

Лихоманка у дітей

Клінічна настанова, заснована на доказах

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України
Українська академія педіатрії
Медична мережа «Добробут»

Робоча група з адаптації клінічної настанови

Десятник Денис Григорович	лікар-педіатр вищої категорії медичної мережі «Добробут»
Чернявська Марина Леонідівна	завідувач поліклініки медичної мережі «Добробут», лікар-педіатр, сімейний лікар
Любович Кароліна Анатоліївна	заступник головного лікаря з медичної частини медичної мережі «Добробут», лікар-педіатр вищої категорії, лікар-нефролог дитячий вищої категорії
Ліщишина Олена Михайлівна	директор департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.мед.н., с.н.с.
Риков Олексій Аркадійович	голова робочої групи, медичний директор з педіатрії медичної мережі «Добробут», лікар-педіатр вищої категорії

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом



Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2021 рік

Список скорочень

NICE — National Institute for Health and Care Excellence

NSW — New South Wales

ВІЛ — вірус імунодефіциту людини

ДНК — дезоксирибонуклеїнова кислота

ІСШ — інфекція сечовивідних шляхів

ОГК — органи грудної клітки

За прототип клінічної настанови взято клінічну настанову

«Children and Infants with Fever — Acute management» (2010) (http://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDSDocuments/PD2010_063.pdf, копія з екрану від 19.12.17) та настанову Американської академії сімейних лікарів

«**Evaluation of Fever in Infants and Young Children**» — American Family Physician. 2013, Feb.15;87(4):254–260. (<https://www.aafp.org/afp/2013/0215/p254.html>, копія з екрану від 19.12.17).

Додаткові докази включені з джерел:

1. «**Treatment of pediatric fever**» — Canadian Family Physician Journal. 2010, Aug.56(8):773 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2920778/> копія з екрану від 19.12.17);
2. «**The Febrile Child: Diagnosis and Treatment**» — Deutsches Arzteblatt international. 2013, Nov.110(45):764–774. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3849992/> копія з екрану від 19.12.17);
3. «**Temperature measurement in paediatrics**» The Canadian Paediatric Society Guidelines (30.01.2017) (<https://www.cps.ca/en/documents/position/temperature-measurement> копія з екрану від 19.12.17);
4. «**Feverish illness in children: assessment and initial management in children younger than 5 years**» NICE Clinical Guideline (05.2013) (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg160/evidence/full-guideline-pdf-189990976> копія з екрану від 19.12.17).

Клінічна настанова «Лихоманка у дітей» створена мультидисциплінарною робочою групою співробітників клініки «Добробут» на основі оригінальної клінічної настанови NSW Government «Children and Infants with fever — Acute Management», яка була попередньо оцінена групою експертів за допомогою запитальника AGREE. Результати оцінки задокументовані та знаходяться в матеріалах робочої групи.

Механізм адаптації передбачає внесення в оригінальний текст настанови, який залишається незмінним, коментарів робочої групи, у яких відбивається можливість виконання тих чи інших положень клінічної настанови у реальних умовах системи охорони здоров'я України, доступність медичних втручань, наявність зареєстрованих в Україні ліків.

Мета створення запропонованої настанови — досягти максимальної ефективності в наданні допомоги педіатричним пацієнтам на всіх її рівнях. Цей документ не повинен розцінюватись як збірка правил, яких потрібно суворо дотримуватись, без урахування всіх клінічних особливостей у даному конкретному випадку з боку медпрацівників. Кожен пацієнт потребує індивідуального підходу, і кінцевою метою прийняття рішення з ведення хворого є найкращий з можливих клінічний результат.

Слід зазначити, що цей документ відображає підхід, який на даний момент вважається безпечним та прийнятним. Однак у кожній клінічній ситуації можуть бути фактори, які не можна висвітлити в настанові. Вона не є імперативним документом і носить рекомендаційний характер.

Дана настанова містить базові клінічні рекомендації для ведення дітей різного віку з лихоманкою. На практиці може виникнути необхідність у використанні інших ресурсів.

На основі даної клінічної настанови буде створено локальний протокол, згідно з яким повинні будуть діяти всі медичні працівники, які надають допомогу педіатричним пацієнтам.

В інтересах пацієнта надзвичайно важливим є правильне ведення медичної документації від моменту звернення пацієнта до медичного закладу до моменту одужання чи виписки.

Необхідно також брати до уваги рівень батьківської тривоги, навіть якщо під час огляду лікар не виявив загрозливих симптомів.

Резюме. Настанова з ведення лихоманки, яка є основою даного документу, підготовлена групою експертів — лікарів-педіатрів Австралії. Вона призначена для використання лікарями усіх рівнів медичної допомоги та спеціальностей, які безпосередньо залучені до надання медичної допомоги пацієнтам.

Пошук інформації для створення адаптованої клінічної настанови здійснювався в мережі Інтернет за такими ключовими словами: «лихоманка у дітей», «ведення лихоманки у дітей», «медикаментозне лікування лихоманки у дітей».

Рекомендації, які використовуються в настанові, оцінюються за принципами доказової медицини.

Класифікація рекомендацій, які використовуються у клінічній практиці при прийнятті рішень*

Категорія	Сила доказовості	Визначення
A	Висока	Низька ймовірність повторних досліджень, які можуть змінити погляд при оцінці ефекту: — проведено кілька високоякісних досліджень з однаковими результатами; — в особливих випадках — одне велике високоякісне мультицентрове дослідження
B	Помірна	Подальші дослідження можуть мати вагомий вплив на погляд в оцінці ефекту і можуть змінити його: — проведено одне високоякісне дослідження; — проведено кілька досліджень з деякими обмеженнями
C	Низька	Існує висока ймовірність того, що подальші дослідження вплинуть на погляд в оцінці ефекту і змінять його: — одне або більше досліджень із жорсткими обмеженнями
D	Дуже низька	Будь-яка оцінка ефекту є непевною: — думка експерта; — відсутність досліджень; — одне або більше досліджень із жорсткими обмеженнями

* Джерело: GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Working Group 2007 by the EBM Guidelines Editorial Team.

Рівні доказовості згідно з Oxford center for evidence-based medicine¹

Питання	Рівень 1 ²	Рівень 2 ²	Рівень 3 ²	Рівень 4 ²	Рівень 5 ²
Наскільки проблема розповсюджена?	Опитування випадкової вибірки (чи перепис)	Систематичний огляд опитувань, який дозволяє виявити закономірність за даних конкретних умов ³	Місцеві не випадкові вибірки ³	Дослідження серії випадків ³	
Наскільки достовірний даний діагностичний чи моніторинговий тест (Діагноз)	Систематичний огляд сліпих перехресних клінічних досліджень з використанням стандартного зразка	Окремі сліпі перехресні клінічні дослідження з використанням стандартного зразка	Непослідовні клінічні дослідження або дослідження без використання стандартного зразка ³	Дослідження типу «випадок-контроль» або з використанням стандартного зразка, який не є незалежним ³	Патофізіологічне обґрунтування
Що трапиться, якщо не проводити терапію (Прогноз)	Систематичний огляд когортних досліджень	Когортні дослідження	Когортне дослідження або контрольна група рандомізованого дослідження ²	Дослідження серії випадків або за типом «випадок-контроль», або низькоякісне прогностичне когортне дослідження ³	Патофізіологічне обґрунтування
Чи є переваги в лікуванні? (Користь лікування)	Систематичний огляд рандомізованих досліджень або досліджень за участю одного пацієнта	Рандомізоване дослідження або неекспериментальне дослідження з драматичним ефектом	Нерандомізоване когортне дослідження ³	Дослідження серії випадків, за типом «випадок-контроль» або нерандомізоване дослідження з історичним контролем	Патофізіологічне обґрунтування

Рівні доказовості згідно з Oxford center for evidence-based medicine¹ (Продовження)

Питання	Рівень 1 ²	Рівень 2 ²	Рівень 3 ²	Рівень 4 ²	Рівень 5 ²
Чи може лікування завдати шкоди (у більшості випадків)?	Систематичний огляд рандомізованих досліджень, систематичний огляд когортних досліджень «випадок-контроль»; дослідження за участю одного пацієнта, проблема якого вивчається, або неекспериментальне дослідження з драматичним ефектом	Рандомізоване дослідження або (в окремих випадках) неекспериментальне дослідження з драматичним ефектом	Нерандомізоване контрольоване когортне дослідження (постмаркетингове спостереження). Необхідна достатня кількість для того, щоб визначити загальні несприятливі наслідки (Для виявлення довготермінових наслідків потрібна достатня тривалість спостереження) ³	Дослідження серії випадків за типом «випадок-контроль» або нерандомізоване дослідження з історичним контролем ³	Патофізіологічне обґрунтування
Які можуть бути рідкісні несприятливі наслідки?	Систематичний огляд рандомізованих досліджень або дослідження за участю одного пацієнта	Рандомізоване дослідження або (в окремих випадках) неекспериментальне дослідження з драматичним ефектом			
Чи є надійним цей метод обстеження (ранньої діагностики)?	Систематичний огляд рандомізованих досліджень	Рандомізоване дослідження	Нерандомізоване контрольоване дослідження ³	Дослідження серії випадків за типом «випадок-контроль» або нерандомізоване дослідження з історичним контролем ³	Патофізіологічне обґрунтування

Примітки: 1. Джерело: OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE (<http://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>). 2. Рівень дослідження може бути знижено на основі якості дослідження, неточності, через невідповідність між дослідженнями, або через те, що значущість абсолютного ефекту дуже мала; рівень може бути підвищено, якщо ефект має великий або дуже великий масштаб. 3. Як завжди, систематичний огляд має перевагу над окремо взятим дослідженням.

«Children and Infants with Fever — Acute management»:

Актуальність проблеми

Лихоманка — один із найчастіших симптомів, що зустрічаються у педіатричній практиці. Більшість дітей із лихоманкою відчувають помірно виражене нездужання і мають вогнище інфекції, яке буде встановлене під час клінічного обстеження.

Наша мета — виявити тих дітей, лихоманку у яких спричинили такі серйозні стани, як менінгіт, пневмонія чи пієлонефрит, не призначаючи великої кількості обстежень та процедур. Це потребує комплексного підходу, поєднання клінічного мислення, спеціальних методів обстеження, динамічного спостереження.

«Temperature measurement in paediatrics»:

Методи вимірювання температури тіла

Незважаючи на те, що вимірювання температури тіла у дітей може здаватися дуже простим методом обстеження, великий вибір пристроїв для вимірювання температури шкіри, ротової порожнини, або у прямій кишці, або у барабанній порожнині робить цей метод обстеження досить складним.

Згідно з традиційними уявленнями, нормальна температура тіла людини — 37°C, але вважається, що температура 38°C та вище, виміряна ректально, є лихоманкою [1,2]. {Рівень III-2}

Ректальна термометрія. Ректальна термометрія традиційно вважається «золотим стандартом» для вимірювання температури тіла [13, 14,39,44] {Рівень IV}, але деякі дослідження виявили обмеження у цього метода [15–18]. Порівняно зі зниженням внутрішньої температури, ректальна температура знижується повільніше і залишається високою після того, як внутрішня температура тіла починає знижуватися, і навпаки. Значення ректальної термометрії залежать від глибини вимірювання; на них впливає місцевий кровотік та наявність фекальних мас. Деякі автори описували випадки перфорації прямої кишки [19,20]. А без належної стерилізації ректальна термометрія є потенціальним чинником розповсюдження мікроорганізмів, які заселяють пряму кишку.

Протипоказання до ректальної термометрії: під час операції на прямій кишці чи промежині; наявність запального процесу в прямій кишці, вроджені аноректальні вади, фістула або нейтропенія на тлі лихоманки.

Аксиллярна термометрія. Не дивлячись на те, що температуру в аксиллярній ділянці досить легко виміряти (порівняно з ректальною температурою чи температурою ротової порожнини), дослідження продемонстрували, що значення температури тіла, отримані таким способом, є неточними для оцінки внутрішньої температури пацієнта [13, 15, 18, 21]. При використанні цього методу термометр розташовується в аксиллярній ділянці прямо над аксиллярною артерією, а на його результати має суттєвий вплив навколишнє середовище.

Незважаючи на низьку чутливість та специфічність цього методу у виявленні лихоманки, Американська академія педіатрії рекомендує використовувати аксиллярну термометрію як скринінговий тест у новонароджених через високий ризик перфорації прямої кишки ректальним термометром [22], хоча ризик даного ускладнення становить лише 1 на 2 мільйони вимірювань [23].

Оральна термометрія. Під'язикова ділянка легкодоступна і відображає температуру під'язикових артерій. Однак на температуру ротової порожнини суттєво впливають нещодавнє вживання їжі або напоїв, а також дихання ротом [21]. При вимірюванні температури ротової порожнини термометр розташовується під язиком, рот у цей час закритий. Тривалість вимірювання — 3–4 хвилини. Очевидно, що цей метод не може застосовуватися у дітей раннього віку, у непритомних пацієнтів та за низького комплаєнсу. Загалом точність оральної термометрії знаходиться десь посередині між аксиллярною і ректальною термометрією. Її точність росте з віком дитини, переважно через вищу комплаєнтність та можливість використання правильної техніки вимірювання.

Цифрові та ртутні термометри. Традиційний ртутний термометр поступово витісняє «дружній для користувача» цифровий термометр. Зважаючи на те, що точність обох інструментів порівнянна, а ртуть є загрозою для навколишнього середовища, переважно всі педіатричні спільноти не рекомендують користуватись ртутними термометрами.

Тимпанічна термометрія. Перші пристрої, які почали використовувати для визначення температури барабанної перетинки, працювали контактено. У 1969 році було виявлено, що такий пристрій вимірює внутрішню температуру тіла краще, ніж ректальний термометр [25]. Але у рутинній практиці контактні пристрої не використовуються.

Сучасні термометри для вимірювання температури барабанної перетинки вимірюють величину теплового випромінювання барабанної перетинки та зовнішнього слухового проходу. Основною їх складовою є інфрачервоний світлодіод. Через те, що величина теплового випромінювання знаходиться у прямій залежності від температури барабанної перетинки, інфрачервоний світлодіод досить точно вимірює температуру цього органу [16].

Температура крові в судинах, які постачають барабанну перетинку, та їх розташування, дуже близькі до кровоносних судин, що несуть кров до гіпоталамуса, центра терморегуляції. Тому ця ділянка тіла є ідеальною за розташуванням для вимірювання внутрішньої температури [26, 27].

Плач дитини, наявність середнього отиту або сірки у вусі не мають суттєвого впливу на дані тимпанічної термометрії.

Більшість досліджень, які оцінюють точність тимпанічних термометрів, порівнюють дані, отримані за їх допомогою, з результатами інших, класичних, методів вимірювання [15, 16, 26, 27, 29–32].

Беручи до уваги, що всі методи вимірювання мають певні обмеження, а результати вимірювання можуть різнитися у широкому діапазоні, недоцільно використовувати той чи інший метод у якості «золотого стандарту».

Оскільки оцінка величини внутрішньої температури може різнитися залежно від методу вимірювання температури тіла, виробники інфрачервоних термометрів зробили спробу відобразити кореляцію між показаннями цих термометрів та показаннями інших пристроїв [16, 18, 21, 43].

Таблиця 1

Значення нормальної температури тіла

Метод вимірювання	Діапазон нормальних значень
Ректальна термометрія	36,6 °C — 38 °C
Тимпанічна термометрія	35,8 °C — 38 °C
Оральна термометрія	35,5 °C — 37,5 °C
Аксиллярна термометрія	36,5 °C — 37,5 °C

На показники вушних термометрів впливають фактори як з боку пацієнта, так і з боку приладу, а також техніка вимірювання та навколишнє середовище. Наприклад, будова зовнішнього слухового проходу, дизайн термометра та його розташування в слуховому проході впливають на те, чи добре цей орган та барабанна перетинка ізольовані від дії чинників навколишнього середовища, а також які частини барабанної перетинки, стінки зовнішнього слухового проходу і поверхня шкіри знаходяться у полі дії інфрачервоного термометра [33]. Для того, щоб отримати точні показники під час вимірювання температури тіла інфрачервоним термометром, необхідно, щоб світлодіод був достатньо невеликого діаметра (до 8 мм) [28]. Це потрібно для того, щоб він був розміщений достатньо глибоко у проході, а сенсор розташовувався навпроти барабанної перетинки. Це більше стосується дітей віком до 2-х років, оскільки середній діаметр їхнього слухового проходу значно менший (4 мм при народженні, 5 мм у віці двох років). Якщо пристрій занадто великий, він виміряє інфрачервоне випромінювання як барабанної перетинки, так і проксимальної стінки слухового проходу. Через те, що термометр покаже середнє із двох значень, його показники можуть біти занадто низькими. Для запобігання цьому рекомендовано трохи відтягнути вушну раковину, і цим випрямити слуховий прохід.

Кожна марка вушних термометрів має свій власний дизайн, технологію, порівняльні таблиці та інструкції до застосування, що впливає на їх надійність, точність і використання. Є пристрої для широкого застосування, є професійні. Автори систематичного огляду та метааналізу, які порівнювали точність показників вушного та ректального термометрів, дійшли висновку, що немає достатньої кореляції між тимпанічною термометрією та «золотим стандартом» — ректальною термометрією, щоб використовувати вушні термометри у тих випадках, коли температуру тіла потрібно виміряти з особливою точністю [35].

Темпоральна термометрія. У даному випадку температура вимірюється у скроневих ділянках лоба (у проекції скроневих артерій). Цей метод показав себе більш точним, ніж тимпанічна термометрія, і переноситься краще, ніж ректальна термометрія [36].

Згідно з результатами дослідження, проведеного у педіатричному відділенні невідкладної допомоги, чутливість показань інфрачервоного темпорального термометра для оцінки наявності лихоманки (як було визначено при ректальній термометрії) склала 80%. Коли для даного пристрою найвищою границею норми було встановлено значення 37,7°C (при одночасному вимірюванні ректальним термометром — 38°C), чутливість підвищилась до 90%, але специфічність впала до 50%. Більше того, показники інфрачервоного термометра при застосуванні батьками не збігалися з показниками ректальної термометрії [37].

Інші дослідження продемонстрували, що інфрачервоні темпоральні термометри можуть бути хорошим скринінговим пристроєм для дому та офісу, але не для медичних установ та у тих клінічних випадках, коли на обсяг обстеження та лікування може вплинути обмежена чутливість (наприклад, у дітей до 3-х років) [38–40]. Ці пристрої можуть бути корисні у тих випадках, коли протипоказана ректальна термометрія. На показання цих термометрів може впливати і наявність обігрівачів у приміщенні [39,44].

Таким чином, можна зробити висновок, що темпоральна термометрія може бути корисною для скринінгового обстеження дітей, які не потребують невідкладної допомоги чи інтенсивної терапії. Але цей метод не можна рекомендувати для дому чи лікарні, де потрібні точні показники. Потрібно провести ще дослідження для того, щоб будь-який альтернативний метод замінив ректальну або оральну/аксиллярну термометрію як «золотий стандарт», особливо при вимірюванні температури тіла у дітей до 3-х років.

Беручи до уваги наявні на даний час докази, відносна доступність, швидкість, точність і безпечність темпоральної термометрії дають нам можливість включити її до методів вимірювання температури тіла у дітей старше 2-х років.

Таблиця 2

Рекомендовані методи вимірювання температури тіла у дітей; сила рекомендацій — В ІІ [42]

Вік	Рекомендований метод
До 2-х років	Ректально (точне вимірювання) Аксиллярна термометрія (для дітей із низьким ризиком)
Від 2-х до 5 років	Ректально (точне вимірювання) Аксиллярна, тимпанічна або темпоральна у лікарні (як скринінг)
Старше 5 років	Оральна термометрія Аксиллярна, тимпанічна або темпоральна у лікарні (як скринінг)

«The Febrile Child: Diagnosis and Treatment»:

Патологічна фізіологія та обґрунтування терапевтичної тактики щодо лихоманки

Температура тіла людини контролюється центром терморегуляції, який знаходиться в гіпоталамусі. Механізм подібний до механізму роботи термостата. Температура тіла людини є найнижчою зранку, а найвищих значень вона досягає у вечірній час. Середня амплітуда коливань становить 0,5°C. Більше того, значення нормальної температури тіла різняться залежно від віку (середня температура тіла дітей грудного віку на 0,5°C нижча, ніж температура тіла старших дітей і дорослих) [7], рівня фізичної активності, менструального циклу у дівчат [3].

Лихоманка — це не хвороба, а відповідь організму на зовнішні або внутрішні стимули.

Макрофаги і клітини ретикулоендотеліальної системи активуються компонентами бактерій або їх молекулярними паттернами, що знаходяться на поверхні бактерій, так званими патоген-асоційованими молекулярними паттернами (англ. абевіатура — PAMP), наприклад, ліпополісахаридами, а також пошкодженими клітинами, їх компонентами або кристалами, які утворилися у результаті пошкодження, — молекулярними паттернами, асоційованими в результаті пошкодження (DAMP).

Ця активація запускає синтез інтерлейкіну 1β (IL-1β), який є ключовим цитокином каскаду системного запалення. IL-1β стимулює продукцію простагландину E2 (PGE2) ендотеліальними клітинами гіпоталамуса. PGE2, у свою чергу, індукує підвищення температури центру терморегуляції вище 37°C. Надалі організм продукує додаткове тепло й активно підвищує внутрішню температуру завдяки багатьом механізмам — активації симпатичної нервової системи (шкірна вазоконстрикція та уповільнення процесу потовиділення для того, щоб запобігти втраті тепла), посиленню метаболізму (наприклад, бурій жировій тканини) й ознобу [3,4]. Для того, щоб підвищити температуру тіла від 2°C до 3°C і підтримувати її на цьому рівні, організм повинен збільшити енергоспоживання на 20% [5].

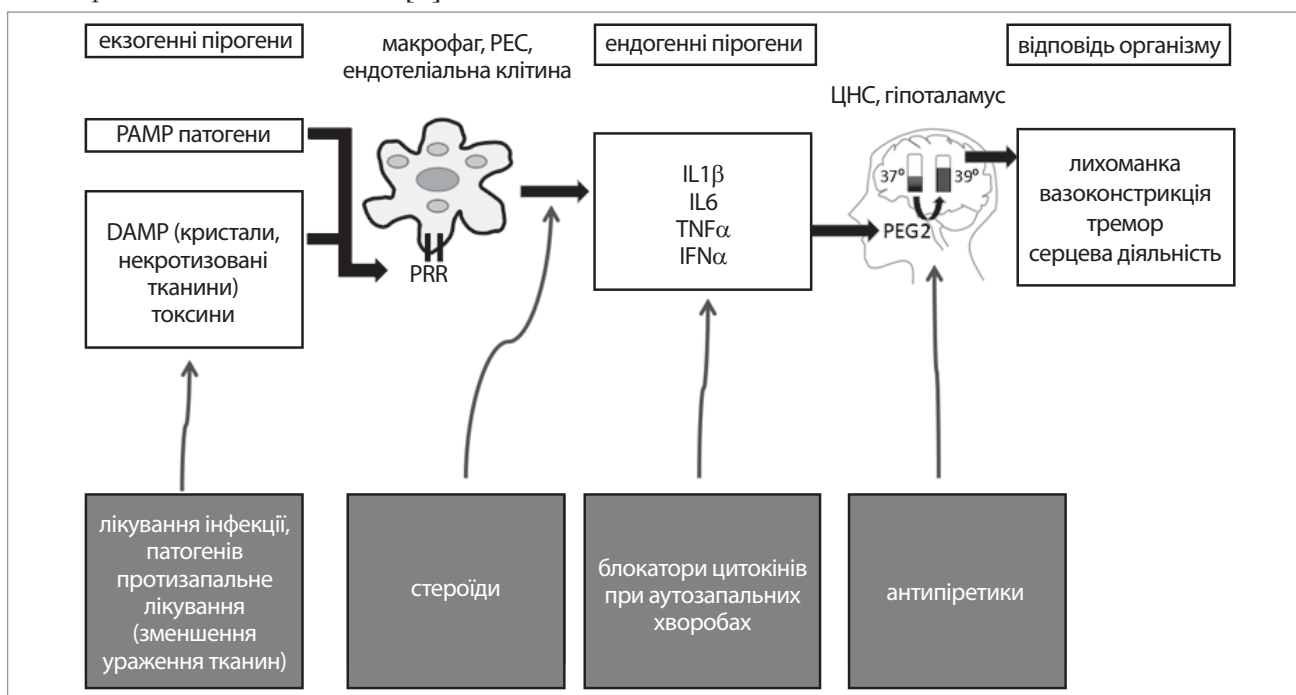


Рис. 1. Патологічна фізіологія лихоманки та напрямки терапевтичного втручання

На рис. 1 сірим кольором вказані напрямки терапевтичного втручання за лихоманки. Так, усунення інфекції і власне протизапальна терапія (наприклад, подагри) призводять до усунення впливу молекулярних патернів і попередження всього каскаду лихоманки. При аутозапальних захворюваннях (гіперпродукція IL-1β) застосовуються антагоністи IL-1β і IL-6. Для медикаментозного впливу власне на синдром лихоманки застосовуються інгібітори синтезу PGE2 — парацетамол та ібупрофен, які діють завдяки периферичному та центральному пригніченню циклооксигенази. Блок синтезу PGE2 призводить до відновлення цільової температури гіпоталамічним центром терморегуляції.

«Children and Infants with Fever — Acute management»:

Лихоманка може змінюватись у часі досить швидко, і медичним працівникам потрібно брати до уваги інформацію, яку надають батьки про стан дитини до огляду.

Ключовими факторами у веденні лихоманки у дітей є:

- вік дитини;
- наявність ознак інтоксикації;
- наявність осередку інфекції.

За підозри на наявність у дитини інфекційного захворювання необхідно вжити заходи з контролю за інфекцією, щоб запобігти її поширенню.

Обґрунтування клінічних рекомендацій

1. Вік

Новонароджені та немовлята:

- можливі стерті прояви серйозного інфекційного захворювання (температура тіла може бути підвищена або знижена);
- неможливість локалізувати симптоми;
- швидке погіршення загального стану;
- можливе інфікування через пологові шляхи.

Немовлята з лихоманкою, особливо віком до 3-х місяців, потребують термінового огляду та обстеження в умовах стаціонару. З приводу проведення додаткових обстежень (аналіз крові, сечі, спинномозкової рідини, бактеріологічне дослідження крові, рентгенографія) та призначення антибіотиків необхідна консультація із більш досвідченими колегами.

Діти раннього віку:

- вербальна локалізація симптомів краща, ніж у немовлят, але також утруднена;
- часто бувають у контакті з інфекційними хворими у дитячих колективах;
- вражаються вірусними інфекціями та «типовими» бактеріальними інфекціями, спричиненими пневмококом, менінгококом, гемофільною паличкою (хоча кількість випадків інфікування суттєво знизилась за рахунок імунізації).

Діти старшого віку:

- зазвичай добре озвучують та локалізують симптоми;
- більш стійкі до втрати рідини — менша потреба у проведенні внутрішньовенної регідратації;
- збудниками захворювань у цих дітей можуть бути як «типові» мікроорганізми, так і, наприклад, мікоплазма чи вірус, що спричиняє інфекційний мононуклеоз.

2. Інтоксикація

Для швидкої та компетентної оцінки ступеня інтоксикації організму дитини доцільно виявити наступні критерії:

- (А) Підвищена збудливість чи зниження активності;
- (В) Порушення дихання (тахіпное, участь допоміжної мускулатури);
- (С) Блідість шкірного покриву, наявність висипань; порушення периферійного кровообігу (холодні кінцівки); нетиповий плач у дитини (слабкий, дзвінкий);
- (Д) Зменшення споживання рідини або зниження її виведення з сечею.

Виявлення будь-якої із вищезазначених ознак може свідчити про наявність у дитини важкого захворювання. Наявність більш ніж однієї ознаки підвищує ризик. Інтоксикація організму дитини проявляється млявістю, роздратованістю, блідістю, тахікардією. Пацієнти з даними проявами мають бути обстежені та проліковані в першу чергу.

У більшості випадків такі пацієнти отримують антибіотики. Рішення щодо проведення антибіотикотерапії має бути прийняте з урахуванням віку дитини, ступеня важкості інтоксикації, температури тіла, рівня лейкоцитів та показників гострої фази запалення.

3. Вогнище інфекції

Дітям із встановленою локалізацією інфекційного процесу проводяться лише ті дослідження, що є специфічними для даної локалізації, за винятком дуже маленьких дітей та дітей у стані важкої інтоксикації. Наприклад, дитині у відносно задовільному стані, якій встановлено діагноз гострого середнього отиту, не потрібно проводити бактеріологічний аналіз сечі; в той час як дитина з

аналогічним діагнозом у важкому стані потребує більш ретельного обстеження, оскільки не виключений ризик розвитку сепсису, менінгіту або утворення абсцесів.

«Evaluation of Fever in Infants and Young Children»:

Потрібно додати, що навіть якщо під час огляду новонародженого не виявлено підвищеної температури тіла, але, зі слів батьків, вона була (вище 38°C), у цьому випадку можлива наявність серйозної бактеріальної інфекції [19].

Анамнез та фізикальне обстеження. Збір анамнезу та фізикальне обстеження спрямовані на те, щоб розпізнати джерело інфекції. Діти з імунодефіцитними станами (наприклад ті, що мають рак, аспленію, ВІЛ) потребують більш чіткої діагностики та лікування. І навпаки, дані, що свідчать про доброякісну причину лихоманки (наприклад, вакцинація, проведена протягом останніх 24 годин) сприяють більш розміреному веденню дитини [10]. Прорізування зубів рідко спричиняє підвищення температури тіла вище 38°C [28], а отже це не повинно бути причиною відмови від ретельного обстеження дитини з лихоманкою.

«Children and Infants with Fever — Acute management»:

Суб'єктивні ознаки. Такі симптоми, як незначна гіперемія слизової оболонки ротоглотки чи барабанної перетинки, заслуговують значної уваги при огляді, особливо у маленьких дітей. Попросіть старшого колегу оглянути дитину, якщо симптоми невиразні.

Висип та лихоманка. Не завжди поява висипу на тілі пов'язана із дією вірусу або є «неспецифічною». Менінгококова інфекція та хвороба Кавасакі супроводжуються висипом та належать до захворювань, що потребують вчасної діагностики та лікування. У разі сумнівів проконсультуйтеся з більш досвідченими колегами (див. Додаток 1 та Додаток 2).

Додаток 1. Менінгококова інфекція

- Незважаючи на те, що класичні симптоми менінгокової інфекції добре відомі, на початку захворювання діти можуть не мати специфічних ознак (половина дітей із менінгоковою інфекцією після первинного огляду була скерована на амбулаторне лікування [Riordan та співавт., 1996]).
- Гостре запальне захворювання верхніх дихальних шляхів може передувати розвитку менінгокової інфекції.
- Нерідко проявляється гастроінтестинальним синдромом і відсутністю висипу.
- Висип може бліднути при натисканні і не бути геморагічним.
- Найпершим специфічним проявом буває біль у ногах, похолодання кінцівок, зміна кольору шкіри.
- Для ранньої діагностики необхідне постійне спостереження та виявлення ознак інтоксикації у відділенні невідкладної допомоги або батьками вдома.

Додаток 2. Хвороба Кавасакі

- Основними симптомами хвороби Кавасакі є висока температура, що тримається понад п'ять діб, *кон'юнктивальна ін'єкція, поліморфний висип, зміни на слизових оболонках та кінцівках, лімфаденопатія шийних лімфовузлів*.
- Не завжди захворювання проявляється всіма клінічними ознаками. Дане захворювання можна запідозрити у дітей з тривалою лихоманкою, що не піддається лікуванню антибіотиками.
- Зміни лабораторних показників включають нейтрофілію із токсичною зернистістю, тромбоцитоз, підвищення показників гострої фази запалення, підвищення трансаміназ та зниження сироваткового альбуміну.

4. Лабораторно-інструментальні методи обстеження

Будь-яке додаткове обстеження має проводитися лише тоді, коли результат може змінити тактику ведення.

Забір крові для бактеріологічного дослідження має бути проведений паралельно із забором крові для клінічного аналізу крові. Показники рівня лейкоцитів та білків гострої фази запалення є ключовими для визначення потреби в антибіотикотерапії у дітей з інтоксикацією чи інфекційним процесом.

«Evaluation of Fever in Infants and Young Children»:

Кількість лейкоцитів у загальному аналізі крові та абсолютна кількість нейтрофільних лейкоцитів традиційно використовувались для діагностики важкої бактеріальної інфекції, включаючи приховану бактеріємію. Проте у нещодавніх дослідженнях їх практичне значення у немовлят залишилось під питанням [6,12,33,34].

Незважаючи на те, що різні запропоновані порогові значення для цих показників мають високу чутливість та специфічність, мала поширеність бактеріємії у цих пацієнтів призводить до низької позитивно прогностичної цінності (ППЦ). Наприклад: число абсолютних нейтрофільних лейкоцитів $15 \times 10^9/\text{л}$ має ППЦ лише 11% [6].

Дослідження показників крові має більше практичне значення у немовлят, ніж у дітей більш старшого віку [8,22]. У дітей віком до 28 днів від народження рівень лейкоцитів менше $5 \times 10^9/\text{л}$ або більше $15 \times 10^9/\text{л}$ відображає значення ППЦ на рівні 44% при важких бактеріальних інфекціях, тоді як абсолютне число нейтрофільних лейкоцитів більше $10 \times 10^9/\text{л}$ відображає значення ППЦ на рівні 71% [8].

Згідно сучасних гайдлайнів, загальний аналіз крові з формулою та бактеріологічне дослідження крові є обов'язковими діагностичними процедурами у немовлят до 3-х місяців з лихоманкою [35,36]. Хоча деякі експерти рекомендують більш селективний підхід для немовлят старше 28 днів через обмеження кількості лабораторних досліджень у пацієнтів з клінічними ознаками важких інфекцій [1, 2].

Дослідження випорожнень. У новонароджених та дітей грудного віку діарея з лихоманкою передбачає системне захворювання, тому рекомендується бактеріологічне дослідження випорожнень та визначення кількості лейкоцитів у калі [27,36,37]. Є декілька досліджень, які рекомендують проведення дослідження випорожнень за відсутності місцевих ознак, зокрема діареї.

Маркери запалення. Наразі вивчається клінічне значення рівня С-реактивного білка у визначенні ступеня важкості інфекційного захворювання у новонароджених, немовлят та маленьких дітей [7,8,11,38]. Попередні дослідження свідчать про те, що рівень С-реактивного білка від 2 мг/дл (19 нмоль/л) і більше має вищу специфічність та прогностичну значущість, ніж показник рівня лейкоцитів понад $15 \times 10^9/\text{л}$ та менше ніж $5 \times 10^9/\text{л}$ [11]. Наразі проводиться вивчення порогових значень С-реактивного білка (50 мг/дл, або 476,2 нмоль/л) [39].

Іншим маркером запалення та бактеріальної інфекції є підвищений рівень прокальцитоніну, який також має вищу специфічну та прогностичну значущість, ніж рівень лейкоцитів [40]. Важливий баланс між теоретичними перевагами дослідження рівня прокальцитоніну та високою вартістю даного дослідження, малодоступністю та відстроченістю результатів [1].

Крім того, незрозуміло, чи впливають результати дослідження рівня прокальцитоніну на клінічне рішення про введення антибіотиків у схему лікування або необхідність госпіталізації таких хворих [41].

«Children and Infants with Fever — Acute management»:

Рентгенографія органів грудної клітки дітям, у яких захворювання проявляється кашелем, тахіпноєм, перкуторним притупленням звуку над поверхнею легень, аускультативно хрипами, або іншими симптомами дихальної недостатності проводиться обов'язково.

«Evaluation of Fever in Infants and Young Children»:

Американська академія сімейних лікарів рекомендує робити рентгенологічне дослідження органів грудної клітки всім новонародженим із лихоманкою нез'ясованої етіології, хоча доказова база цієї рекомендації досить слабка [46,47]. Рентгенографію органів грудної клітки також рекомендується проводити маленьким дітям віком від одного місяця із симптомами дихальної недостатності [36] та дітям з температурою більше 39°C і рівнем лейкоцитів більше 20 000 на мм^3 ($20 \times 10^9/\text{л}$) [47].

«Children and Infants with Fever — Acute management»:

Люмбальна пункція проводиться у немовлят, дітей з інтоксикаційним синдромом, дітей у стані виразного неспокою або з генералізованими фебрильними судомами, особливо якщо вже було розпочато антибіотикотерапію. Однак якщо дитина дуже млява або потребує реанімаційних заходів, реанімація та антибіотики є пріоритетом.

«Evaluation of Fever in Infants and Young Children»:

Успішна вакцинація дітей грудного віку проти пневмокока та гемофільної інфекції зменшила кількість випадків менінгіту [4,5], обмеживши тим самим перелік показань до проведення люмбальної пункції. Її рекомендується проводити всім новонародженим з лихоманкою [7,42] та дітям з клінічними ознаками менінгіту (такими як ригідність потиличних м'язів), петехіальним висипом на шкірі та патологічними неврологічними симптомами [2,42].

***Примітка робочої групи.** Через низьке охоплення вакцинацією проти гемофільної інфекції та через те, що вакцинація проти пневмокової інфекції не входить у перелік обов'язкових щеплень в Україні, а є лише рекомендованою, необхідно пам'ятати про високу вірогідність діагнозу «Менінгіт» у дітей з лихоманкою.

Дітям старше 3-х місяців без неврологічних симптомів проведення люмбальної пункції не рекомендується [2,42]. Необхідність призначення люмбальної пункції дітям віком від 1 до 3 місяців наразі вивчається. Дослідження демонструють, що ця процедура не є необхідною у всіх дітей з лихоманкою цієї вікової групи [12,42], але ще не досягнуто консенсусу щодо показань до її призначення [2,36,43].

Два документи рекомендують не проводити люмбальну пункцію дітям грудного віку з необтяженим анамнезом та без вогнища інфекції, у загальному аналізі крові яких кількість лейкоцитів знаходиться у межах від 5 000 до 15 000 на мм³ (5–15x10⁹/л — **Примітка робочої групи**) і без бактеріурії та піурії у загальному аналізі сечі [35,43].

Хоча низька кількість лейкоцитів у периферичній крові (менше 5 000 на мм³) частіше асоціюється з менінгітом, ніж з бактеріємією [44], показник кількості лейкоцитів не повинен оцінюватись ізольовано для визначення категорії хворих дітей, що потребують проведення люмбальної пункції. Використання порогового значення кількості лейкоцитів менше 5 000 в мм³ (5x10⁹/л) призводить до несвоечасної діагностики мінінгіту у 2,1 випадка на один вчасно діагностований, а більше 15 000 в мм³ (15x10⁹/л) — у 2,7 випадка на один вчасно діагностований.

«Evaluation of Fever in Infants and Young Children»:

Дослідження на вірус простого герпесу. Хоча вірус простого герпесу нечасто зустрічається у новонароджених (25–50 випадків на 100 тис. живонароджених дітей у США) [48,49], поширеність даної інфекції у новонароджених з лихоманкою тотожна поширеності бактеріального менінгіту [48]. Факторами ризику зараження вірусом є інвазивні методи моніторингу стану під час пологів [49], епілептичні напади, плеоцитоз у спинномозковій рідині, наявність ушкоджень [27]. Пологи шляхом кесаревого розтину захищають від зараження вірусом простого герпесу [49]. Основним методом діагностики є виявлення ДНК вірусу простого герпесу у спинномозковій рідині шляхом проведення полімеразної ланцюгової реакції [50]. Із метою зменшення вірогідності ускладнень проводиться терапія ацикловіром у високих дозах внутрішньовенно 60 мг/кг/добу, рівномірно розподілених на три введення [51].

Експрес-тест на вірусну інфекцію. Використання експрес-тестів для виявлення вірусу грипу та інших вірусів стає дедалі доступнішим. Діти, що мають позитивний результат тесту на виявлення вірусу грипу, сприйнятливі до розвитку важких бактеріальних ко-інфекцій [52,53], а діти з позитивним результатом експрес-тесту на респіраторно-синцитіальний вірус мають високий ризик розвитку інфекції сечових шляхів [3,54].

Під час попередніх досліджень з оцінки використання експрес-тестів на виявлення вірусу грипу під час епідемій було встановлено, що пацієнти з позитивним результатом не потребують інших, більш інвазивних, методів досліджень. При вивченні серії клінічних випадків 40% дітей віком молодше 36 місяців, які були доставлені до приймального відділення з лихоманкою у період епідемії грипу (100 випадків на 100 тис. населення), мали позитивний експрес-тест на грип [52]. Проте огляди Кокранівської бібліотеки підтверджують відсутність достатньої доказової бази для беззаперечної рекомендації використовувати експрес-тести для виявлення вірусів як частину алгоритму у процесі діагностичного пошуку причин лихоманки у дітей віком до 36 місяців [55].

«Children and Infants with Fever — Acute management»:

Бактеріологічне дослідження сечі має проводитися усім дітям <3 місяців з лихоманкою та усім дітям з інтоксикаційним синдромом. Незважаючи на труднощі у процесі збору сечі, вчасний забір сечі для дослідження дуже важливий. Матеріал, зібраний у контейнер, є неінформативним через високу забрудненість, тому в ургентних випадках рекомендується проводити катетеризацію сечового міхура для отримання більш точних результатів. За підозри на інфекцію сечовивідних шляхів результати бактеріологічного дослідження сечі мають бути отримані до призначення антибіотиків.

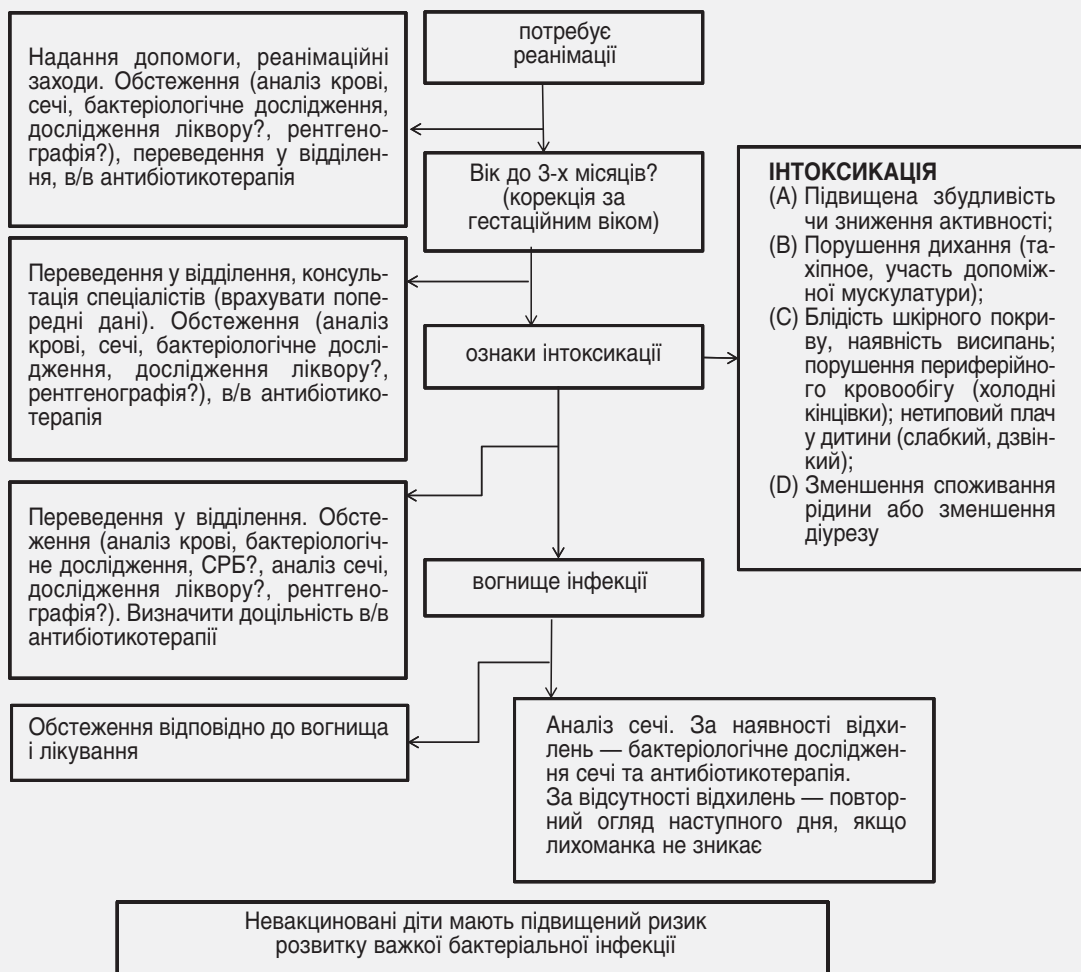
Дітям віком >3 місяців з підвищеною температурою тіла рекомендується проводити експрес-тест, а бактеріологічне дослідження таким дітям проводиться у випадку позитивного результату на лейкоцитарну естеразу чи нітрити.

Проте через труднощі забору зразків сечі у дітей молодшого віку, які ще не контролюють сечовипускання, а також через занепокоєння щодо можливих пошкоджень нирок, пов'язаних з інфекціями сечовивідних шляхів, багато лікарів практикують одночасне відправлення сечі для бактеріологічного дослідження, незалежно від результату загального аналізу сечі.

«Evaluation of Fever in Infants and Young Children»:

Потрібно додати, що у перші 3 місяці життя інфекція сечовивідних шляхів зустрічається частіше у хлопчиків, ніж у дівчаток, і більш часто — у необрізаних хлопчиків. Після трьох місяців життя інфекції сечовивідних шляхів зустрічаються частіше у дівчаток [32].

Алгоритм ведення дітей віком до 5 років з лихоманкою (>38°C) («Children and Infants with Fever — Acute management»)



— Аксилярний метод вимірювання температури тіла є методом вибору у дітей віком 0–5 років. — Вимірювання температури орально чи ректально не рекомендується застосовувати з міркувань безпеки. — Показники, виміряні за допомогою тимпанічного термометра, можуть бути неточними	— У випадку сумнівів звертайтеся по допомогу. Дитина без лихоманки повина бути виписана з відділення невідкладної допомоги без огляду головного спеціаліста, зокрема дитина, скерована лікарем первинної ланки, або дитина з хворобою та лихоманкою як симптомом. — При виписці батьки мають бути навчені виявляти та оцінювати інтоксикацію, розуміти, коли звертатися по допомогу. Необхідно дати їм пам'ятку та виписку. Якщо не впевнені — госпіталізуйте (переведіть) дитину.	— Будь-яке дослідження чи процедура проводиться лише у випадку значущості її результатів у вирішенні подальшої клінічної тактики. Використовуйте блок-схеми для визначення потреби у дослідженнях. За наявності сумнівів щодо стану дитини необхідна консультація з більш досвідченим спеціалістом (педіатром).
---	---	---

Лікування лихоманки

«Children and Infants with Fever — Acute management»:

Застосування антипіретичних препаратів не є обов'язковим, але може суттєво полегшити стан дитини з лихоманкою. Наявність лихоманки як такої не потребує використання антипіретиків. Відсутність лікування лихоманки може мати переваги для дитини.

Таблиця 3

Парацетамол	15 мг/кг на один прийом кожні 4 години, але не більше 4-х разів на добу [ref Paracetamol Use PD2009_009, 26 Feb 2009]
Ібупрофен	10 мг/кг на один прийом кожні 6 годин, але не більше 4-х разів на добу. Не рекомендується застосовувати дітям до 6 місяців.
Примітка робочої групи В Україні, зокрема згідно з наказами МОЗ №254 від 29.03.2013 та №873 від 20.11.2014, застосовується наступний режим дозування супозиторіїв ібупрофену. Супозиторії по 60 мг можна застосовувати дітям віком від 3 місяців з масою тіла щонайменше 6 кг, а суспензію — 5 кг. Максимальна разова доза не має перевищувати 10 мг/кг. Разова доза суспензії повинна становити 5–10 мг/кг маси тіла дитини. Інтервал дозування не повинен бути менше 6 годин. Максимальна загальна добова доза ібупрофену становить 20–30 мг/кг маси тіла дитини, розподілена на 3–4 разові дози. Тобто мінімальний вік для застосування ібупрофену становить 3 місяці за досягнення маси тіла 5 кг. А максимальна добова доза обмежена 30 мг/кг.	
А згідно з наказами МОЗ №919 від 01.09.2016 і №1299 від 01.12.2016, не рекомендується застосовувати парацетамол суспензію дітям віком до 2 місяців. Для дітей віком від 2 до 3 місяців: не приймати більше ніж 2 дози. Супозиторії призначені для дітей з масою тіла від 4 кг. Застосовуються з інтервалом між введеннями від 6 годин, залежно від маси тіла дитини з розрахунку 60 мг/кг/добу. Тобто мінімальний вік для застосування парацетамолу становить 1 місяць.	

Давати по черзі парацетамол та ібупрофен не рекомендується. Під час оцінювання важкості інфекції відповідь організму на жарознижувальні препарати не враховується.

Примітка робочої групи. Якщо протягом 2 годин після застосування альтернууючої схеми температура тіла дитини не знижується та у випадку занепокоєння батьків через лихоманку, дітям віком старше 1 року допустимо призначити 50% розчин метамізолу натрію у дозі 0,1–0,2 мл/10 кг внутрішньом'язово або внутрішньовенно (якщо забезпечено внутрішньовенний доступ) до 2 разів на добу не більше 2-х діб.

Використання спирту зовнішньо та інших фізичних методів охолодження не рекомендується, оскільки може бути контрпродуктивна дія. Достатньо зняти з дитини зайвий одяг.

Подальше спостереження

- Діти з лихоманкою, що були виписані додому після обстеження у приймальному відділенні, мають бути під наглядом наступного дня — для оцінки прогресування інфекції, відповіді на проведення лікування та результатів додаткових обстежень.
- У кожному закладі повинен бути розроблений механізм відслідковування стану дитини, і батькам потрібно надавати інформацію про подальші кроки у письмовому вигляді.
- Незважаючи на те, що стан дитини на момент огляду може бути задовільним, жодне дослідження не може виключити наростання симптомів інтоксикації та погіршення стану в майбутньому.

- Батьків потрібно заохочувати оглядати дитину на предмет ознак інтоксикації кожні 4–6 годин та звертатися по медичну допомогу у разі погіршення стану дитини.
- Взаєморозуміння батьків та лікаря, який проявляє емпатію, сприятиме більш безпечному перебігу хвороби та покращить емоційний стан схвилюваної родини. Необхідно надати батькам пам'ятку про особливості лихоманки у дітей.
- При виписці лікар відділення, де спостерігалася дитина, має надати документацію щодо заключного клінічного діагнозу та проведених досліджень для передачі сімейному лікарю чи педіатру.

Доказова база щодо надання допомоги при лихоманці

Рівні доказовості згідно з положеннями Національної Ради з питань охорони здоров'я населення Австралії

- | | |
|--------------|---|
| I | — систематичні огляди та метааналіз рандомізованих, контрольованих досліджень; |
| II | — окремі рандомізовані клінічні дослідження; |
| III-1 | — систематичні огляди добре спланованих контрольованих досліджень без рандомізації (когортні дослідження); |
| III-2 | — окремі когортні дослідження або докази, отримані не менше як в одному добре спланованому квазіекспериментальному дослідженні; |
| III-3 | — докази, отримані в добре спланованих неекспериментальних дослідженнях, таких як порівняльні, кореляційні дослідження, дослідження випадків; |
| IV | — докази у звітах експертних комітетів, авторитетних вчених та/або клінічний досвід авторитетних вчених. |

Первинний огляд та ведення

Що таке лихоманка?

- Лихоманка — це підвищення температури вище нормальної, із добовими коливаннями. Нормальна температура тіла змінюється протягом дня, але в цілому становить менше 37,5°C [Рівень III-2].
- Лихоманкою вважається температура >38°C при ректальному вимірюванні, що є двома стандартними відхиленнями вище для немовлят до 3-х місяців життя (Herzog and Coyne 1993). Хоча за деяких обставин нижча температура вважається нефізіологічною (Рівень IV).
- Діти можуть страждати на важку форму сепсису, при цьому їх температура буде нормальною або незначно підвищеною (Рівень IV).

Як необхідно вимірювати температуру тіла?

- Вимірювання ректальної температури є «золотим стандартом» [Рівень IV]. Існує велика кількість проблем (особливо у немовлят) при рутинному використанні даного методу та його неприйнятність.
- Інші методи вимірювання, наприклад аксіярна чи тимпанічна термометрія, менш точні і менш достовірні, ніж ректальна термометрія [Рівень 1: Duce 1996, Craig та співавт., 2000].
- Дослідження, що порівнювали аксіярну та ректальну термометрію, показали, що при використанні другого методу у немовлят температура була на 0,2°C вищою, ніж при використанні першого методу, а у дітей більш старшого віку різниця склала 0,9°C. [Craig та співавт., 2000, Рівень III-2]. Однак довірчі інтервали були широкими.
- Систематичні огляди, які порівнювали оральну і ректальну термометрію, не проводились. Існують проблемні питання, пов'язані з безпекою і прийнятністю даного методу.

Клінічні рекомендації

Рекомендація №1. Для рутинного використання у клініці рекомендується проводити аксіярну термометрію, але персонал має знати, що показник у даній ділянці на 1°C нижче, ніж при вимірюванні ректально. Не рекомендується проводити ректальну та оральну термометрію з міркувань недостатньої безпечності та проблем з прийнятністю даних методів. Ненадійним є вимірювання температури в тимпанічній ділянці.

Вік дитини

Чим молодша дитина з лихоманкою, тим більша вірогідність важкої бактеріальної інфекції. Для дітей з лихоманкою віком 0–4 тижні частота захворюваності становить 12–32% [Рівень III–2] (Neto, 2004; Baker, 1999; Kadish 2000), для дітей віком 1–3 місяці — дещо нижча, але все ще висока (15–21%), завдяки вакцинації від пневмокока (Neto, 2004; Baker, 1999; Kadish та співавт., 2000; Roberts та співавт., 1977; Caspe та співавт., 1983). Були розроблені різноманітні критерії (наприклад, за Рочестером) з метою вчасного виявлення дітей віком 1–3 місяці з низьким ступенем ризику, які можуть отримувати амбулаторне лікування (Dagan та співавт., 1985; Dagan та співавт., 1988).

Очікуваний показник невиявлених дітей із важкими бактеріальними інфекціями серед дітей з низьким ризиком варіює від 0,2% до 2% (Neto, 2004; Baraff та співавт., 1992; Klassen та спіавт., 1992).

Рекомендація №2. Усі новонароджені з лихоманкою мають бути повністю обстежені на наявність сепсису та отримувати антибіотики парентерально. Ведення немовлят віком 1–3 місяці у цілому не відрізняється від такого у більш старших дітей, але варто звернути увагу на амбулаторне ведення дітей, що не мають симптомів інтоксикації, результати їх клініко-лабораторного обстеження не викликають тривоги та їх стан буде гарантовано відстежуватися.

Оцінка стану

При вивченні різноманітних досліджень значення «ознаки інтоксикації» при виявленні бактеріальної інфекції варіює від 11% до 100% (Neto, 2000) [Рівень I]. Найдоцільніше використовувати Йєльську шкалу спостереження немовлят (McCarthy та співавт., 1992), параметрами якої є оцінка крику, реакції на батьків, збудження дитини, колір шкіри, ступінь гідратації та соціальна реакція. Завдяки дослідженням Мельбуерна (Hewson та співавт., 1990) було визначено основні предиктори важких бактеріальних інфекцій — годування, дихання, гідратація, активність, млявість та поєднання лихоманки з різкою білідією [Рівень II]. «Окулярна бактеріємія» (прихована) у старших дітей рідко виявляється при об'єктивному огляді, звідси пішла і сама назва. Наразі дана нозологія зустрічається все рідше завдяки імунізації від пневмокока (Kuppermann та співавт., 1998; Bulloch, 2000) [Рівень I].

Рекомендація №3. Кожна дитина із симптомами інтоксикації має бути доставлена у стаціонар, пройти всі обстеження, та, за більшості обставин, отримувати антибіотики парентерально.

Менінгококова хвороба

Інвазивні форми інфекцій, викликаних менінгококом групи B, продовжують бути частою причиною захворюваності і смертності дітей. На ранніх стадіях дане захворювання часто проявляє себе неспецифічно. Дослідження показують, що найчастіше першими проявами даного захворювання є біль у ногах, похолодання нижніх кінцівок, нетиповий колір шкіри (Thompson та співавт., 2006). Повторні обстеження дітей з лихоманкою досвідченими лікарями сприяють вчасному виявленню менінгококової інфекції (Theilen та співавт., 2008).

Хвороба Кавасакі

Дане захворювання є гострим системним васкулітом невідомої етіології, який часто уражає немовлят та маленьких дітей. Захворюванню притаманна самоліквідація клінічних проявів, але 25% уражених дітей, за відсутності лікування, мають ризик розвитку аневризм коронарних артерій. Діагноз встановлюється клінічно, але часто спостерігаються значні відхилення лабораторних показників. Вчасне встановлення діагнозу має значення у призначенні лікування, особливо щодо внутрішньовенного введення імуноглобуліну, що сприяє регресу симптомів та попереджає розвиток аневризм коронарних артерій (Newburger та співавт., 2004; Royle та співавт., 2005; Brogan та співавт., 2002; Oates-Whitehead, 2005).

Інфекції сечовивідних шляхів

Діти з інфекцією сечовивідних шляхів в анамнезі, які на момент огляду мають температуру більше 40°C та біль у надлобковій ділянці, найбільш вірогідно страждають на інфекцію сечовивідних шляхів. Підвищують вірогідність даної патології такі симптоми, як біль у животі або попереку, симптоми ураження нижніх відділів сечовидільної системи, та у хлопчиків — необрізана крайня плоть (Nader та співавт., 2007). Інфекції сечовивідних шляхів вважаються найчастішою причиною важких бактеріальних інфекцій у дітей з лихоманкою та відсутніми клінічними ознаками чіткого вогнища інфекції (Moyer, 2004). Для дітей з лихоманкою без ознак інтоксикації та без факторів ризику розвитку інфекції сечовивідних шляхів загальний аналіз сечі є хорошим скрінінговим обстеженням. Якщо не буде виявлено змін в аналізі, вірогідність інфекції сечовивідних шляхів мінімальна (Whiting, 2005; Gorelick, 1999; Huicho, 2002; Deville, 2004).

Рекомендація №4. Не варто виключати інфекції сечовивідних шляхів у дітей з лихоманкою та відсутністю чіткої локалізації вогнища інфекції. Хоча загальний аналіз сечі є досить рутинним дослідженням у таких дітей, перед призначенням антибіотиків має проводитися бактеріологічне дослідження сечі.

Антипіретичні засоби

Відповідь на антипіретики не допомагає у диференційній діагностиці бактеріальних та вірусних інфекцій (Togrey та співавт., 1985; Weisse та співавт., 1987; Yamamoto та співавт., 1987; Bonadio та спіавт., 1993) [Рівень III-2]. Ібупрофен має таку саму антипіретичну дію, що і парацетамол (Wilson та спіавт., 1991) [Рівень III-3]. Як ризики, так і переваги призначення парацетамолу можуть бути перебільшені батьками, які не завжди можуть відрізнити за поведінкою дитини, чи вона отримує парацетамол, чи плацебо (Kramer та співавт., 1991) [Рівень II].

Рекомендація №5. Відповідь організму на дію антипіретичних засобів не можна розцінювати як діагностичну ознаку при спробі розрізнити бактеріальну і вірусну інфекцію.

Примітка робочої групи

Для оцінки стану дитини робоча група пропонує користуватися рекомендаціями National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Великобританії.

«Feverish illness in children: assessment and initial management in children younger than 5 years.» NICE Clinical Guideline:

1. Медпрацівник насамперед повинен визначити наявність/відсутність загрозливих для життя станів (обструкція верхніх дихальних шляхів, відсутність дихання або порушення кровообігу, відсутність свідомості).
2. Для оцінки ризику наявності серйозної інфекції у дитини NICE рекомендує використовувати систему «світлофора» (оцінюючи дитину за цими критеріями, медпрацівник повинен обов'язково враховувати індивідуальні особливості кожної дитини).

Таблиця 4

Показник	Зелений — низький ризик	Жовтий — середній ризик	Червоний — невисокий ризик
Колір (шкіри, губ або язика)	звичайний колір	блідий (зі слів батьків або опікуна)	блідий / мармуровий / попелястий / синюшний
Рухова активність	• відповідає на подразники • активний / посміхається • не сонний або швидко прокидається • плач звичайної сили або відсутність плачу	• слабо реагує на подразники • не посміхається • прокидається тільки після тривалої стимуляції • рухова активність знижена	• не реагує на подразники • виглядає хворобливо (на погляд медпрацівника) • сонний або не прокидається у відповідь на стимуляцію • слабкий, пронизливий або тривалий плач
Симптоми дихальної недостатності		• роздування крил носа • тахіпное: • 50 дихальних рухів (ДР) на хвилину — у віці 6–12 місяців — >40 ДР/хв — у віці старше 12 місяців до 5 років — 30 ДР/хв — у віці від 5 до 11 років* — >25 ДР/хв — у віці від 11 до 18 років* • сатурація крові <95% • дрібнопухирчасті хрипи або крепітація під час аускультатії легень	• хрипляче дихання • тахіпное: ЧДР >60/хв • втягнення міжреберних проміжків
Кровообіг та оцінка дефіциту рідини	• тургор та еластичність шкіри достатні (шкірна складка відразу розправляється*) • слизові оболонки та очі зволожені	• тахікардія: • частота серцевих скорочень (ЧСС) > 160/хв — у віці <12 місяців — ЧСС>150/хв — у віці 12–24 місяців — ЧСС>140/хв — у віці від 2 до 5 років — ЧСС>120/хв — у віці від 6 до 11 років* — ЧСС>100/хв — у віці від 12 до 18 років* • час рекапіляризації ≥3 секунди • сухі слизові оболонки • відсутність апетиту (мала кількість годувань) — у дітей грудного віку • знижена кількість сечі: — новонароджені — <2–3 мл/кг/год — діти грудного віку — <2 мл/кг/год — від 1 року до 14 років — <1–2 мл/кг/год — від 14 до 18 років — <0,5–1 мл/кг/год**	• знижений тургор шкіри (шкірна складка розправляється повільно)
Інше	відсутність ознак чи симптомів жовтого чи червоного кольору	• вік 3–6 місяців, температура тіла вище 39°C • тривалість лихоманки більше 5 днів • озноб • набряк кінцівки або суглоба • відсутність активних рухів у кінцівці/щадне положення кінцівки	• вік <3 місяців, температура тіла ≥38°C • наявність висипу, що не блідне при натисканні • вип'ячування тім'ячка • ригідність потиличних м'язів • епілептичний статус • наявність вогнищевих неврологічних симптомів • парціальні судоми

* — примітки робочої групи; ** Hazinski, 1992.

3. Медпрацівник повинен виміряти і записати величину температури тіла дитини, ЧСС, ЧДР та час рекапіляризації.
4. Час рекапіляризації ≥ 3 с — це «жовтий» маркер серйозної хвороби.
5. Якщо ЧСС та час рекапіляризації виходять за межі референтних значень, за наявності необхідного приладу потрібно виміряти артеріальний тиск дитини.
6. У дітей старше 6-и місяців не рекомендується визначати важкість стану тільки за величиною температури тіла.
7. У дітей молодше 3-х місяців з температурою тіла 38°C або вище існує високий ризик серйозної хвороби.
8. Діти віком від 3 до 6 місяців з лихоманкою 39°C чи вище знаходяться щонайменше у групі середнього ризику.
9. Не потрібно використовувати тривалість лихоманки як прогностичну ознаку важкості чи серйозності захворювання. Однак діти з лихоманкою, яка триває довше 5 діб, повинні бути обстежені для виключення діагнозу хвороби Кавасакі.
10. Потрібно оцінити стан дитини на предмет дегідратації:
 - подовжений час рекапіляризації;
 - знижений тургор шкіри;
 - слабкий пульс;
 - холодні кінцівки;
 - патологічні типи дихання.

Таблиця 5

Таблиця симптомів, характерних для певних захворювань

Ймовірний діагноз	Симптоми та ознаки у поєднанні з лихоманкою
Менінгококова інфекція	Наявність висипу, що не блідне при натисканні, у поєднанні з однією або більше наступних ознак: — хворобливий вигляд дитини; — діаметр елементів висипу більше 2 мм (пурпура); — час рекапіляризації ≥ 3 секунд; — ригідність потиличних м'язів
Бактеріальний менінгіт	• ригідність потиличних м'язів • вип'ячування тім'ячка • порушена свідомість • судоми або епілептичний статус
Енцефаліт, викликаний вірусом простого герпесу	• вогнищеві неврологічні ознаки • парціальні судоми • порушена свідомість
Пневмонія	• тахіпное (референтні значення ЧДР у табл.1) • дрібнопухирчасті хрипи чи крепітація при аускультатії легень • роздування крил носа • втягнення міжреберних проміжків • ціаноз • сатурація крові $\leq 95\%$ (у дітей до 2-х років без наявності хрипів при аускультатії легень, але з тахіпноем і зі зниженою сатурацією крові, існує велика ймовірність бронхіоліту, який вимагає невідкладного проведення оксигенотерапії)*
Інфекція сечовивідних шляхів	• блювання • відсутність апетиту або відмова від годування • сонливість • дратівливість • біль у животі або напруженість м'язів передньої черевної стінки • часте сечопускання або дизурія
Септичний артрит	• набряк кінцівки або суглоба • обмеженість рухів у кінцівці • щадне положення кінцівки
Хвороба Кавасакі	Лихоманка, яка триває більше 5 діб та поєднується щонайменше із чотирма ознаками: — двобічна кон'юнктивальна ін'єкція без виділень; — зміни на слизових оболонках (яскраво-червона суха шкіра губ, набряклий, червоний («малиновий») язик;* — зміни шкіри кінцівок (набрякла, червона шкіра долоней та стоп)*; — поліморфний висип (переважно на шкірі тулуба та проміжини)*; — цервікальна лімфаденопатія

* — примітки робочої групи.

Ведення дітей із лихоманкою у віці молодше 36 місяців.

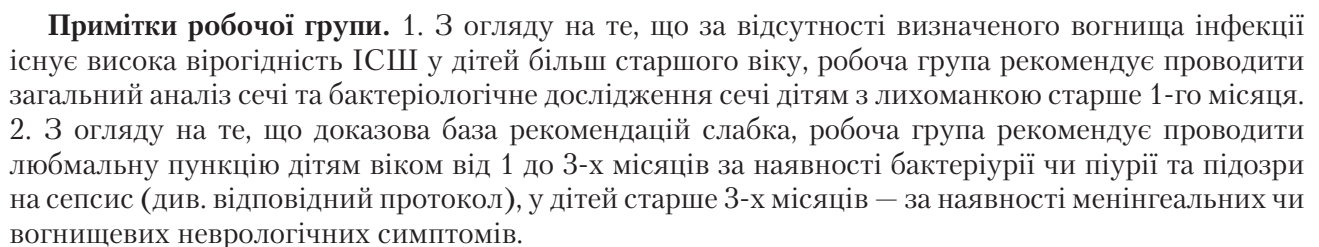


Таблица 6

Рекомендована емпірична антибіотикотерапія у дітей з лихоманкою віком до 3-х років (рекомендації Американської асоціації сімейної медицини)

Антибіотики, рекомендовані для емпіричного призначення за наявності лихоманки у дітей до 36 місяців	
Вік/виявлені симптоми	Лікування
<1 місяця	Ампіцилін* (100–200 мг/кг/добу в/м або в/в кожні 6 годин) + гентаміцин† (2,5 мг/кг в/м або в/в кожні 8 годин залежно від показників плазми крові) ⁵⁷
	Альтернативний варіант: ампіцилін* (100–200 мг/кг/добу в/м або в/в кожні 6 годин) + цефотаксим (Клафоран; 50 мг/кг в/в кожні 8 годин) ²⁷

Продовження таблиці 6

Антибіотики, рекомендовані для емпіричного призначення за наявності лихоманки у дітей до 36 місяців	
Вік/виявлені симптоми	Лікування
1–3 місяці/немає даних за менингіт	Цефтріаксон (Роцефін; 50 мг/кг/добу в/м або в/в кожні 12–24 години) ²⁷
1–3 місяці/симптоми менингіту	Цефтріаксон (100 мг/кг/добу в/м або в/в кожні 6 годин) ²⁷
1–3 місяці/вірогідний збудник — <i>Listeria</i> або <i>Enterococcus</i>	Додати ампіцилін* (100–200 мг/кг/добу в/м або в/в кожні 6 годин) до інших антибіотиків ³⁶
>3 місяців/підозра на пневмонію	Амоксицилін (80 мг/кг/добу кожні 8–12 годин)
	Альтернативний варіант: азитроміцин (Зітромакс; 10 мг/кг per os в першу добу, далі по 5 мг/кг щоденно наступні 4 дні) ²⁷

Примітки: * — доза для дітей старше 7 днів, чия вага більше 2 кг; † — доза для дітей старше 7 днів; ‡ — цефіксим непридатний до застосування у дітей до 6 місяців [27, 30, 36, 57]

Лікування лихоманки у дітей

«The Febrile Child: Diagnosis and Treatment»:

Батьки дитини з лихоманкою розцінюють її не як симптом, а як самостійне захворювання. Тому і батьки, і медперсонал (лікарі та медсестри) повинні проходити постійне навчання щодо ведення лихоманки у дітей. Мета консультування батьків — навчити їх спостерігати за дитиною, звертаючи особливу вагу на потенційні ознаки серйозного захворювання (частота дихальних рухів, колір шкіри, поведінка, рівень свідомості), а не перейматися лише тим, як знизити температуру тіла. У таких країнах, як Німеччина, Великобританія, США чи Італія, рутинне використання антипіретиків без виразних ознак серйозного захворювання не рекомендується [13, 14, 25, 26, е6].

На думку експертів, діти з лихоманкою почуватимуться краще навіть без атипіретиків за умови достатнього вживання рідини (50–80 мл/кг маси тіла орально) або внутрішньовенного введення сольового розчину або глюкози (близько 100 мл/кг у дітей грудного віку та 200 мл/кг маси тіла новонароджених). Додаткові втрати рідини від 10% до 15% очікуються на кожен 1°C підвищення температури (наприклад, потреба у рідині дитини з температурою тіла 40°C підвищується на 30%) (рівень IV) [27].

«Treatment of pediatric fever»:

Згідно з результатами метааналізу 10 рандомізованих контрольованих досліджень (n=1078) при порівнянні ібупрофену (від 5 до 10 мг/кг) та ацетамінофену (парацетамолу) у дозі від 10 до 15 мг/кг [1]:

- ібупрофен продемонстрував кращий ефект через 2, 4 і 6 годин після прийому препарату;
- в інтервалі 4–6 годин серед пацієнтів, що відмічали зниження температури тіла, тих, що приймали ібупрофен, було на 15% більше.

Рандомізоване контрольоване дослідження (n=156, вік від 6 місяців до 6 років) PITCH, у якому порівнювалась дія ібупрофену (10 мг/кг кожні 6–8 годин), ацетамінофену (у дозі 15 мг/кг кожні 4–6 годин) або їх комбінації [2] показало:

- тривалість стану без лихоманки в перші 4 години при застосуванні комбінації препаратів була довшою на 55,3 (p<0,001) хвилини, ніж при застосуванні ацетамінофену, але у порівнянні з ібупрофеном різниці не було;
- ібупрофен та комбінація препаратів ліквідували лихоманку швидше;
- комбінація ібупрофену та ацетамінофену знижувала тривалість лихоманки в перші 24 години (ацетамінофен — на 4,4 години довше (p<0,001), ібупрофен — на 2,5 години довше (p=0,008);
- передозування було зафіксоване у 33 (21%) дітей.

Автори рекомендують використовувати ібупрофен, тому що:

- він ефективніший, ніж ацетамінофен;
- комбінація ібупрофену та ацетамінофену не набагато ефективніша, ніж ібупрофен;
- при використанні комбінації препаратів є ризик передозування.

Питання, які викликають дискусію, при використанні антипіретиків:

- немає доказів того, що лихоманка сама по собі шкідлива (припускають, що лихоманка — це частина імунної відповіді) [3];

- антипіретики не запобігають появі фебрильних судом [4];
- немає доказів того, що лікування лихоманки при неважких інфекціях шкідливе;
- при лікування лихоманки мета — забезпечити комфорт дитини [5] (хоча немає досліджень, які б вивчали це питання).

Побічні ефекти ібупрофену порівняно з парацетамолом:

- бронхіальна астма — ризик незначний [6] (при використанні ацетамінофену — вищий [2]);
- синдром Рея — ризик не збільшується [7,8];
- побічні ефекти з боку ШКТ та нирок — немає доказів про підвищений ризик [9], але Союз педіатрів Канади не рекомендує ібупрофен у тому випадку, якщо дитина не вживає достатньо рідини [5];
- системні реакції — немає доказів щодо підвищення ризику [7].

«Feverish illness in children: assessment and initial management in children younger than 5 years» NICE Clinical Guideline:

Фізичні методи охолодження — обтирання водою, оцтом чи спиртом — не рекомендуються.

Дитину із лихоманкою не потрібно занадто одягати чи, навпаки, роздягати.

Не потрібно використовувати антипіретики з єдиною метою — знизити температуру тіла.

При використанні жарознижувальних препаратів потрібно:

- продовжувати їх призначення тільки у тому випадку, якщо дитина відчуває себе дискомфортно;
- призначати інший препарат у тому випадку, якщо дитина не стала почуватися краще;
- звертатися до альтернативної схеми у тому випадку, якщо загальний стан не покращується або дитина знову відчуває дискомфорт до того часу, як потрібно давати наступну дозу.

Медпрацівник повинен порадити батькам або особам, що піклуються про дитину, як правильно доглядати за нею вдома:

- давати дитині достатньо пити;
- розповісти про ознаки дегідратації (запале тім'ячко, суха слизова рота, сухі очні яблука, відсутність сліз і хворобливий вигляд);
- як слідкувати за станом дитини уночі.

Батьки чи опікуни повинні звернутися за повторною консультацією у таких випадках:

- у разі виникнення судом;
- у разі виникнення геморагічного висипу (який не блідне при натисненні на нього прозорим предметом);
- якщо батьки або опікуни не бачать покращення з моменту останнього візиту до лікаря;
- якщо батьки або опікуни більш стривожені, ніж при першому візиті;
- якщо лихоманка триває довше 5 днів;
- якщо батьки чи опікуни стривожені або схвильовані, що вони не можуть належним чином доглядати за дитиною.

«Treatment of pediatric fever»:

Доцільність лікування лихоманки у дітей є спірним питанням і повинна обговорюватися з батьками. Якщо лікар збирається рекомендувати лікування, він повинен знати, що ібупрофен має кращий ефект, ніж парацетамол, і не збільшує кількість побічних ефектів.

Надання батькам друкованих матеріалів про лихоманку може зменшити рівень тривоги у батьків і зменшити кількість візитів до лікаря [10]. Не дивлячись на те, що доказова база використання буклетів для батьків досить бідна [11], їх ефект можна помітити, якщо вони обговорюються з батьками при зверненні до лікаря [12]. Тому лікарям необхідно обговорювати з батьками рекомендації, які зазначені в пам'ятці.

Список літератури, що використана у наведених джерелах (їх фрагментах)

NSW Health Infants and Children — acute Management of Fever

What is fever?

1. Herzog LW, Coyne LJ. What is fever? Normal temperatures in infants less than three months old. Clin Pediatr 1993;32:142–6. How should temperatures be measured?
2. Duce SJ. A systematic review of the literature to determine optimal methods of temperature measurement in neonates, infants and children. Cochrane Library 1996, 1–124. DARE-978207.
3. Craig JV, Lancaster GA, Williamson PR, Smyth RL. Temperature measured at the axilla compared with rectum in children and young people: systematic review. BMJ 2000;320:1174–8.

Age of child

4. Neto G. Fever in the young infant. In: Moyer VA (ed), Evidence Based Pediatrics and Child Health, 2nd edn. London: BMJ Books, 2004:257–66.
5. Baker MD, Bell LM. Unpredictability of serious bacterial illness in febrile infants from birth to 1 month of age. Arch Pediatr Adolesc Med 1999; 153:508–11.
6. Kadish HA, Loveridge B, Tobey J, Bolte RG, Corneli HM. Applying outpatient protocols in febrile infants 1–28 days of age: can the threshold be lowered? Clin Pediatr (Phila) 2000;39:81–8.
7. Roberts KB, Borzy MS. Fever in the first eight weeks of life. Johns Hopkins Med J 1977;141:9–13. Caspe WB, Chamudes O, Louie B. The evaluation and treatment of the febrile infant. Pediatr Infect Dis J 1983;2:131–5.
8. Baraff LJ, Oslund SA, Schringer DL, Stephen ML. Probability of bacterial infection in febrile infants less than three months of age: a meta-analysis.
9. Pediatr Infect Dis J 1992;11:257–64. Klassen TP, Rowe PC. Selecting diagnostic tests to identify febrile infants less than 3 months of age as being at low risk for serious bacterial infection: a scientific overview. J Pediatr 1992;121:671–6.
10. Dagan R, Powell KR, Hall CB, Mengus MA. Identification of infants unlikely to have serious bacterial infection although hospitalized for suspected sepsis. J Pediatr 1985;107:855–60.
11. Dagan R, Sofer S, Philip M, Shachak E. Ambulatory care of febrile infants younger than two months classified as being at low risk for having serious bacterial infections. J Pediatr 1988;122:355–60.

Clinical assessment

12. McCarthy PL, Sharpe MR, Spiesel SZ et al. Observation scales to identify serious illness in young children. Pediatrics 1982;70:802–9.
13. Hewson PH, Humphries SM, Robertson DM, McNamara JM, Robinson MJ. Markers of serious illness in infants under 6 months old presenting to a children's hospital. Arch Dis Child 1990;65:750–6.

Meningococcal disease

14. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, Mayon-White R, Phillips C, Bailey L, Harnden A, Mant D. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. The Lancet 2006;367:397–403.
15. Theilen U, Wilson L, Wilson G, Beattie JO, Qureshi S, Simpson D. Management of invasive meningococcal disease in children and young people: summary of SIGN guidelines. BMJ 2008; 336:1367–70.

Kawasaki disease

15. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Pediatrics 2004;114:1708–33.
16. Royle J, Burgner D, Curtis N. The diagnosis and management of Kawasaki disease. J Pediatr Child Health 2005;41:87–93.
17. Brogan PA, Bose A, Burgner D et al. Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment, and proposals for future research. Arch Dis Child 2002;86:286–90.
18. Japanese Circulation Society Joint Research Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease. Pediatr Int 2005;47:711–32.
19. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. The Cochrane Database of Systemic Reviews 2003;(4):Art No CD004000.

Urinary tract infection

20. Nader Shaikh et al, Does This Child Have A Urinary Tract Infection? JAMA Dec 26 2007; Vol 298:24:2895–2904
21. Moyer VA, Craig J. Acute urinary tract infection. In: Moyer VA (ed), Evidence-Based Pediatrics and Child Health, 2nd edn. London: BMJ Books, 2004:429–36
23. Whiting P, Westwood M, Watt I, Cooper J, Kleijnen J. Rapid tests and urine sampling techniques for the diagnosis of urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. BMC Pediatr 2005;5:4.
24. Gorelick MH, Shaw KN. Screening tests for urinary tract infection: a meta-analysis. Pediatrics 1999; 104:e54.
25. Huicho L, Campos-Sanchez M, Alamo C. Meta-analysis of urine screening tests for determining the risk of urinary tract infection in children. Pediatr Infect Dis J 2002;21:1–11.
26. Deville W LJM, Yzermans J C, Van Duijn NP, Bezemer PD, van der Windt D, Bouter L. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. BMC Urology 2004; 4:1–14

Antipyretics

27. Torrey S, Heinritg F, Fleisher G. Temperature response to antipyretic therapy in children. Relationship to occult bacteremia. Am J Emerg Med 1985;3:190–6.
28. Weisse M, Miller G, Brien J. Fever response to acetaminophen in viral vs bacterial infections. Ped Inf Dis J 1987;6: 1091–5.
29. Yamamoto L, Widger H, Flinger D. Relationship of bacteremia to antipyretic therapy in febrile children. Ped Emerg Care 1987;3: 223–7.
30. Bonadio W, Bellomo T, Brady W, Smith D. Correlating changes in body temperature with infectious outcome in febrile children who receive acetaminophen. Clin Pediatr 1993;32: 343–6.
31. Wilson JT, Brown D, Kearns GL, et al. Single-dose, placebo-controlled comparative study of ibuprofen and acetaminophen antipyresis in children. J Pediatr 1991;119:803–11.
32. Kramer MS, Naimark LE, Roberts-Brauer R, McDougall A, Leduc DG. Risks and benefits of paracetamol antipyresis in young children with fever of presumed viral origin. Lancet 1991;337:591–4. NSW Health. PD 2009_009. Paracetamol Use. February 2009.

New References

33. Craig JC, Williams GJ, Jones M, Codarini M, Macaskill P, Hayden A, Irwig L, Fitzgerald D, Isaacs D, McCaskill M. The accuracy of clinical symptoms and signs for diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15 781 febrile illnesses. *BMJ* 2010; 340:c1594.
34. Mackowiak, PA. Concepts of fever. *Archives of Internal Medicine* 1998; 158(17): 1870–1881.

Evaluation of Fever in Infants and Young Children

1. Jhaveri R, Byington CL, Klein JO, Shapiro ED. Management of the non-toxic-appearing acutely febrile child: a 21st century approach. *J Pediatr*. 2011;159(2):181–185.
2. Chancey RJ, Jhaveri R. Fever without localizing signs in children: a review in the post-Hib and postpneumococcal era. *Minerva Pediatr*. 2009;61(5):489–501.
3. Vega R. Rapid viral testing in the evaluation of the febrile infant and child. *Curr Opin Pediatr*. 2005;17(3):363–367.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b invasive disease among infants and children—United States, 1998–2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51(11):234–237.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction—eight states, 1998–2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57(6):144–148.
6. Stoll ML, Rubin LG. Incidence of occult bacteremia among highly febrile young children in the era of the pneumococcal conjugate vaccine: a study from a Children's Hospital Emergency Department and Urgent Care Center. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(7):671–675.
7. Bilavsky E, Ashkenazi-Hoffnung L, Yarden-Bilavsky H, Amir J, Livni G. A search for the 'Holy Grail' in the evaluation of febrile neonates aged 28 days or less: a prospective study. *Scand J Infect Dis*. 2011;43(4):264–268.
8. Bressan S, Andreola B, Cattelan F, Zangardi T, Perilongo G, Da Dalt L. Predicting severe bacterial infections in well-appearing febrile neonates: laboratory markers accuracy and duration of fever. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(3):227–232.
9. Watt K, Waddle E, Jhaveri R. Changing epidemiology of serious bacterial infections in febrile infants without localizing signs. *PLoS One*. 2010;5(8):e12448.
10. Wolff M, Bachur R. Serious bacterial infection in recently immunized young febrile infants. *Acad Emerg Med*. 2009;16(12):1284–1289.
11. Bilavsky E, Yarden-Bilavsky H, Ashkenazi S, Amir J. C-reactive protein as a marker of serious bacterial infections in hospitalized febrile infants. *Acta Paediatr*. 2009;98(11):1776–1780.
12. Rudinsky SL, Carstairs KL, Reardon JM, Simon LV, Riffenburgh RH, Tanen DA. Serious bacterial infections in febrile infants in the post-pneumococcal conjugate vaccine era. *Acad Emerg Med*. 2009;16(7):585–590.
13. Copp HL, Halpern MS, Maldonado Y, Shortliffe LD. Trends in hospitalization for pediatric pyelonephritis: a population based study of California from 1985 to 2006. *J Urol*. 2011;186(3):1028–1034.
14. Byington CL, Rittichier KK, Bassett KE, et al. Serious bacterial infections in febrile infants younger than 90 days of age: the importance of ampicillin-resistant pathogens. *Pediatrics*. 2003;111(5 pt 1):964–968.
15. Craig JV, Lancaster GA, Taylor S, Williamson PR, Smyth RL. Infrared ear thermometry compared with rectal thermometry in children: a systematic review. *Lancet*. 2002;360(9333):603–609.
16. Craig JV, Lancaster GA, Williamson PR, Smyth RL. Temperature measured at the axilla compared with rectum in children and young people: systematic review. *BMJ*. 2000;320(7243):1174–1178.
17. Dodd SR, Lancaster GA, Craig JV, Smyth RL, Williamson PR. In a systematic review, infrared ear thermometry for fever diagnosis in children finds poor sensitivity. *J Clin Epidemiol*. 2006;59(4):354–357.
18. Al-Mukhaizeem F, Allen U, Komar L, et al. Comparison of temporal artery, rectal and esophageal core temperatures in children: results of a pilot study. *Paediatr Child Health*. 2004;9(7):461–465.
19. Brown L, Shaw T, Moynihan JA, Denmark TK, Mody A, Wittlake WA. Investigation of afebrile neonates with a history of fever. *CJEM*. 2004;6(5):343–348.
20. Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, et al. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. Agency for Health Care Policy and Research [published correction appears in *Ann Emerg Med*. 1993;22(9):1490]. *Ann Emerg Med*. 1993;22(7):1198–1210.
21. Baker MD, Bell LM, Avner JR. Outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. *N Engl J Med*. 1993;329(20):1437–1441.
22. Bilavsky E, Yarden-Bilavsky H, Amir J, Ashkenazi S. Should complete blood count be part of the evaluation of febrile infants aged =2 months- *Acta Paediatr*. 2010;99(9):1380–1384.
23. Dagan R, Sofer S, Phillip M, Shachak E. Ambulatory care of febrile infants younger than 2 months of age classified as being at low risk for having serious bacterial infections. *J Pediatr*. 1988;112(3):355–360.
24. Bang A, Chaturvedi P. Yale Observation Scale for prediction of bacteremia in febrile children. *Indian J Pediatr*. 2009;76(6):599–604.
25. Dagan R, Powell KR, Hall CB, Menegus MA. Identification of infants unlikely to have serious bacterial infection although hospitalized for suspected sepsis. *J Pediatr*. 1985;107(6):855–860.
26. Huppler AR, Eickhoff JC, Wald ER. Performance of low-risk criteria in the evaluation of young infants with fever: review of the literature. *Pediatrics*. 2010;125(2):228–233.
27. Ishimine P. Fever without source in children 0 to 36 months of age. *Pediatr Clin North Am*. 2006;53(2):167–194.
28. Tighe M, Roe MF. Does a teething child need serious illness excluding — *Arch Dis Child*. 2007;92(3):266–268.
29. Van den Bruel A, Haj-Hassan T, Thompson M, Buntinx F, Mant D; European Research Network on Recognising Serious Infection Investigators. Diagnostic value of clinical features at presentation to identify serious infection in children in developed countries: a systematic review. *Lancet*. 2010;375(9717):834–845.
30. Finnell SM, Carroll AE, Downs SM; Subcommittee on Urinary Tract Infection. Technical report-diagnosis and management of an initial UTI in febrile infants and young children. *Pediatrics*. 2011;128(3):e749–e770.
31. Gorelick MH, Shaw KN. Screening tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 1999;104(5):e54.
32. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(4):302–308.
33. Melendez E, Harper MB. Risk of serious bacterial infection in isolated and unsuspected neutropenia. *Acad Emerg Med*. 2010;17(2):163–167.

34. Van den Bruel A, Thompson MJ, Haj-Hassan T, et al. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. *BMJ*. 2011;342:d3082.
35. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence-based care guideline for fever of uncertain source in infants 60 days of age or less. October 27, 2010. <http://www.cincinnatichildrens.org/svc/alpha/h/health-policy/ev-based/default.htm>. Accessed May 30, 2012.
36. Ishimine P. The evolving approach to the young child who has fever and no obvious source. *Emerg Med Clin North Am*. 2007;25(4):1087–1115vii.
37. Banks JB, Sullo EJ, Carter L. Clinical inquiries. What is the best way to evaluate and manage diarrhea in the febrile infant? *J Fam Pract*. 2004;53(12):996–999.
38. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, Da Dalt L. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(8):672–677.
39. Thayyil S, Shenoy M, Hamaluba M, Gupta A, Frater J, Verber IG. Is procalcitonin useful in early diagnosis of serious bacterial infections in children? *Acta Paediatr*. 2005;94(2):155–158.
40. Olaciregui I, Hernandez U, Munoz JA, Emparanza JI, Landa JJ. Markers that predict serious bacterial infection in infants under 3 months of age presenting with fever of unknown origin. *Arch Dis Child*. 2009;94(7):501–505.
41. Manzano S, Bailey B, Girodias JB, Galetto-Lacour A, Cousineau J, Delvin E. 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(6):647–653.
42. Mintegi S, Benito J, Astobiza E, Capape S, Gomez B, Eguireun A. Well appearing young infants with fever without known source in the emergency department: are lumbar punctures always necessary? *Eur J Emerg Med*. 2010;17(3):167–169.
43. Baraff LJ. Management of infants and young children with fever without source. *Pediatr Ann*. 2008;37(10):673–679.
44. Bonsu BK, Harper MB. A low peripheral blood white blood cell count in infants younger than 90 days increases the odds of acute bacterial meningitis relative to bacteremia. *Acad Emerg Med*. 2004;11(12):1297–1301.
45. Bonsu BK, Chb M, Harper MB. Identifying febrile young infants with bacteremia: is the peripheral white blood cell count an accurate screen? *Ann Emerg Med*. 2003;42(2):216–225.
46. 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.
47. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. Fever without source-child <http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/AppCriteria/Diagnostic/FeverWithoutSourceChild.pdf>. Accessed October 12, 2012.
48. Hui C, Neto G, Tsertsvadze A, et al. Diagnosis and management of febrile infants (0–3 months). Evidence report/technology assessments, no. 205. Rockville, Md.: Agency for Healthcare Research and Quality; 2012.
49. Brown ZA, Wald A, Morrow RA, Selke S, Zeh J, Corey L. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA*. 2003;289(2):203–209.
50. James SH, Kimberlin DW, Whitley RJ. Antiviral therapy for herpesvirus central nervous system infections: neonatal herpes simplex virus infection, herpes simplex encephalitis, and congenital cytomegalovirus infection. *Antiviral Res*. 2009;83(3):207–213.
51. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, et al.; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics*. 2001;108(2):230–238.
52. Benito-Fernandez J, Vazquez-Ronco MA, Morteruel-Aizkuren E, Mintegui-Raso S, Sanchez-Etxaniz J, Fernandez-Landaluce A. Impact of rapid viral testing for influenza A and B viruses on management of febrile infants without signs of focal infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(12):1153–1157.
53. Krief WI, Levine DA, Platt SL, et al.; Multicenter RSV-SBI Study Group of the Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Influenza virus infection and the risk of serious bacterial infections in young febrile infants. *Pediatrics*. 2009;124(1):30–39.
54. Levine DA, Platt SL, Dayan PS, et al.; Multicenter RSV-SBI Study Group of the Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 2004;113(6):1728–1734.
55. Doan Q, Enarson P, Kissoon N, Klassen TP, Johnson DW. Rapid viral diagnosis for acute febrile respiratory illness in children in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(4):CD006452.
56. Mintegi S, Garcia-Garcia JJ, Benito J, et al. Rapid influenza test in young febrile infants for the identification of low-risk patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(11):1026–1028.
57. Ashkenazi-Hoffnung L, Livni G, Amir J, Bilavsky E. Serious bacterial infections in hospitalized febrile infants aged 90 days or younger: the traditional combination of ampicillin and gentamicin is still appropriate. *Scand J Infect Dis*. 2011;43(6–7):489–494.

Temperature measurement in paediatrics

1. Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM. A critical appraisal of 98.6 degrees F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. *JAMA* 1992;268:1578–80.
2. Herzog LW, Coyne LJ. What is fever? Normal temperature in infants less than 3 months old. *Clin Pediatr* 1993;32:142–6.
3. Teach SJ, Fleisher GR. Duration of fever and its relationship to bacteremia in febrile outpatients three to 36 months old. The Occult Bacteremia Study Group. *Pediatr Emerg Care* 1997;13:317–9.
4. Grossman M. Management of the febrile patient. *Pediatr Infect Dis*. 1986;5:730–4.
5. McCarthy PL. The Evaluation and Management of Febrile Children. New York : Appleton-Century-Crofts, 1988.
6. Soman M. Diagnostic workup of febrile children under 24 months of age: A clinical review. *West J Med* 1982;137:1–12.
7. Baskin MN . The prevalence of serious bacterial infections by age in febrile infants during the first 3 months of life. *Pediatr Ann* 1993;22:462–6.
8. Brik R, Hamissah R, Shehada N, et al. Evaluation of febrile infants under 3 months of age: Is routine lumbar puncture warranted? *Isr J Med Sci* 1997;33:93–7.
9. Kleiman MB . The complaint of persistent fever. Recognition and management of pseudo fever of unknown origin. *Pediatr Clin North Am* 1982;29:201–8.
10. McClung HJ. Prolonged fever of unknown origin in children. *Am J Dis Child* 1972;124:544–50.
11. Pizzo PA, Lovejoy FH, Smith DH. Prolonged fever in Children: Review of 100 Cases. *Pediatrics* 1975;55:468–73.
12. Lieu TA, Baskin MN, Schwartz JS, Fleisher GR. Clinical and cost effectiveness of outpatient strategies for management of febrile infants. *Pediatrics* 1992;89:1135–44.

13. McCarthy PL. Fever. *Pediatr Rev* 1998;19:401–7.
14. Brown PJ, Christmas BF, Ford RP. Taking an infant's temperature: Axillary or rectal thermometer? *N Z Med J* 1992;105:309–11.
15. Romano MJ, Fortenberry JD, Autrey E, et al. Infrared tympanic thermometry in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 1993;21:1181–5.
16. Chamberlain JM, Terndrup TE, Alexander DT, et al. Determination of normal ear temperature with an infrared emission detection thermometer. *Ann Emerg Med* 1995;25:15–20.
17. Robinson JL, Seal RF, Spady DW, Joffres MR. Comparison of esophageal, rectal, axillary, bladder, tympanic, and pulmonary artery temperatures in children. *J Pediatr* 1998;133:553–6.
18. Erickson RS, Woo TM. Accuracy of infrared thermometry and traditional temperature methods in young children. *Heart Lung* 1994;23:181–95.
19. Blainey CG. Site selection in taking body temperature. *Am J Nurs* 1974;74:1859–61. *Am J Nurs* 1974;74:1859–61.
20. Kenney RD, Fortenberry JD, Surratt SS, Ribbeck BM, Thomas WJ. Evaluation of an infrared tympanic membrane thermometer in pediatric patients. *Pediatrics* 1990;85:854–8.
21. Jaffe DM. What's hot and what's not: The gold standard for thermometry in emergency medicine. *Ann Emerg Med* 1995;25:97–9.
22. Kresch MJ. Axillary temperature as a screening test for fever in children. *J Paediatr* 1984;104:596–9.
23. Morley C, Hewson P, Thornton A, Cole T. Axillary and rectal temperature measurements in infants. *Arch Dis Child* 1992;67(1):122–5.
24. Press S, Quinn B. The pacifier thermometer: Comparison of supralingual with rectal temperatures in infants and young children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:551–4.
25. Benzinger M, Benzinger T. Tympanic clinical temperature. In: Thomas HP, Murray TP, Shepard RL, eds. *Fifth Symposium on Temperature*. Washington : American Institute of Physics, Instrument Society of America, National Bureau of Standards 1972:2089–2102.
26. Terndrup T, Crofton D, Mortelliti A, Kelley R, Rajk J. Estimation of contact tympanic membrane temperature with a noncontact infrared thermometer. *Ann Emerg Med* 1997;30:171–5.
27. Childs C, Harrison R, Hodgkinson C. Tympanic membrane temperature as a measure of core temperature. *Arch Dis Child* 1999;80:262–6.
28. Smith J. Are electronic thermometry techniques suitable alternatives to traditional mercury in glass thermometry techniques in the paediatric setting? *Journal of Advanced Nursing* 1998;28(5):1030–9.
29. Romanovsky A, Quint P, Benikova Y, Kiesow L. A difference of 5 degrees C between ear and rectal temperatures in a febrile patient. *Am J Emerg Med* 1998;125:83–5.
30. Petersen-Smith A, Barber N, Coody D, West M, Yetman R. Comparison of aural infrared with traditional rectal temperatures in children from birth to age three years. *J Pediatr* 1994;125:83–5.
31. Petersen M, Hauge H. Can training improve the results with infrared tympanic thermometers? *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:1066–70.
32. Modell J, Katholi C, Kumaramangalam S, Hudson E, Graham D. Unreliability of the infrared tympanic thermometer in clinical practice: a comparative study with oral mercury and oral electronic thermometers. *South Med J* 1998;91:649–54.
33. Silverman B, Daley W, Rubin J. The use of infrared ear thermometers in pediatric and family practice offices. *Public Health Rep* 1998;113:268–7.
34. Benzinger M. Tympanic thermometry in surgery and anaesthesia. *JAMA* 1969;209:1207–11.
35. Craig J, Lancaster G, Taylor S, Williamson P, Smyth R. Infrared ear thermometry compared with rectal thermometry in children: a systematic review. *The Lancet* 2002;360(9333):603.
36. Greenes D, Fleisher G. Accuracy of a Noninvasive Temporal Artery Thermometer for Use in Infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:376.
37. Schuh S, Komar L, Stephens D, Chu L, Read S, Allen U. Comparison of the temporal artery and rectal thermometry in children in the emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2004;20(11):736–41.
38. Siberry GK, Diener-West M, Schappell E, Karon RA. Comparison of temple temperatures with rectal temperatures in children under two years of age. *Clin Pediatr (Phila)* 2002; 41(6):405–14.
39. Hoffman RJ, Etwaru K, Dreisinger N, Khokhar A, Husk G. Comparison of temporal artery thermometry and rectal thermometry in febrile pediatric emergency department patients. *Pediatr Emerg Care* 2013;29(3):301–4.
40. Teller J, Ragazzi M, Simonetti GD, Lava SA. Accuracy of tympanic and forehead thermometers in private paediatric practice. *Acta Paediatr* 2014;103(2):e80–3.
41. Callanan D. Detecting fever in young infants: reliability of perceived, pacifier, and temporal artery temperatures in infants younger than 3 months of age. *Pediatr Emerg Care* 2003;19(4):240–3.
42. Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2003;169:207–8.
43. Takayama,JI, TengW, Uyemoto J, Newman TB, Pantell RH. Body temperature of newborns: What is normal? *Clin Pediatr (Phila)* 2000;39(9):503–10.
44. Reynolds M, Bonham L, Gueck M, et al. Are temporal artery temperatures accurate enough to replace rectal temperature measurement in pediatric ED patients? *J Emerg Nurs* 2014;40(1):46–50.

The Febrile Child: Diagnosis and Treatment

1. Fink W, Haidinger G. Die Häufigkeit von Gesundheitsstörungen in 10 Jahren Allgemeinpraxis. *Z Allg Med*. 2007;102–108.
2. Enarson MC, Ali S, Vandermeer B, Wright RB, Klassen TP, Spiers JA. Beliefs and expectations of Canadian parents who bring febrile children for medical care. *Pediatrics*. 2012;130:e905–e912. [PubMed]
3. Ward M. Pathophysiology and management of fever in infants and children. www.uptodate.com. 2013 Last accessed 8 September 2013.
4. Nakamura K. Central circuitries for body temperature regulation and fever. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011;301:1207–1228. [PubMed]
5. El-Radhi AS. *Clinical Manual of Fever in Children*. Heidelberg: Springer; 2009. Measurement of body temperature; pp. 63–79.
6. El-Radhi AS. *Clinical manual of fever in children*. Heidelberg: Springer; 2009. Is fever beneficial? pp. 211–222.
7. Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM. A critical appraisal of 98.6 degrees F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. *JAMA*. 1992;268:1578–1580. [PubMed]
8. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Oxford: Saunders*; 2011. *Nelson Textbook of Pediatrics* 19th edition.
9. Roos R, Bartmann P, Franz A, Knuf M, Handrick W. *DGPI Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*. Stuttgart: Thieme; 2009. Neonatale bakterielle Infektionen (5th completely revised edition) pp. 684–694.

10. El-Radhi AS, Carroll J, Klein N. 1st edition. Berlin, Heidelberg: Springer; 2009. Clinical manual of fever in children.
11. Kallinich T. Fieber unklarer Genese. AWMF-Leitlinie der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-053l_S1_Fieber_unklarer_Ursache_2013-01.pdf 2013. Last accessed 8 September 2013.
12. Dodd SR, Lancaster GA, Craig JV, Smyth RL, Williamson PR. In a systematic review, infrared ear thermometry for fever diagnosis in children finds poor sensitivity. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2006;59:354–357. [PubMed]
13. Richardson M, Lakhanpaul M. Guideline Development Group, the Technical Team: Assessment and initial management of feverish illness in children younger than 5 years: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2007;334:1163–1164. [PMC free article] [PubMed]
14. Chiappini E, Venturini E, Principi N, et al. Update of the 2009 Italian Pediatric Society Guidelines about management of fever in children. *Clin Ther*. 2012;34:1648–1653e3. [PubMed]
15. van den Bruel A, Haj-Hassan T, Thompson M, Buntinx F, Mount D. European Research Network on Recognising Serious Infection i: Diagnostic value of clinical features at presentation to identify serious infection in children in developed countries: a systematic review. *Lancet*. 2010;375:834–845. [PubMed]
16. Huppertz H. Fieber ohne Fokus [Fever without focus] *Monatsschr Kinderheilkd*. 2013;161:204–210.
17. Volante E, Moretti S, Pisani F, Bevilacqua G. Early diagnosis of bacterial infection in the neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004;16:13–16. [PubMed]
18. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:426–435. [PubMed]
19. Pammi M, Flores A, Loeffel M, Versalovic J. Molecular assays in the diagnosis of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2011;128:e973–e985. [PubMed]
20. Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, et al. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005–2008. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011;30:937–941. [PMC free article] [PubMed]
21. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics*. 2011;127:817–826. [PMC free article] [PubMed]
22. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2008;27:302–308. [PubMed]
23. Smitherman HF, Marias CG. Evaluation and management of fever in the neonate and young infant (less than three months of age) www.uptodate.com. 2013 Last accessed 8 September 2013.
24. Chow A, Robinson JL. Fever of unknown origin in children: a systematic review. *World J Pediatr*. 2011;7:5–10. [PubMed]
25. Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics*. 2011;127:580–587. [PubMed]
26. Lava SA, Simonetti GD, Ramelli GP, Tschumi S, Bianchetti MG. Symptomatic management of fever by Swiss board-certified pediatricians: results from a cross-sectional, web-based survey. *Clin Ther*. 2012;34:250–256. [PubMed]
27. Kowalik FZ, Zepp F. Das fiebernde Kind. Grundlagen der Behandlung. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2013;161:196–203.
28. El-Radhi AS. Clinical manual of fever in children. Heidelberg: Springer; 2009. Management of fever; pp. 223–250.
29. Lavonas EJ, Reynolds KM, Dart RC. Therapeutic acetaminophen is not associated with liver injury in children: a systematic review. *Pediatrics*. 2010;126:e1430–e1444. [PubMed]
30. Etminan M, Sadatsafavi M, Jafari S, Doyle-Waters M, Aminzadeh K, Fitzgerald JM. Acetaminophen use and the risk of asthma in children and adults: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2009;136:1316–1323. [PubMed]
31. Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother*. 2010;44:489–506. [PubMed]
32. Berezin SH, Bostwick HE, Halata MS, Feerick J, Newman LJ, Medow MS. Gastrointestinal bleeding in children following ingestion of low-dose ibuprofen. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2007;44:506–508. [PubMed]
33. Misurac JM, Knoderer CA, Leiser JD, Nailescu C, Wilson AC, Andreoli SP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are an important cause of acute kidney injury in children. *J Pediatr*. 2013;162:1153–1159. [PubMed]
34. van den Bruel A, Thompson MJ, Haj-Hassan T, et al. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. *BMJ*. 2011;342 [PubMed]
35. Thompson M, van den Bruel A, Verbakel J, et al. Systematic review and validation of prediction rules for identifying children with serious infections in emergency departments and urgent-access primary care. *Health Technology Assessment*. 2012;16:1–100. [PMC free article] [PubMed]
- e1. Poirier MP, Collins EP, McGuire E. Fever phobia: a survey of caregivers of children seen in a pediatric emergency department. *Clinical Pediatrics*. 2010;49:530–534. [PubMed]
- e2. Reckert T. Beratung zum Umgang mit Fieber und Abbau der Fieberangst. *Zeitschrift Kinder- und Jugendarzt*. 2011/2012:695–697. 12/11 + 1/12.
- e3. Craig JV, Lancaster GA, Taylor S, Williamson PR, Smyth RL. Infrared ear thermometry compared with rectal thermometry in children: a systematic review. *Lancet*. 2002;360:603–609. [PubMed]
- e4. Craig JV, Lancaster GA, Williamson PR, Smyth RL. Temperature measured at the axilla compared with rectum in children and young people: systematic review. *BMJ*. 2000;320:1174–1178. [PMC free article] [PubMed]
- e5. Duce SJ. A systematic review of the literature to determine optimal methods of temperature measurement in neonates, infants and children. *DARE Review*. 1994;4:1–124.
- e6. Chiappini E, Principi N, Longhi R, et al. Management of fever in children: summary of the Italian Pediatric Society guidelines. *Clinical therapeutics*. 2009;31:1826–1843. [PubMed]
- e7. Trautner BW, Caviness AC, Gerlach GR, Demmler G, Macias CG. Prospective evaluation of the risk of serious bacterial infection in children who present to the emergency department with hyperpyrexia (temperature of 106 degrees F or higher) *Pediatrics*. 2006;118:34–40. [PMC free article] [PubMed]
- e8. Gomez B, Bressan S, Mintegi S, et al. Diagnostic value of procalcitonin in well-appearing young febrile infants. *Pediatrics*. 2012;130:815–822. [PubMed]
- e9. Krishna NK, Cunliffe KM. Role of molecular diagnostics in the management of infectious disease emergencies. *The Medical Clinics of North America*. 2012;96:1067–1078. [PubMed]
- e10. Manzano S, Bailey B, Girodias JB, Galetto-Lacour A, Cousineau J, Delvin E. Impact of procalcitonin on the management of children aged 1 to 36 months presenting with fever without source: a randomized controlled trial. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2010;28:647–653. [PubMed]

- e11. Lehmann LE, Herpichboehm B, Kost GJ, Kollef MH, Stuber F. Cost and mortality prediction using polymerase chain reaction pathogen detection in sepsis: evidence from three observational trials. *Critical Care*. 2010;14 [PMC free article] [PubMed]
- e12. Baker MD, Bell LM. Unpredictability of serious bacterial illness in febrile infants from birth to 1 month of age. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 1999;153:508–511. [PubMed]
- e13. Kadish HA, Loveridge B, Tobey J, Bolte RG, Corneli HM. Applying outpatient protocols in febrile infants 1–28 days of age: can the threshold be lowered? *Clinical Pediatrics*. 2000;39:81–88. [PubMed]
- e14. Bachur RG, Harper MB. Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age. *Pediatrics*. 2001;108:311–316. [PubMed]
- e15. Bressan S, Berlese P, Mion T, Masiero S, Cavallaro A, Da Dalt L. Bacteremia in feverish children presenting to the emergency department: a retrospective study and literature review. *Acta Paediatrica*. 2012;101:271–277. [PubMed]
- e16. Kalies H, Verstraeten T, Grote V, et al. Four and one-half-year follow-up of the effectiveness of diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis/Haemophilus influenzae type b and diphtheria-tetanus toxoids-inactivated poliovirus/H influenzae type b combination vaccines in Germany. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2004;23:944–950. [PubMed]
- e17. van der Linden M, Weiss S, Falkenhorst G, Siedler A, Imohl M, von Kries R. Four years of universal pneumococcal conjugate infant vaccination in Germany: impact on incidence of invasive pneumococcal disease and serotype distribution in children. *Vaccine*. 2012;30:5880–5885. [PubMed]
- e18. Pasic S, Minic A, Djuric P, et al. Fever of unknown origin in 185 paediatric patients: a single-centre experience. *Acta Paediatrica*. 2006;95:463–466. [PubMed]
- e19. Goldman RD, Ko K, Linett LJ, Scolnik D. Antipyretic efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2004;38:146–150. [PubMed]
- e20. Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2004;158:521–526. [PubMed]
- e21. Autret-Leca E, Gibb IA, Goulder MA. Ibuprofen versus paracetamol in pediatric fever: objective and subjective findings from a randomized, blinded study. *Current Medical Research and Opinion*. 2007;23:2205–2211. [PubMed]
- e22. Southey ER, Soares-Weiser K, Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Current Medical Research and Opinion*. 2009;25:2207–2222. [PubMed]
- e23. Meremikwu M, Oyo-Ita A. Physical methods for treating fever in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003 CD004264. [PubMed]
- e24. Meremikwu M, Oyo-Ita A. Paracetamol for treating fever in children. *The Cochrane Database of Systematic reviews*. 2002 CD003676. [PubMed]

Treatment of pediatric fever

1. Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(6):521–6.
2. Hay AD, Costelloe C, Redmond NM, Montgomery AA, Fletcher M, Hollinghurst S, et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;337:a1302. Erratum in: *BMJ* 2009;339:b3295.
3. Mackowiak PA. Physiological rationale for suppression of fever. *Clin Infect Dis*. 2000;31(Suppl 5):S185–9.
4. Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures. Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics*. 2008;121(6):1281–6.
5. Caring for kids [website] Fever and temperature taking. Ottawa, ON: Canadian Paediatric Society; 2009. Available from: www.cps.ca/caringforkids/when-sick/Fever.htm. Accessed 2010 Jun 21.
6. Kanabar D, Dale S, Rawat M. A review of ibuprofen and acetaminophen use in febrile children and the occurrence of asthma-related symptoms. *Clin Ther*. 2007;29(12):2716–23.
7. Southey ER, Soares-Weiser K, Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(9):2207–22.
8. Lesko SM, Mitchell AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics*. 1999;104(4):e39.
9. Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA*. 1995;273(12):929–33.
10. O'Neill-Murphy K, Liebman M, Barnsteiner JH. Fever education: does it reduce parent fever anxiety? *Pediatr Emerg Care*. 2001;17(1):47–51.
11. Nicolson D, Knapp P, Raynor DK, Spoor P. Written information about individual medicines for consumers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD002104.
12. Francis NA, Butler CC, Hood K, Simpson S, Wood F, Nuttall J. Effect of using an interactive booklet about childhood respiratory tract infections in primary care consultations on reconsulting and antibiotic prescribing: a cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2009;339:b2885.