцинтиграфію. Проте дані методи не є добре вивченими в діагностиці лихоманки невідомого походження в педіатрії. Обмежені докази у дітей та додаткові дослідження у дорослих свідчать про те, що ці методи мають низьку чутливість та специфічність при оцінці лихоманки невідомого походження, і їх слід використовувати лише у тому випадку, якщо традиційні зображення не дозволяють встановити діагноз [6,9,12].

Якщо розширений пошук причин лихоманки невідомого походження не дав результатів,

слід приступити до останнього, четвертого, етапу дослідження:

- біопсія кісткового мозку, шкіри, печінки, лімфатичних вузлів;
- люмбальна пункція;
- лапароскопія.

Слід пам'ятати, що послідовне використання методів з наростаючою складністю, інформативністю та інвазивністю не завжди виправдане. У деяких випадках вже на початкових етапах дослідження найбільш інформативними можуть виявитися інвазивні методи, наприклад, біопсія лімфатичного вузла при незрозумілій лімфаденопатії тощо. Такий підхід в окремих випадках виправданий, оскільки скорочує термін дослідження, дозволяє запобігти непотрібним дослідженням та зрештою є більш економічним. Основним критерієм вибору того чи іншого методу дослідження є можливість отримати максимальну діагностичну інформацію, навіть якщо для цього буде потрібний інвазивний та дорогий метод [10,11,26,30,33].

Прогноз. Основна відмінність між лихоманкою невідомого походження у дорослих і дітей — це прогноз. Прогноз у дитини є добрим порівняно з таким у дорослої людини через різницю в етіології. Навіть якщо причина лихоманки невідомого походження у дитини залишається не діагностованою, зустрічається багато випадків спонтанного зникнення гарячки.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Abdelbaky M, Mansour H, Ibrahim S et al. (2011). Prevalence of connective tissue diseases in egyptian patients presenting with Fever of unknown origin. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskeletal Disord.* 4: 33—41. <https://doi.org/10.4137/CMAMD.S6763>. [pubmed/21789030](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21789030/)
2. Antoon J, Bradford K. (2013). Fever of unknown origin in a child. *Clin. Pediatr. (Phila).* 52(1): 99—102. [doi 10.4067/S0716-10182014000100013](https://doi.org/10.4067/S0716-10182014000100013)
3. Antoon J, Peritz D, Parsons M et al. (2018). Etiology and Resource Use of Fever of Unknown Origin in Hospitalized Children. *Hosp Pediatr.* 8(3): 135.
4. Attard L, Tadolini M, De Rose D et al. (2018). Overview of fever of unknown origin in adult and paediatric patients. *Clin Exp Rheumatol.* 36: 10—24.
5. Barron K, Athreya B, Kastner D. (2011). Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases. *Textbook of Pediatric Rheumatology:* 642—660. <https://doi.org/10.1016/b978-1-4160-6581-4.10043-3>
6. Blokhuis G, Bleeker-Rovers C, Diender M et al. (2014). Diagnostic value of FDG-PET/CT in children with fever of unknown origin and unexplained fever during immune suppression. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 41(10): 1916—1923. [http://DOI:10.1007/s00259-014-2801-z](https://doi.org/10.1007/s00259-014-2801-z)
7. Carl J, Seashore M, Jacob A et al. (2011). Fever of Unknown Origin in Children. *Pediatric Annals.* 40(1): 26—30. [https://DOI:10.3928/00904481-20101214-07](https://doi.org/10.3928/00904481-20101214-07)
8. Chien Y, Huang F, Huang C et al. (2015). Clinical approach to fever of unknown origin in children. *J Microbiol Immunol Infect.* 50(6): 893—898. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2015.08.007>
9. Cho C, Lai C, Lee M et al. (2017). Clinical analysis of fever of unknown origin in children: a 10-year experience in a northern Taiwan medical center. *J Microbiol Immunol Infect.* 50: 40—42.
10. Chow A, Robinson J. (2011). Fever of unknown origin in 185 pediatric patients. *Acta Pediatr.* 7(1): 5—10. <https://doi.org/10.1007/s12519-011-0240-5>
11. Chow A, Robinson J. (2011). Fever of unknown origin in children: a systematic review. *World J. Pediatr.* 7(1): 5—10. <https://doi.org/10.1007/s12519-011-0240-5>
12. Chusid M. (2017). Fever of Unknown Origin in Childhood. *Pediatr Clin North Am.* 64: 205—30.
13. Costanzo M, Camarca M, Colella M et al. (2011). Acute disseminated encephalomyelitis presenting as fever of unknown origin: case report. *BMC Pediatrics.* 11: 103 <https://doi.org/10.1186/1471-2431-11-103>. PMID: 22074226
14. Cunha B, Hage J, Nouri Y. (2012). Recurrent fever of unknown origin (FUO): aseptic meningitis, hepatosplenomegaly, pericarditis and a double quotidian fever due to juvenile rheumatoid arthritis (JRA). *Heart Lung.* 41(2): 177—80. <http://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2008.01.003>. PMID: 18992633
15. Cunha B, Lortholary O, Cunha C. (2015). Fever of unknown origin: a clinical approach. *Am J Med.* 128(10): 1138.e1-1138.e15. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.06.001>. PMID: 26093175.
16. Dayal R, Agarwal D. (2016). Fever in children and fever of unknown origin. *Indian J Pediatr.* 83(1): 38—43. <https://doi.org/10.1007/s12098-015-1724-4>
17. Gattorno M, Caorsi R, Meini A et al. (2009). Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers. *Pediatrics.* 124(4): e721-8. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0088>. PMID: 19786432

18. Gundeslioglu O, Kocabas E, Emre Alhan E et al. (2019). Fever of unknown origin: evaluation of 30 pediatric patients. *Cukurova Medical Journal*. 44(1): 215–220. <https://doi.org/10.17826/cumj.470285>
19. Hassan R, Fouda A, Kandil S. (2014). Fever of unknown origin in children: a 6-year experience in a tertiary pediatric Egyptian hospital. *Int J Health Sci (Qassim)*. 8: 13–19. doi 10.1155/2015/314217. PMID: 25874141
20. Horowitz H. (2013). Fever of unknown origin or fever of too many origins? *Engl J Med*. 368(3): 197–199. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1212725>; PMID: 23323894
21. James W, Antoon J, Nicolas M et al. (2015). Pediatric of Unknown Origin. *J Pediatr*. 36: 380–391. <https://doi.org/10.1177/0009922812463958>
22. Kim S, Kim U, Jang M et al. (2013). Diagnostic use of serum ferritin levels to differentiate infectious and noninfectious diseases in patients with fever of unknown origin. *Dis Markers*. 34(3): 211–218. doi 10.3233/DMA-130962 Source: PubMed
23. Mahmoudi S, Mehrzmay A, Salehi M et al. (2014). Fever of unknown origin: a retrospective study of 95 children in an Iranian referral hospital. *Br J Biomed Sci*. 71(1): 40–42. <https://doi.org/10.1080/09674845.2014.11669961>
24. Marshall G. (2014). Prolonged and recurrent fevers in children. *J Infect*. 68;1: 83–93. <http://doi.org/10.1016/j.jinf.2013.09.017>
25. McGregor A, Moore D. (2015). Infectious causes of fever of unknown origin. *Clin Med (Lond)*. 15(3): 285–7. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.15-3-285>. PMID: 26031981
26. Naito T, Mizooka M, Mitsumoto F et al. (2013). Diagnostic workup for fever of unknown origin: a multicenter collaborative retrospective study. *BMJ Open*. 3(12): e003971. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003971> PMID: 24362014
27. Niehues T. (2013). The febrile child: diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 110(45): 764–73. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0764>
28. Niven D, Gaudet J, Laupland K et al. (2015). Accuracy of peripheral thermometers for estimating temperature: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 163: 768–77. <https://doi.org/10.7326/M15-1150>
29. Polsdorfer R, Carson-DeWitt R. (2015, January). Fever of unknown origin. *Salem Press Encyclopedia of Health [serial on the Internet]*. Research Starters.
30. Rigante D, Esposito S. (2013). A roadmap for fever of unknown origin in children. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 26(2): 315–326. <https://doi.org/10.1177/039463201302600205> PMID: 23755747
31. Sandoval C, Pinochet C, Pena A et al. (2014). Fever of unknown origin: a challenge for the pediatric infectious diseases specialist. *Rev Chilena Infectol*. 31(1): 87–91. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182014000100013>
32. Seashore C, Lohr J. (2011). Fever of unknown origin in children. *Pediatr Ann*. 40(1): 26–30. <https://doi.org/10.1017/9781108183109>
33. Sherman J, Sood S. (2012). Current challenges in the diagnosis and management of fever. *Curr Opin Pediatr*. 24(3): 400–6. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32835333e3>. PMID: 22525720
34. Solimani G, Shafiqji S, Salari Z et al. (2015). Fever of unknown origin in children aged three months to fifteen years. *Int J Infect*. 2(1): e22906. <https://doi.org/10.17795/iji-22906>
35. Statler V, Marshall G. (2016). Characteristics of Patients Referred to a Pediatric Infectious Diseases Clinic With Unexplained Fever. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 5: 249–56. <https://doi.org/10.1093/jpids/piv008>
36. Tezer H, Ceyhan M, Kara A et al. (2012). Fever of unknown origin in children: the experience of one center in Turkey. *Turk J Pediatr*. 54(6): 583–589.
37. Tolan R. (2010). Fever of unknown origin: a diagnostic approach to this vexing problem. *Clin Pediatr (Phila)*. 49: 207–213. <http://doi.org/10.1177/0009922809347799>
38. Torreggiani S, Filocamo G, Esposito S. (2016). Recurrent Fever in Children. *Int J Mol Sci*. 17(4): 448. <https://doi.org/10.3390/ijms17040448>
39. Tsai K, Chang H, Chien S et al. (2013). Childhood tuberculosis: epidemiology, diagnosis, treatment, and vaccination. *Pediatr Neonatol*. 54: 295–302. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2013.01.019>
40. Vigo G, Zulian F. (2012). Periodic fevers with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA). *Autoimmun Rev*. 12(1): 52–5. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.07.021>. PMID: 22878272
41. Wing R, Dor M, McQuilkin P. (2013). Fever in the pediatric patient. *Emerg Med Clin North Am*. 31: 1073–96. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2013.07.006>
42. Xu L, Zhu Y, Ren L et al. (2017). Characterization of the nasopharyngeal viral microbiome from children with community-acquired pneumonia but negative for Luminex xTAG respiratory viral panel assay detection. *Journal of Medical Virology*. <https://doi.org/10.1002/jmv.24895>
43. Ya-Li C, Fang-Liang H, Chung-Ming H. (2017). Clinical approach to fever of unknown origin in children. *J Microbiol Immunol Infect*. 50(6): 893–898. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2015.08.007>
44. Yo C, Hsieh P, Lee S et al. (2012). 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*. 60(5): 591–600. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2012.05.027>

Сведения об авторах:

Косминина Неля Станиславовна — к.мед.н., ассистент каф. пропедевтики педиатрии и медицинской генетики Львовского НМУ имени Д. Галицкого.
Адрес: г. Львов, ул. Пекарская, 69.

Статья поступила в редакцию 20.12.2018 г.; принята в печать 15.04.2019 г.