

## Лекарственные лихорадки и гипертермии

**Р.А. Гудков**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4060-9692>, [comancher@mail.ru](mailto:comancher@mail.ru)

**Е.Э. Блохова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3915-2242>, [kirieshka@mail.ru](mailto:kirieshka@mail.ru)

**А.В. Дмитриев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8202-3876>, [aakavd@yandex.ru](mailto:aakavd@yandex.ru)

**А.Л. Заплатников**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1303-8318>, [zaplatnikov@mail.ru](mailto:zaplatnikov@mail.ru)

<sup>1</sup> Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390036, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

<sup>2</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

### Резюме

Лекарственная лихорадка – это фебрильная реакция, по времени совпадающая и патогенетически связанная с применением лекарственного средства. В обзоре представлены публикации эпидемиологических и клинических исследований, касающихся разнообразных вариантов развития лихорадки вследствие применения фармакологических средств. Рассмотрены лихорадочные реакции, связанные как с иммунной гиперчувствительностью, так и имеющие другие механизмы развития, а также синдромы лекарственной гиперчувствительности, включающие лихорадку как один из синдромов (синдром лекарственно-индуцированной гиперчувствительности, сывороточная болезнь, лекарственная волчанка). Наиболее часто термин «лекарственная лихорадка» используется для определения случаев с изолированным фебрильным повышением температуры тела, не сопровождающихся другими клиническими симптомами, например сыпью или органами поражениями, и имеющих иммунный генез. Установлена связь лекарственной лихорадки с чрезвычайно широким спектром лекарственных средств, но наиболее часто она вызывается бета-лактамами антибиотиками. Высокая вероятность развития лекарственной лихорадки у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии, имеющих высокий риск бактериальной инфекции и получающих длительные курсы антибиотиков. Гиподиагностика лекарственной лихорадки приводит к необоснованному продолжению и усилению антибактериальной терапии, повышению риска ятрогенных осложнений и экономических затрат. Также в обзоре представлены варианты лекарственных гипертермий: злокачественный нейролептический синдром, злокачественная гипертермия, серотониновый синдром, синдром инфузии пропофола и некоторые другие. Несмотря на давнюю историю изучения вопроса, патогенез патологии остается до сих пор непонятным, что не позволяет разработать эффективные методы распознавания, отсутствуют специфические диагностические маркеры и диагноз по-прежнему ставится методом исключения.

**Ключевые слова:** лекарственная лихорадка, медикаментозно-индуцированная гипертермия, лекарственная болезнь, синдром лекарственной гиперчувствительности

**Для цитирования:** Гудков РА, Блохова ЕЭ, Дмитриев АВ, Заплатников АЛ. Лекарственные лихорадки и гипертермии. *Медицинский совет.* 2025;19(1):214–220. <https://doi.org/10.21518/ms2025-095>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Drug fever and hyperthermia

**Roman A. Gudkov**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4060-9692>, [comancher@mail.ru](mailto:comancher@mail.ru)

**Ekaterina E. Blokhova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3915-2242>, [kirieshka@mail.ru](mailto:kirieshka@mail.ru)

**Andrey V. Dmitriev**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8202-3876>, [aakavd@yandex.ru](mailto:aakavd@yandex.ru)

**Andrey L. Zaplatnikov**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1303-8318>, [zaplatnikov@mail.ru](mailto:zaplatnikov@mail.ru)

<sup>1</sup> Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390013, Russia

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

### Abstract

Drug fever is a febrile reaction that coincides in time with and is pathogenetically associated with the use of a drug. The review presents publications of epidemiological and clinical studies on various variants of fever development due to the use of pharmacological agents. Febrile reactions associated with both immune hypersensitivity and those with other mechanisms of development, as well as drug hypersensitivity syndromes, including fever as one of the syndromes (drug-induced hypersensitivity syndrome, serum sickness, drug-induced lupus), are considered. Most often, the term “drug fever” is used to define cases with isolated febrile increase in body temperature, not accompanied by other clinical symptoms (for example, rash or organ damage), and having an immune genesis. An association of drug fever with an extremely wide range of drugs has been established, but most often it is caused by beta-lactam antibiotics. There is a high probability of drug fever in intensive care unit patients who have a high risk of bacterial infection and receive long courses of antibiotics. Underdiagnosis of drug fever leads to unjustified continuation and intensification of antibacterial therapy, increased risk of iatrogenic complications and economic costs. The review also presents variants of drug hyperthermia: malignant neuroleptic syndrome, malignant hyperthermia, serotonin syndrome, propofol infusion syndrome and some others. Despite the long history of studying the issue, the pathogenesis of the pathology remains not entirely clear, there are no specific diagnostic markers and the diagnosis is still made by exclusion.

**Keywords:** drug fever, drug-induced hyperthermia, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Лекарственная лихорадка – это фебрильная реакция, по времени совпадающая и патогенетически связанная с применением лекарственного средства. На практике диагноз лекарственной лихорадки в большинстве случаев является диагнозом исключения. Повышение температуры тела при использовании лекарств может иметь разнообразные механизмы развития и характеризоваться в части случаев как лихорадка, а в части – как гипертермия. Несмотря на давнюю историю изучения, лекарственные лихорадки и гипертермии мало знакомы практикующим врачам и редко диагностируются [1, 2].

### Определение, критерии и патогенез

Общепринятое определение лекарственной лихорадки, так же как и ее критерии, до настоящего времени отсутствует. Это прежде всего касается определения высоты температуры и метода ее измерения (ректальная, оральная, аксиллярная), длительности ее фиксации (эпизод любой длительности или сохранение в течение нескольких часов), предполагаемого механизма развития, а также наличия других симптомов [2–5].

Появление лихорадки после начала использования лекарства является ключевым критерием лекарственной лихорадки, однако сроки ее возникновения обсуждаются в широких пределах. В различных исследованиях срок ее манифестации варьирует от 6–10 сут. до 3–5 нед. от начала терапии. В большинстве источников указывается на повышение риска лекарственной лихорадки при продолжительных курсах приема препаратов [6]. Имеются единичные сообщения о развитии лихорадки даже после однократного приема препаратов [7]. Однако повышение температуры в первые 5 дней терапии делает лекарственный генез лихорадки менее вероятным. При повторном применении препарата лихорадка возникает значительно быстрее – в течение нескольких часов [6]. Важнейшим критерием лекарственной лихорадки является ее устойчивое (не менее 72 ч) исчезновение после отмены препарата без проведения какого-либо специфического лечения. Быстрая нормализация температуры после назначения глюкокортикостероидов также весьма свидетельствует в ее пользу. Повторное назначение препарата приводит к возобновлению лихорадки.

Не любая лихорадка, возникшая после начала использования лекарства и патогенетически с ним связанная, соответствует диагнозу «лекарственная лихорадка». Существуют разнообразные лихорадочные реакции, связанные с конкретными препаратами или их группами, которые рассматриваются в качестве самостоятельного диагноза, например реакция Яриша – Герксхаймера, вакцинальная лихорадка, злокачественный нейрорептический синдром, синдром инфузии пропофола и т. д.

В большинстве случаев лекарственная лихорадка является проявлением иммунологической гиперчувстви-

тельности, т. е. лекарственный препарат выступает в роли антигена. Термин «лекарственная лихорадка» следует применять именно к случаям с предполагаемым или доказанным механизмом иммунной гиперчувствительности. Преобладает взгляд на лекарственную лихорадку как на аллергическую реакцию иммунокомплексного типа. В некоторых случаях, вероятно, имеют место Т-клеточные реакции замедленного типа, описанные при лекарственной гиперчувствительности, с системными проявлениями [8].

Разные исследователи неодинаково относятся к включению в понятие «лекарственная лихорадка» клинических случаев, сопровождающихся сыпью и некоторыми другими симптомами. По мнению большинства из них, такие пациенты должны быть отнесены к другим диагностическим группам лекарственно-индуцированных патологий, например к синдрому лекарственной гиперчувствительности (DIHS/DRESS). Вероятно, существуют промежуточные формы мультисимптомных лекарственных реакций, при которых в клинической картине преобладает лихорадка, а другие проявления слабо выражены или присоединяются позже [6].

### Эпидемиология

Изучение эпидемиологии лекарственной лихорадки затруднено отсутствием единых критериев и гиподиагностикой, отмечаемой всеми исследователями. Большая часть эпидемиологических данных касается госпитализированных пациентов. Наиболее ожидаемы случаи лекарственной лихорадки у пациентов в отделениях интенсивной терапии, получающих высокую лекарственную нагрузку и вместе с тем имеющих высокий риск бактериальной инфекции. Исследования различной давности показывали частоту лекарственной лихорадки от 0,7 до 13,1% (в среднем 2%) среди нозокомиальных лихорадок неясного генеза [9]. Недавний японский метаанализ, объединивший данные 15 исследований (2 733 пациентов-случаев), показал, что лекарственная лихорадка диагностировалась у 3,0% (1,8–5,7%) пациентов, госпитализированных для уточнения причины лихорадки [3]. Серия исследований, основанных на данных национальных систем фармаконадзора, показала частоту в структуре побочных действий лекарств от 2 до 10% [10–12].

### Клиническая картина

При лекарственной лихорадке с предполагаемым иммунным механизмом отсутствуют указания на какие-либо особенности ее уровня и суточной динамики. Описаны случаи как гектической, так и постоянной интермиттирующей или ремитирующей лихорадки. Как и при инфекционной лихорадке, в 36–51% случаев возможно наличие озноба. В некоторых исследованиях описывается постепенное повышение температуры [13]. В большинстве публикаций сообщается об отсутствии существенного ухудшения самочувствия, что является важным отличием от бактериальных лихорадок. Характерным симптомом лекарственной лихорадки является пульсово-температурная

диссоциация или относительная брадикардия – несоответствие частоты сердцебиения лихорадке.

Наиболее частым симптомом, сопровождающим лекарственную лихорадку, является сыпь, частота различных ее вариантов при этом составляет от 15 до 31% [13–15]. Чаще всего описывается пятнисто-папулезная сливная (кореподобная), реже – уртикарная сыпь. По мнению многих исследователей, наличие сыпи исключает диагноз лекарственной лихорадки, переводя его в ранг системной лекарственной реакции (DRESS, иммунокомплексные васкулиты, синдром Стивена – Джонсона и т. п.). Другим частым проявлением лекарственной лихорадки является эозинофилия, которая обычно выражена умеренно и снижается через 72 ч после отмены причинного препарата [16]. Также могут отмечаться лейкопения или лейкоцитоз, тромбоцитопения, ускорение СОЭ, повышение активности трансаминаз и лактат-дегидрогеназы [13]. Повышение С-реактивного белка и прокальцитонина нехарактерно.

### СПЕКТР ПРЕПАРАТОВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ ЛИХОРАДКУ

Многочисленные эпидемиологические исследования показывают чрезвычайно широкий спектр лекарственных средств, способных вызывать лекарственную лихорадку [4, 17–20]. Безусловными лидерами по частоте упоминаний в литературе в качестве причины лекарственной лихорадки являются антибиотики, прежде всего бета-лактамы [16, 21]. Имеются описания клинических случаев лекарственной лихорадки на фоне применения пиперациллина, цефотаксима, цефоперазона, амикацина, оксациллина, цефтриаксона, рифампицина, ванкомицина, ципрофлоксацина, ко-тримоксазола, доксициклина, пиперациллина/тазобактама, эртапенема, имипенема/циластатина, тейкоплакина и тигециклина [6, 22–26].

Лихорадка является характерным побочным эффектом амфотерицина В, при этом реакция развивается обычно на фоне инфузии, реже – в пределах нескольких часов после ее окончания. Предполагается, что причиной лихорадки в данном случае является высвобождение эндогенных пирогенов (ИЛ1, ФНО- $\alpha$ ) из гранулоцитов [27–29]. В исследовании, обобщившем данные 7 025 инфузий, была показана частота лихорадочных реакций при использовании обычного и липосомального амфотерицина в 16 и 7,4% соответственно [30]. В более позднем педиатрическом исследовании достоверных различий выявлено не было (18%) [31].

Лекарственная лихорадка иммунного генеза описана у пациентов, получающих инфузии ванкомицина. Реакция развивалась через 7–14 дней от начала терапии, в некоторых случаях сочеталась с нейтропенией и экзантемой [32, 33]. В китайском исследовании, включавшем историю 1 499 пациентов, описано развитие лихорадки к 11-му дню у 1,8% пациентов, получавших фуразолидон в составе эрадикационной терапии хеликобактерного гастрита. Возможность развития лихорадки упоминается в инструкциях к фуразидину и фуразолидону [34]. Среди противотуберкулезных препаратов наиболее часто упоминается рифампицин, реже – парааминосалициловая кислота, изониазид и пиразинамид [35, 36].

Развитие или рецидив лихорадки у пациента, длительно получающего антибактериальную терапию, обычно расценивается как ее неэффективность и приводит к эскалации терапии. Необоснованное продолжение и усиление антибактериальной терапии, многократное назначение антипиретиков, существенное увеличение диагностических действий приводит к увеличению стоимости ведения пациента и повышает ятрогенные риски. Сохранение лихорадки, несмотря на проводимую адекватную антибактериальную терапию, является весомым поводом подозревать ее лекарственный генез [37].

При дифференциальной диагностике лекарственной лихорадки и бактериальной инфекции значение имеет определение сывороточных биомаркеров. Наибольший клинический опыт накоплен в отношении прокальцитонина. Следует учитывать, что его уровень, так же как и С-реактивного белка, может повышаться при тяжелой травме, ожоговой болезни, а также после обширного оперативного вмешательства.

Наибольшее количество случаев лекарственной лихорадки при приеме антиконвульсантов описано при использовании карбамазепина и фенитоина, а также ламотриджина. При этом у большинства пациентов лихорадка начинается в промежутке от 2 до 6 нед. после начала приема препарата [38, 39]. Пациенты, получающие противоопухолевую химиотерапию, имеют высокий риск развития фебрильной нейтропении и оппортунистических инфекций, что может создать трудности определения причины лихорадки. Развитие лекарственной лихорадки показано у 2,8–8,7% пациентов, получавших карбоплатину, блеомицин, аспарагиназу и прокарбазин [40, 41].

Возможны лихорадочные реакции на прием ингибиторов протонной помпы, что отражено в инструкциях и данных регуляторов о побочных действиях [42, 43]. Случаи лекарственной лихорадки описаны при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (целекоксиба, ибупрофена, аспирина) [44], опиоидов [45–47], некоторых противовирусных препаратов [48, 49], при лечении блокаторами кальциевых каналов, левамизолом, аминокислотами при воспалительных заболеваниях кишечника [50, 51], фуросемидом [52], генно-инженерными биологическими препаратами, гепарином и низкомолекулярными гепаринами [53–56]. Гриппоподобный синдром с фебрильной лихорадкой, ознобом, артро- и миалгиями является распространенным побочным эффектом терапии интерферонами, например при использовании IFN- $\beta$  при рассеянном склерозе, IFN- $\alpha$  при лечении вирусного гепатита С. Лихорадка связана с повышением уровня цитокинов, таких как интерлейкин-1 и -6 и фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ). Симптомы наиболее выражены в начале терапии и могут быть уменьшены при назначении антипиретиков и антигистаминных препаратов [57].

Отдельное место среди лихорадок, связанных с использованием лекарственных средств, занимают поствакцинальные лихорадки. На возможность повышения температуры тела указано в инструкциях большинства вакцинных препаратов [58]. При использовании инактивированных вакцин повышение температуры тела наблюдается чаще в пределах 48 ч, при использовании живых

вакцин – с 5-го по 15-й день. Продолжительность температурной реакции составляет до 48 ч. По данным ВОЗ, частота лихорадочных реакций при использовании инактивированной вакцины от гепатита В составляет до 6%, вакцины от гемофильной инфекции типа В – до 10%, кори – до 15%, пневмококковой конъюгированной – до 20%, клеточной коклюшной – до 50% [59].

## СИНДРОМЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Синдром лекарственной гиперчувствительности (Drug Induced HyperSensitivity, DHS) или лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) характеризуется полиморфной клинической картиной, включающей лихорадку. В механизме развития DHS/DRESS большое значение придается реактивации вирусов группы герпеса, прежде всего вирусу 6-го типа. Симптоматика появляется через 2–6 нед. от начала приема препарата и включает, помимо лихорадки, кореподобную сыпь, лимфаденопатию, лейкоцитоз с эозинофилией, гепатит и др. Симптомы могут сохраняться длительно после отмены препарата, иметь рецидивирующее течение, возможен неблагоприятный прогноз [60–66].

Сывороточная болезнь обычно рассматривается как иммунокомплексный (лейкоцитокластический) васкулит, связанный с введением белковых препаратов, клинически проявляющийся уртикарной или кореподобной сыпью, лихорадкой, мио- и артралгиями, лимфаденопатией, лейкоцитозом, повышением СОЭ и С-реактивного белка, в части случаев другими органами поражениями, чаще – нефритом. Выделяют реакцию, похожую на сывороточную болезнь (Serum Sickness Like Reaction, SSLR), которая чаще всего вызывается бета-лактамами антибиотиками, развивается на 5–21-й день лечения и отличается отсутствием циркулирующих иммунных комплексов или гипокомплементемии [67, 68].

Реакция гиперчувствительности к лекарствам может проявляться волчанкоподобным синдромом с транзиторным появлением антинуклеарных и антигистоновых (H2A-H2B) аутоантител. Системная форма лекарственной волчанки манифестирует лихорадкой (чаще субфебрильной или невысокой фебрильной) с последующим присоединением артралгий, миалгий, сыпи и серозитов [69, 70]. Случаи лекарственной волчанки описаны в связи с приемом антиконвульсантов, биологических генно-инженерных препаратов (этанерцепт, инфликсимаб), изониазида, интерферона-альфа, пенициллина и сульфасалазина [71].

*Реакция Яриша – Геркшаймера* – лихорадка, являющаяся следствием высвобождения пирогенных эндотоксинов при лизисе бактерий в начале терапии бактерицидными антибиотиками. Реакция манифестирует остро через 6–8 ч от начала антибактериальной терапии, ограничиваясь несколькими часами, реже – сутками, может сопровождаться ознобом, миалгией, гипотензией, тахикардией и тахипноэ. Помимо спирохетозов, реакция описана при генерализованных грамотрицательных заболеваниях, менингококковом менингите и пневмококковой пневмонии [72].

## ТРАНСФУЗИОННЫЕ РЕАКЦИИ И ПИРОГЕННАЯ КОНТАМИНАЦИЯ

Трансфузионные реакции имеют различные механизмы и могут развиваться не только во время трансфузии, но и в течение нескольких часов по ее окончании. Наиболее частыми являются фебрильные негемолитические реакции, связанные с антилейкоцитарными антителами, что более характерно для повторных трансфузий. Такая реакция развивается через 20–30 мин после гемотрансфузии и включает в себя внезапное повышение температуры тела, озноб, головную боль, боль в пояснице, в ряде случаев – брадикардию. Пирогенные реакции при введении тромбоконцентрата, связанные с высвобождением цитокинов, могут сопровождаться зудом кожи. Однако наибольшую опасность представляют острые гемолитические реакции, связанные с групповой несовместимостью<sup>1</sup> [73].

Причиной лихорадки может быть контаминация лекарственных препаратов или средств введения бактериальными эндотоксинами. В большинстве случаев источником подобных пирогенных реакций являются липосахариды клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Значительно реже в качестве пирогенов выступают нуклеинат натрия и продукты распада пластмасс [74]. Пирогенные инфузионные реакции, сопровождающиеся ознобом, гиперемией кожи, профузным потом и снижением артериального давления, развиваются через 45–90 мин и купируются постепенно в течение нескольких часов [75].

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ГИПЕРТЕРМИИ

К лекарственной гипертермии относятся случаи, обусловленные нарушением работы центра терморегуляции, а также некоторыми периферическими нарушениями, не связанными с действием воспалительных цитокинов. Как правило, такая гипертермия не реагирует на жаропонижающие препараты и может вызвать тяжелые осложнения, такие как рабдомиолиз, энцефалопатию, полиорганную недостаточность и ДВС-синдром [76–79].

Злокачественный нейролептический синдром – редкое опасное осложнение, развивающееся на фоне приема нейролептиков – антагонистов дофамина (галоперидола, хлорпромазина и флуфеназина), а также атипичных нейролептиков антагонистов серотонина и дофамина, а также метоклопрамида. Патогенез связан с блокадой D2-рецепторов в стриатуме и гипоталамусе. Характерен неправильный тип фебрильной лихорадки, прогрессирующая мышечная ригидность, предшествующая гипертермии, экстрапирамидная симптоматика и психические расстройства. Выявляется лейкоцитоз и высокий уровень КФК [80–82].

Злокачественная гипертермия – редкое (1 случай на 10 000–15 000 педиатрических анестезирующих процедур), потенциально летальное осложнение, развивающееся у генетически предрасположенных лиц после введения галогенизированных средств для ингаляционного наркоза (фторотана и севофлурана) и деполаризующих

<sup>1</sup> FDA: Fatalities reported to FDA following blood collection and transfusion: Annual Summary for Fiscal Year 2018. Silver Spring, MD, US Food and Drug Administration, 2018. Available at: <https://www.readkong.com/page/fatalities-reported-to-fda-following-blood-collection-and-1070867>.

миорелаксантов (сукцинилхолина). Предрасположенность наследуется аутосомно-доминантно и вызвана мутациями в гене RYR1, кодирующем белок рианодин 1-го типа – кальциевый канал саркоплазматического ретикулула. В клинической картине присутствует мышечная ригидность, тризм, озноб, тахикардия, тахипноэ, нарушение ритма сердца. Лабораторно определяются ацидоз, гиперкалиемия [83, 84]. Описаны случаи развития тяжелой гипертермии после использования различных препаратов, в частности у пациентов с диабетическим кетоацидозом, не соответствующие диагностическим критериям злокачественной гипертермии: «синдром, подобный злокачественной гипертермии» или «незлокачественная гипертермия» [85].

Серотониновый синдром в тяжелых случаях может сопровождаться гипертермией, повышенной нервно-мышечной возбудимостью, тахикардией, ортостатической гипотензией, мидриазом и спутанностью сознания. Причиной данного синдрома могут быть антидепрессанты всех типов, а также трамадол, фентанил, пентазоцин, сибутрамин, метилфенидат, вальпроат, линезолид, рisperидон, ондансетрон, метоклопрамид, суматриптан [86, 87].

Антихолинергический синдром – редкое, жизнеугрожающее состояние, связанное с передозировкой атропина или атропиноподобных веществ, проявляющееся нервно-психическими симптомами и в 25% случаев гипертермией, гиперемией кожи, сухостью слизистых, расширением зрачков, тахикардией и парезом кишечника. Помимо атропина и скополамина, причиной синдрома может быть дифенгидрамин, дроперидол, мидазолам, диазепам, кетамин, фентанил, морфин, оксibuтинин, амитриптилин и некоторые антидепрессанты [88].

Гипертермия является одним из проявлений синдрома инфузии пропофола – редкого, потенциально летального

осложнения анестезии, связанного с нарушением бета-окисления жирных кислот. Риск повышается при комедикации катехоламинами и глюкокортикостероидами. Также характерны гиперлипидемия, гиперкалиемия, метаболический ацидоз, рабдомиолиз, увеличение печени, почечная и сердечная недостаточность [89]. Гипертермия может быть связана с дексметомидином – высокоселективным агонистом  $\alpha_2$ -адренорецепторов, широко используемым в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и активно обсуждаемым в педиатрической практике. Частота реакции достигает 15%, а время манифестации – 4–6 ч после начала введения, в т. ч. после перевода пациента из операционной в отделение [90, 91].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственные лихорадки и гипертермии могут быть вызваны применением большинства групп фармакологических средств, но остаются малознакомыми для широкого круга врачей, что приводит к их редкой диагностике. Недостаточная изученность патогенеза не позволяет разработать эффективные методы распознавания, что делает лекарственную лихорадку, как и прежде, диагнозом исключения. Наибольшая вероятность развития лекарственной лихорадки ожидаема у пациентов, длительно получающих антибактериальную терапию, прежде всего у пациентов ОРИТ. Гиподиагностика данного осложнения приводит к необоснованному продолжению и усилению антибактериальной терапии, повышению риска ятрогенных осложнений и экономических затрат.

Поступила / Received 10.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 25.01.2025

Принята в печать / Accepted 12.02.2025



## Список литературы / References

- Roush MK, Nelson KM. Understanding drug-induced febrile reactions. *Am Pharm.* 1993;NS33(10):39–42. [https://doi.org/10.1016/S0160-3450\(15\)30635-8](https://doi.org/10.1016/S0160-3450(15)30635-8).
- Patel RA, Gallagher JC. Drug fever. *Pharmacotherapy.* 2010;30(1):57–69. <https://doi.org/10.1592/phco.30.1.57>.
- Someko H, Kataoka Y, Obara T. Drug fever: a narrative review. *Ann Clin Epidemiol.* 2023;5(4):95–106. <https://doi.org/10.37737/ace.23013>.
- Eidenbenz D, Hirschel T, Schürmann G, Genné D. Drug fever among Swiss' most sold drugs in primary care. *Rev Med Suisse.* 2019;15(660):1516–1520. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31496177>.
- Постников СС, Костылева МН, Грацианская АН. Лекарственная лихорадка. *Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского.* 2011;(6):125–127. Режим доступа: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=318&section=3247>.
- Postnikov SS, Kostyleva MN, Gratsianskaya AN. Drug fever. *Pediatrya – Zhurnal im G.N. Speranskogo.* 2011;(6):125–127. (In Russ.) Available at: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=318&section=3247>.
- Vodovar D, LeBeller C, Mégarbane B, Lillo-Le-Louet A, Hanslik T. Drug Fever: a descriptive cohort study from the French national pharmacovigilance database. *Drug Saf.* 2012;35(9):759–767. <https://doi.org/10.2165/11630640-000000000-00000>.
- Mori F, Fili L, Barni S, Sarti L, Pucci N, Parronchi P. Drug fever after a single dose of amoxicillin-clavulanic acid. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(3):533–534.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.11.030>.
- Hama N, Abe R, Gibson A, Phillips EJ. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): clinical features and pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(5):1155–1167.E5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.02.004>.
- Haidar G, Singh N. Fever of Unknown Origin. *N Engl J Med.* 2022;386(5):463–477. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2111003>.
- Ogar CK, Abiola A, Yuah D, Ibrahim A, Oreagba IA, Amadi EC et al. A Retrospective Review of Serious Adverse Drug Reaction Reports in the Nigerian Vigiflow Database from September 2004 to December 2016. *Pharmacut Med.* 2019;33(2):145–157. <https://doi.org/10.1007/s40290-019-00267-2>.
- Uwai Y, Nabekura T. Analysis of adverse drug events in patients with bipolar disorders using the Japanese Adverse Drug Event Report database. *Pharmazie.* 2022;77:255–261. <https://doi.org/10.1691/ph.2022.2386>.
- Bigi C, Tuccori M, Bocci G. Healthcare professionals and pharmacovigilance of pediatric adverse drug reactions: a 5-year analysis of Adverse Events Reporting System Database of the Food and Drug Administration. *Minerva Pediatr.* 2022;74(3):272–280. <https://doi.org/10.23736/S2724-5276.1704733-8>.
- Labbus K, Junkmann JK, Perka C, Trampuz A, Renz N. Antibiotic-induced fever in orthopaedic patients—a diagnostic challenge. *Int Orthop.* 2018;42(8):1775–1781. <https://doi.org/10.1007/s00264-018-3909-8>.
- Peng W-X, Lin Y, Shi X-J. Retrospective analysis about 20 cases of drug fever induced by antibiotics. *Clin Med J.* 2017;15:16–18. <https://doi.org/10.2169/intermalmedicine.55.5740>.
- Yaita K, Sakai Y, Masunaga K, Watanabe H. A Retrospective Analysis of Drug Fever Diagnosed during Infectious Disease Consultation. *Intern Med.* 2016;55:605–608. <https://doi.org/10.2169/intermalmedicine.55.5740>.
- Hu Y, Han J, Gao L, Liu S, Wang H. Drug fever induced by antibiotics of  $\beta$ -lactams in a patient after posterior cervical spine surgery A case report and literature review. *Front Surg.* 2023;9:1065106. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.1065106>.
- Эль-Радхи Сахиб А (ред.). *Лихорадка у детей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 400 с.
- Buck ML. Drug Fever: Recent Cases from the Medical Literature. *Pediatric Pharmacotherapy.* 2018;24(1). Available at: [https://med.virginia.edu/pediatrics/wp-content/uploads/sites/237/2018/01/Jan18\\_Drug-Fever\\_PedPharmac.pdf](https://med.virginia.edu/pediatrics/wp-content/uploads/sites/237/2018/01/Jan18_Drug-Fever_PedPharmac.pdf).
- Jennings ELM, Murphy KD, Gallagher P, O'Mahony D. In-hospital adverse drug reactions in older adults; prevalence, presentation and associated drugs—a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing.* 2020;49(6):948–958. <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa188>.
- Postnikov S, Teplova N, Ermilin A, Kostyleva M, Gratzianskaya A, Eremina Yu, Chervyakova G. Fever as an Adverse Drug Reaction of Different Therapeutic Groups. *Amer J Pediatr.* 2020;6(4):495–503. <https://doi.org/10.11648/j.ajp.20200604.28>.

21. Gans MD, Tejera DS, Jerschow E. Evaluating drug fever to beta-lactam antibiotics. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(4):401–403. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2020.01.026>.
22. Yuan HL, Lu NW, Xie H, Zheng YY, Wang QH. Doxycycline-induced drug fever: a case report. *Infect Dis.* 2016;48:844–846. <https://doi.org/10.1080/23744235.2016.1195915>.
23. Shen L. Fever and reversible laboratory abnormalities associated with prolonged use of piperacillin/tazobactam: A case report. *SAGE Open Med Case Rep.* 2024;12:2050313X241285675. <https://doi.org/10.1177/2050313X241285675>.
24. Yusef D, Gonzalez BE, Foster CB, Goldfarb J, Saracusa C, Worley S, Sabella C. Piperacillin-Tazobactam-induced Adverse Drug Events in Pediatric Patients on Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(1):50–52. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001351>.
25. Yang J, Wang Q, Wang S, Zhang Y, Wang Z. Unusual Drug Fever Caused by Imipenem / Cilastatin and a Review of Literature. *Heart Surg Forum.* 2019;22(2):E119–E123. <https://doi.org/10.1532/hcf.2141>.
26. Lefebvre N, Forestier E, Farhi D, Mahsa MZ, Remy V, Lesens O et al. Minocycline-induced hypersensitivity syndrome presenting with meningitis and brain edema: a case report. *J Med Case Rep.* 2007;1:22. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-1-22>.
27. Scardina T, Fawcett AJ, Patel SJ. Amphotericin-Associated Infusion-Related Reactions: A Narrative Review of Pre-Medications. *Clin Ther.* 2021;43(10):1689–1704. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.09.011>.
28. Cavassin FB, Bau-Carneiro JL, Vilas-Boas RR, Queiroz-Telles F. Sixty years of Amphotericin B: An Overview of the Main Antifungal Agent Used to Treat Invasive Fungal Infections. *Infect Dis Ther.* 2021;10(1):115–147. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00382-7>.
29. Grazziotin LR, Moreira LB, Ferreira MAP. Comparative effectiveness and safety between amphotericin B lipid-formulations: a systematic review. *Int J Technol Assess Health Care.* 2018;34(3):343–351. <https://doi.org/10.1017/S026646231800034X>.
30. Laniado-Laborin R, Cabrales-Vargas MN. Amphotericin B: side effects and toxicity. *Rev Iberoam Micol.* 2009;26(4):223–227. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2009.06.005>.
31. Andrew EC, Curtis N, Coghlan B, Cranswick N, Gwee A. Adverse effects of amphotericin B in children: a retrospective comparison of conventional and liposomal formulations. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(5):1006–1012. <https://doi.org/10.1111/bcp.13521>.
32. Alharbi HH, Al-Quraineh GI, Al-Hebshi A. Vancomycin-Induced Fever and Neutropenia in an Immunocompetent Patient With Complicated Community-Acquired Pneumonia. *Cureus.* 2022;14(7):e26630. <https://doi.org/10.7759/cureus.26630>.
33. Овчинникова ЕА, Овчинникова ЛК. Спектр безопасности ванкомицина. *Качественная клиническая практика.* 2004;(2):36–48. Режим доступа: <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/311>.
34. Ovchinnikova EA, Ovchinnikova LK. Safety spectrum of vancomycin. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika.* 2004;(2):36–48. (In Russ.) Available at: <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/311>.
35. Zhang J, Rong C, Yan C, Chen J, Yang W, Yu L, Dai H. Risk factors of furazolidone-associated fever. *PLoS ONE.* 2022;17(4):e0266763. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266763>.
36. Shin H-J, Chang J-S, Kim M-S, Koh B-G, Park H-Y, Kim T-O et al. Hypersensitivity reactions to multiple anti-tuberculosis drugs. *PLoS ONE.* 2021;16(2):e0246291. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246291>.
37. Yilmaz M, Yasar C, Aydin S, Derin O, Ceylan B, Mert A. Rifampicin-Induced Fever in a Patient with Brucellosis: A Case Report. *Drug Saf Case Rep.* 2018;5(1):9. <https://doi.org/10.1007/s40800-018-0074-5>.
38. Maddock K, Connor K. Drug Fever: A Patient Case Scenario and Review of the Evidence. *AACN Adv Crit Care.* 2020;31(3):233–238. <https://doi.org/10.4037/aacnacc2020311>.
39. Ghannam M, Mansour S, Nabulsi A, Abdoh Q. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome after phenytoin administration in an adolescent patient: a case report and review of literature. *Clin Mol Allergy.* 2017;15:14. <https://doi.org/10.1186/s12948-017-0069-0>.
40. Manship D, Swinger M, Crow A, Alexopoulos J. *Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome (AHS)*. Poster session presented at Oklahoma State University Center for Health Sciences Research Day 2020, Tulsa, Oklahoma, United States. Available at: <https://hdl.handle.net/20.500.14446/324223>.
41. Zhang X, Zhao M, Zheng C. Drug fever induced by carboplatin-based regimens: Higher incidence in a women's hospital. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2021;60(5):882–887. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2021.07.018>.
42. Kidon MI, Haj Yahia S, Abebe-Campino G, Agmon-Levin N and Yelon M. Drug fever – an immune-mediated delayed type hypersensitivity reaction to Vinca alkaloids in pediatric oncology patients, possibly mediated by cysteinyl leukotrienes. *Front Allergy.* 2024;5:1361403. <https://doi.org/10.3389/falgy.2024.1361403>.
43. Eidenbenz D, Hirschel T, Schürmann G, Genné D. Fièvre médicamenteuse en médecine de premier recours liée aux médicaments les plus vendus en Suisse [Drug fever among Swiss' most sold drugs in primary care]. *Rev Med Suisse.* 2019;15(660):1516–1520. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31496177>.
44. Melo N, Policarpo S, Dias M, Almeida J. Pantoprazole: An Unusual Suspect in a Patient with Fever. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2021;8(5):002571. [https://doi.org/10.12890/2021\\_002571](https://doi.org/10.12890/2021_002571).
45. Xiao J, Jia SJ, Wu CF. Celecoxib-induced drug fever: a rare case report and literature review. *J Clin Pharm Ther.* 2022;47(3):402–406. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13490>.
46. Bhagat M, Suman S, Besra KC, Kumar P, Priye S, Bhattacharya PK, Lakra L. Morphine-Induced Fever: A Case Series. *Cureus.* 2022;14(4):e24402. <https://doi.org/10.7759/cureus.24402>.
47. Graczyk M, Krajnik M, Woron J, Wordliczek J, Malec-Milewska M. Use of opioids as one of the causes of fever in patients with advanced cancer. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2017;30(1):98–104. <https://doi.org/10.1177/0394632016686088>.
48. Zhu L, Zhang Z, Ju H, Wang C, Jiang W. Morphine-induced fever: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2024;18(1):449. <https://doi.org/10.1186/s13256-024-04770-2>.
49. Murai Y, Kawasuji H, Takegoshi Y, Kaneda M, Kimoto K, Ueno A et al. A case of COVID-19 diagnosed with favipiravir-induced drug fever based on a positive drug-induced lymphocyte stimulation test. *Int J Infect Dis.* 2021;106:33–35. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.03.048>.
50. Tawara J, Uehara T, Sakao S, Igari H, Taniguchi T, Kasai H et al. Drug Fever Due to Favipiravir Administration for the Treatment of a COVID-19 Patient. *Intern Med.* 2021;60(7):1115–1117. <https://doi.org/10.2169/INTERNALMEDICINE.5813-20>.
51. Chen DH, Zhou HR, Zhang YG, Shen GY, Xu C, Guan CL. Drug hypersensitivity syndrome induced by sulfasalazine: A case report. *Medicine.* 2022;101(33):e30060. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030060>.
52. Winward J, Lyckholm L, Brown SM, Mokadem M. Case of relapsing sulfasalazine-induced hypersensitivity syndrome upon re-exposure. *BMJ Case Rep.* 2020;13(9):e235803. <https://doi.org/10.1136/dtb.2021.235803rep>.
53. James J, Sammour YM, Virata AR, Nordin TA, Dumic I. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome Secondary to Furosemide: Case Report and Review of Literature. *Am J Case Rep.* 2018;19:163–170. <https://doi.org/10.12659/ajcr.907464>.
54. Чашкова ЕЮ, Пак ЕВ, Шедоева ЛР, Герасименко АН. Затяжная лихорадка после индукционной терапии инфликсимабом у пациента с язвенным колитом (клинический случай). *Acta Biomedica Scientifica.* 2022;7(6):45–50. <https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.6.5>.
55. Chashkova EYu, Pak EV, Shedoeva LR, Gerasimenko AN. Prolonged fever after induction therapy with infliximab in a patient with ulcerative colitis (clinical case). *Acta Biomedica Scientifica.* 2022;7(6):45–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.6.5>.
56. Laun J, Laun K, Farooqi A, Smith DJ. Heparin-Induced Fever: A Case Report and Literature Review. *J Burn Care Res.* 2019;40(5):723–724. <https://doi.org/10.1093/bjcr/irz064>.
57. Gosnell H, Stein A, Vanegas Acosta DE. Postoperative fever secondary to enoxaparin usage with pork allergy. *BMJ Case Rep.* 2022;15(1):e246904. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-246904>.
58. Ng QX, Seng C, Ho CYX, Yeo WS. Enoxaparin: A cause of postoperative fever? *Med Hypotheses.* 2018;121:47–48. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2018.09.027>.
59. Ghaferi A, Shojaei M, Chouhdari A. Evaluation of Association between Flu-Like Syndrome Induced by Beta Interferon Drug and Required Drug Response in Patients with Multiple Sclerosis. *Novelty in Biomedicine.* 2019;7(4):237–245. <https://doi.org/10.22037/nbm.v7i3.23085>.
60. Заплатников АЛ, Гирина АА, Леписева ИВ, Свинцицкая ВИ, Лешик МВ, Фурсова АВ. Поствакцинальная гипертермия у детей: современный взгляд на старую проблему. *PMЖ. Мамы и дочки.* 2023;6(2):192–198. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-2-192-198>.
61. Zaplatnikov AL, Girina AA, Lepiseva IV, Svintitskaya VI, Leshik MV, Fursova AV. Post-vaccination hyperthermia in children: a current view of the old problem. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2023;6(2):192–198. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-2-192-198>.
62. Mort M, Baleta A, Destefano F, Nsubuga J, Vellozzi C, Mehta U et al. *Vaccine safety basics. Learning manual.* Switzerland: WHO Press, World Health Organization; 2013. Available at: <https://vaccine-safety-training.org/vaccine-reactions>.
63. Wei BM, Fox LP, Kaffenberger BH, Korman AM, Micheletti RG, Mostaghimi A et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. Part 1. Epidemiology, pathogenesis, clinicopathological features, and prognosis. *J Am Acad Dermatol.* 2024;90(5):885–908. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.02.072>.
64. Stirton H, Shear NH, Dodiuk-Gad RP. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)/Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS)-Readdressing the DRESS. *Biomedicine.* 2022;10(5):999. <https://doi.org/10.3390/biomedicine10050999>.
65. Bhatt KP, Alsoud F, Prashad A, Ortega-Tola J, Singh VR, Patel P, Michel G. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an unusual manifestation of multi-visceral abnormalities and long-term outcome. *Discoveries.* 2023;11(1):e170. <https://doi.org/10.15190/d.2023.9>.
66. Chen CB, Hung WK, Wang CW, Lee CC, Hung SI, Chung WH. Advances in understanding of the pathogenesis and therapeutic implications of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: an updated review. *Front Med.* 2023;10:1187937. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1187937>.
67. Hama N, Abe R, Gibson A, Phillips EJ. Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS)/Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Clinical Features and Pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(5):1155–1167.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.02.004>.
68. Someko H, Kataoka Y, Obara T. Drug fever: a narrative review. *Ann Clin Epidemiol.* 2023;5(4):95–106. <https://doi.org/10.37737/ace.23013>.

66. Шамгунова БА, Демидов АА, Заклякова ЛВ, Горбунова ОЕ, Касымова ЕБ, Завьялова ИН. Лекарственно-индуцированная реакция гиперчувствительности (DRESS-синдром), ассоциированная с реактивацией герпесвирусной инфекции (клиническое наблюдение). *Современные проблемы науки и образования*. 2020;(4). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30054>.  
Shamgunova BA, Demidov AA, Zaklyakova LV, Gorbunova O., Kasymova EB, Zavyalova IN. Drug-induced hypersensitivity reaction (DRESS syndrome) associated with reactivation of herpesvirus infection (clinical observation). *Modern Problems of Science and Education*. 2020;(4). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30054>.
67. Del Pozzo-Magaña BR, Abuzgaia A, Murray B, Rieder MJ, Lazo-Langner A. Paediatric serum sickness-like reaction: A 10-year retrospective cohort study. *Paediatr Child Health*. 2021;26(7):428–435. <https://doi.org/10.1093/pch/pxab003>.
68. Bakshi D, Tang X, Waserman S. A case of pediatric serum sickness like reaction (SSLR) after a 2-month re-exposure to amoxicillin. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2024;20(1):29. <https://doi.org/10.1186/s13223-024-00887-7>.
69. Подчерняева НС, Байрамкулов АМ, Голованова НЮ, Осминина МК, Шпитонкова ОВ. Лекарственно-индуцированная красная волчанка. *Педиатрия имени Г.Н. Сперанского*. 2023;102(5):145–155. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-5-145-155>.  
Podchernyayeva NS, Bayramkulov AM, Golovanova NYu, Osminina MK, Shpitonkova OV. Drug-induced lupus erythematosus. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2023;102(5):145–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-5-145-155>.
70. Каа Ака U, Sener S, Batu ED, Balik Z, Basaran O, Bilginer Y, Ozen S. Drug-induced lupus erythematosus in childhood: Case-based review. *Lupus*. 2024;33(7):737–748. <https://doi.org/10.1177/09612033241245078>.
71. Chang C, Gershwin ME. Drug-induced lupus erythematosus: incidence, management and prevention. *Drug Saf*. 2011;34(5):357–374. <https://doi.org/10.2165/11588500-000000000-00000>.
72. Таточенко ВК, Бакрадзе МД, Агаронян АГ. Реакция Яриша – Герксгеймера у ребенка с внебольничной пневмонией: клинический случай. *Педиатрическая фармакология*. 2018;15(3):255–259. <https://doi.org/10.15690/pf.v15i3.1906>.  
Tatochenko VK, Bakradze MD, Agaronyan AG. Jarisch-Herxheimer reaction in a child with community-acquired pneumonia: a clinical case. *Pediatric Pharmacology*. 2018;15(3):255–259. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v15i3.1906>.
73. Жибурт ЕБ, Шестаков ЕА, Кузнецов СИ. Гемолитические трансфузионные реакции. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2019;14(4):105–111. <https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2020.17.22.020>.  
Zhiburt EB, Shestakov EA, Kuznetsov SI. Hemolytic transfusion reactions. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov*. 2019;14(4):105–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2020.17.22.020>.
74. Tidswell EC. A Nontrivial Analysis of Patient Safety Risk from Parenteral Drug- and Medical Device-Borne Endotoxin. *Drugs R D*. 2023;1(1):65–76. <https://doi.org/10.1007/s40268-023-00412-y>.
75. Корнев СА, Рыков СВ. Судебно-медицинская оценка пирогенных реакций. *Проблемы экспертизы в медицине*. 2003;3(4):15–17. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sudebno-meditsinskaya-otsenka-pirogennyh-reaktsiy>.  
Korenev SA, Rykov SV. Forensic medical assessment of pyrogenic reactions. *Problemy Ekspertizy v Meditsine*. 2003;3(4):15–17. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sudebno-meditsinskaya-otsenka-pirogennyh-reaktsiy>.
76. Jamshidi N, Dawson A. The hot patient: acute drug-induced hyperthermia. *Aust Prescr*. 2019;42(1):24–28. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2019.006>.
77. Bongers KS, Salahudeen MS, Peterson GM. Drug-associated non-pyrogenic hyperthermia: a narrative review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(1):9–16. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02763-5>.
78. Hölle T, Purucker JC, Morath B, Weigand MA, Schmitt FCF. Central anticholinergic, neuroleptic malignant and serotonin syndromes: Important differential diagnoses in postoperative impairment of consciousness. *Anaesthesiologie*. 2023;72(3):157–165. <https://doi.org/10.1007/s00101-023-01256-6>.
79. Horseman M, Panahi L, Udeani G, Tenpas AS, Verduzco R Jr, Patel PH et al. Drug-Induced Hyperthermia Review. *Cureus*. 2022;14(7):e27278. <https://doi.org/10.7759/cureus.27278>.
80. León-Amenero D, Huarcaya-Victoria J. Neuroleptic malignant syndrome in children and adolescents: Systematic review of case reports. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2021;50(4):290–300. <https://doi.org/10.1016/j.rcpeng.2019.10.006>.
81. Tariq M, Wentzel DN, Beggs JB. Hold off That Olanzapine! The Development of Neuroleptic Malignant Syndrome in a Dehydrated Pediatric Patient. *Kans J Med*. 2023;16:328–329. <https://doi.org/10.17161/kjm.vol16.21303>.
82. Tekin FC, Sezer C. Persistent highfever after metchloropramide treatment; neuroleptic malignant syndrome. *J Emerg Med*. 2022;13(4):101–103. <https://doi.org/10.33706/jemcr.1068447>.
83. Hopkins PM, Girard T, Dalay S, Jenkins B, Thacker A, Patteril M, McGrady E. Malignant hyperthermia 2020: Guideline from the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia*. 2021;76(5):655–664. <https://doi.org/10.1111/anae.15317>.
84. Klincová M, Štěpánková D, Schröderová I, Klabusayová E, Štourač P. Malignant Hyperthermia in PICU-From Diagnosis to Treatment in the Light of Up-to-Date Knowledge. *Children*. 2022;9(11):1692. <https://doi.org/10.3390/children9111692>.
85. Accamma K, Shamarao S, Ram A, Devananda NS, Krishna M, Bandagi LS et al. Severe Diabetic Ketoacidosis with Malignant Hyperthermia Like Syndrome and Rhabdomyolysis Treated with ECMO: Unusual Severity and a Rare Occurrence. *Indian J Crit Care Med*. 2023;27(11):859–860. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-24569>.
86. Xuev S, Ickowicz A. Serotonin Syndrome in Children and Adolescents Exposed to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors – A Review of Literature. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2021;30(3):156–164. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34381508>.
87. Chiew AL, Buckley NA. The serotonin toxidrome: shortfalls of current diagnostic criteria for related syndromes. *Clin Toxicol*. 2022;60(2):143–158. <https://doi.org/10.1080/15563650.2021.1993242>.
88. Марков ЮИ. Антихолинергический синдром (лекция). *Медицина неотложных состояний*. 2017;(1):17–20. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/antiholinergicheskiy-sindrom-lektsiya>.  
Markov Yul. Anticholinergic syndrome (lecture). *Emergency Medicine*. 2017;(1):17–20. (In Ukrainian) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/antiholinergicheskiy-sindrom-lektsiya>.
89. Krajčová A, Waldauf P, Anděl M, Duška F. Propofol infusion syndrome: a structured review of experimental studies and 153 published case reports. *Crit Care*. 2015;19:398. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1112-5>.
90. Peterson J, Thomas W, Michaud C, Parker J. Incidence of Fever Associated With Dexmedetomidine in the Adult Intensive Care Unit. *J Pharm Pract*. 2022;35(5):716–721. <https://doi.org/10.1177/08971900211004828>.
91. Schurr JW, Ambrosi L, Lastra JL, McLaughlin KC, Hacobian G, Szumita PM. Fever Associated With Dexmedetomidine in Adult Acute Care Patients: A Systematic Review of the Literature. *J Clin Pharmacol*. 2021;61(7):848–856. <https://doi.org/10.1002/jcph.1826>.

### Информация об авторах:

**Гудков Роман Анатольевич**, к.м.н., доцент, доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390036, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; [comancherho@mail.ru](mailto:comancherho@mail.ru)

**Блохова Екатерина Эдуардовна**, к.м.н., доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390036, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; [kirieshka@mail.ru](mailto:kirieshka@mail.ru)

**Дмитриев Андрей Владимирович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390036, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; [aakavd@yandex.ru](mailto:aakavd@yandex.ru)

**Заплатников Андрей Леонидович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неонатологии имени профессора В.В. Гаврюшова, профессор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; [zaplatnikov@mail.ru](mailto:zaplatnikov@mail.ru)

### Information about authors:

**Roman A. Gudkov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department of Children's Diseases with Hospital Paediatrics Course, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltynaya St., Ryazan, 390013, Russia; [comancherho@mail.ru](mailto:comancherho@mail.ru)

**Ekaterina E. Blokhova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Children's Diseases with Hospital Paediatrics Course, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltynaya St., Ryazan, 390013, Russia; [kirieshka@mail.ru](mailto:kirieshka@mail.ru)

**Andrey V. Dmitriev**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Children's Diseases with Hospital Paediatrics Course, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltynaya St., Ryazan, 390013, Russia; [aakavd@yandex.ru](mailto:aakavd@yandex.ru)

**Andrey L. Zaplatnikov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Neonatology named after Prof. V.V. Gavryushov, Professor of Department of Paediatrics named after Acad. G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; [zaplatnikov@mail.ru](mailto:zaplatnikov@mail.ru)