

*Аллашев ИИИ,*  
**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**КУРС ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ ЛЕЧЕБНОГО ФАКУЛЬТЕТА**

«Утверждаю»  
Проректор по учебной работе  
Док. З.Б. Курраиязов  
2010 год.



**ГИПЕРТЕРМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ**

*Учебно-методическая рекомендация*

**САМАРКАНД – 2010 ГОД**

прогностически неблагоприятны и являются прямым указанием на необходимость оказания неотложной помощи.

Биологическое значение лихорадки заключается в повышении естественной реактивности организма. Повышение температуры тела приводит к усилению интенсивности фагоцитоза, увеличению синтеза интерферона, возрастанию трансформации лимфоцитов и стимуляции антителообразования. Повышенная температура тела препятствует размножению многих микроорганизмов (кокков, спирохет, вирусов).

Однако, лихорадка, как и всякая неспецифическая защитно-приспособительная реакция, при истощении компенсаторных механизмов или при гиперергическом варианте может быть причиной развития патологических состояний (например, гипертермический синдром). Особо следует отметить, что на развитие неблагоприятных последствий лихорадки существенное значение могут оказать индивидуальные факторы отягощенного преморбита. Так, у детей с серьезными заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательных систем лихорадка может привести к развитию декомпенсации этих систем. У детей с патологией ЦНС лихорадка может спровоцировать развитие приступа судорог. Не менее важное значение для развития патологических состояний при лихорадке играет и возраст ребенка. Чем младше ребенок, тем опаснее для него быстрый и существенный подъем температуры в связи с высоким риском развития прогрессирующих метаболических нарушений, отека мозга, трансминерализации и нарушением витальных функций (А.А. Андрушук, 1977).

### ГИПЕРТЕРМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Одним из клинических вариантов неблагоприятного течения лихорадки является гипертермический синдром. Впервые симптоматика этого патологического состояния была описана в 1922 г. (L. Ombredanne, 1922).

У детей раннего возраста развитие гипертермического синдрома в подавляющем большинстве случаев обусловлено инфекционным воспалением, сопровождающимся токсикозом. Развитие лихорадки на фоне острых микроциркуляторных обменных нарушений, лежащих в основе токсикоза (спазм с последующей дилатацией капилляров, артерио-венозное шунтирование, сладжирование тромбоцитов и эритроцитов, нарастающий метаболический ацидоз, гипоксия и гиперкапния, трансминерализация и др.) приводит к усугублению патологического процесса (А.В. Папаян, Э.К. Цыбульский, 1984; А.В. Чебуркин, 1997). Происходит декомпенсация терморегуляции с резким нарастанием

теплопродукции, неадекватно сниженной теплоотдачей и отсутствием эффекта от жаропонижающих препаратов.

**Гипертермический синдром** — состояние глубокого нарушения терморегуляции у детей с повышением температуры тела до 39 °С и более за счет избыточной теплопродукции и ограничения теплоотдачи.

**Этиология и патогенез.** Существует много причин повышения температуры. Избыточная теплопродукция возникает в результате непосредственного действия на дизэнцефальную область микробных токсинов, вирусов, ауто-антител, образовавшихся при травме или оперативном вмешательстве. Стимуляция термогенеза возникает под воздействием факторов (в том числе лекарственных средств), которые усиливают выброс пирогенных веществ, в основном катехоламинов. Под их влиянием активизируются гранулоциты, моноциты, макрофаги, из которых выделяется интерлейкин. Последний непосредственно влияет на центры терморегуляции, расположенные в гипоталамусе, среднем мозге, верхнем отделе спинного мозга. Допускается ведущая роль простагландинов группы E (ПГЕ<sub>1</sub>), являющихся посредниками в действии интерлейкина-1 на нейроны центров терморегуляции. ПГЕ<sub>1</sub> активизирует аденилатциклазу в нейронах, что приводит к увеличению уровня внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Это в свою очередь изменяет транспорт ионов Ca<sup>2+</sup> и Na<sup>+</sup> из цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) в клетки и приводит к возбуждению нейронов центров терморегуляции.

Повышение температуры тела могут вызывать такие изменения внутренней среды организма, как гипоксия, гиперкапния, нарушение соотношения K<sup>+</sup> и Na<sup>+</sup> (трансфузия солевых растворов), механическое раздражение центров терморегуляции — внутричерепное кровоизлияние, внутрижелудочковая гипертензия, опухоль в области гипоталамуса и т. д.

Ограничение теплоотдачи через кожу происходит за счет патологического спазма периферических сосудов, неправильном уходе (перегревание, подавление активности потовых желез).

**Клиническая картина.** При внезапном повышении температуры тела отмечаются вялость, адинамия, озноб. Ребенок отказывается от еды, хочет пить. Увеличивается потоотделение. В случае, если своевременно не была проведена необходимая терапия, появляются симптомы, свидетельствующие о нарушении деятельности ЦНС. Возникают двигательное и речевое возбуждение, галлюцинации (преимущественно зрительные); клонико-тонические судороги. Ребенок теряет сознание, взгляд устремлен в даль. Дыхание поверхностное, частое, неровное. Расстройств кровообращения характеризуются тахикардией, падением АД.

нарушением микроциркуляции. Асфиксия при судорогах и остановка сердца при падении АД могут привести к смертельному исходу.

Гипертермический синдром неравнозначен состоянию обычной гипертермии, ибо в первом случае развивается парадоксальная патологическая реакция организма, а во втором эта реакция носит защитный характер. Типичным признаком для гипертермического синдрома является бледность кожных покровов с цианотичным оттенком, а для гипертермии — их гиперемия. Наиболее опасны гиперпиретическая (свыше 41 °С) температура тела, при которой отмечаются глубокие церебральные, дыхательные, циркуляторные и обменные расстройства. Следует иметь в виду, что температура тела 38—40 °С также переносится некоторыми детьми очень тяжело и может угрожать жизни больного, ибо в детском организме грубо нарушаются механизмы гомеостаза.

**Лечение.** Истинный гипертермический синдром требует неотложной помощи и интенсивной терапии, которую проводят по двум направлениям: борьба с гипертермией и коррекция жизненно важных функций организма.

Для снижения температуры тела используют физические и медикаментозные методы охлаждения. Поверхность тела ребенка освобождают от одежды и этим улучшают теплоотдачу; на область проекции крупных сосудов (на шею, в паховую область) накладывают пузыри со льдом или холодной водой. В отдельных случаях используют метод криоцеребральной гипотермии. Можно обдувать кожные покровы при помощи вентилятора, обтирать кожу 40—50° спиртовым раствором. При отсутствии судорог промывают водой желудок (температура воды 4—5°С), кишечник (температура воды 16—18°С) при помощи зонда или груши. Используют также холодное обертывание пленками, смоченными прохладной водой (температура воды 12—14 °С). Применять физические методы охлаждения, если у больного имеются признаки спазма периферических сосудов — бледность, озноб, похолодание конечностей, следует осторожно!

Из лекарственных средств основным жаропонижающим препаратом в детской практике является парацетамол (панadol, ацетоминофен). Парацетамол угнетает «центральный» синтез простагландинов, регулирующих процесс повышения температуры. Препарат назначают в разовой дозе 10—15 мг/кг. Введение препарата в той же дозе может быть повторено по показаниям, но не ранее чем через 2 ч. Панadol выпускается в разных лекарственных формах: в виде таблеток, капсул, микстуры, сиропа, «шипучих» порошков.

Гипертермический эффект может быть достигнут с помощью анальгина, обладающего, кроме того, выраженным обезболивающим и

противовоспалительным действием. Назначают внутрь, внутримышечно и внутривенно. Детям вводят анальгин внутримышечно из расчета 0,1 — 0,2 мл 50 % раствора или 0,2—0,4 мл 25 % раствора на 10 кг массы тела. Для применения внутрь и использования в детской практике выпускаются таблетки по 0,05; 0,1; 0,15 и 0,5 г. Высшая разовая доза для детей 1 г, суточная — 2 г. Анальгин содержится в комбинированных лекарственных средствах: баралгин (спазмалгон, максиган) содержит в одной таблетке анальгин (0,5 г), спазмолитик типа папаверина (0,005 г) и ганглиоблокатор (0,001 г). Пенталгин содержит в одной таблетке анальгина и парацетамола по 0,3 г, кодеина 0,01 г, кофеинбензоата натрия 0,05 г и фенобарбитала 0,01 г.

Эффективным средством в борьбе с гипертермией являются нейроплегические препараты, которые назначают в составе литической смеси: 1 мл 2,5 % раствора аминазина, 1 мл 2,5% раствора дипразина (пипольфена), 0,2 мл 1 % раствора промедола, 8 мл 0,25 % раствора новокаина. Раствор дипразина (пипольфена) можно заменить 1 мл 2 % раствора супрастина. Литическую смесь вводят из расчета одноразовой дозы 0,1—0,2 мл/кг массы тела ребенка. При тяжелых гипертермических состояниях процедуру повторяют каждые 4—6 ч. Нельзя назначать литическую смесь в случае глубокой комы, угнетения дыхания или сердечной деятельности.

При гипертермии инфекционной природы вводят внутримышечно или внутривенно антибиотики. Борьбу с ацидозом, гипоксией, гиперкапнией, отеком мозга, токсикозом проводят по общим правилам. Для улучшения периферического кровообращения показано внутривенное введение коллоидных растворов (реополиглюкин) из расчета 10—15 мл/кг массы тела ребенка, изотонических растворов глюкозы и натрия хлорида в соотношении 2:1. Общее количество вводимой жидкости составляет 20—25 мл/кг массы тела.

При гипертермическом синдроме температуру тела у больного ребенка контролируют каждые 30 мин или 1 ч. Показан особый питьевой режим (кипяченая вода, 5 % раствор глюкозы, изотонический раствор натрия хлорида, оралит, минеральная вода, соки). Обычно на каждый градус выше 37 °С требуется дополнительное введение жидкости из расчета 10 мл/кг массы тела. Например, ребенку в возрасте 1 года при температуре тела 38 °С показан прием жидкости из расчета 130—150 мл/кг, при температуре 39 °С — 140—160 мл/кг, при 40 °С — 150—170 мл/кг.

Прогноз. При своевременном проведении всех лечебных мероприятий благоприятный.

## ЖАРОПОНИЖАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

*Жаропонижающие лекарственные средства (анальгетики-антипиретики) – являются одними из наиболее часто используемых препаратов в медицинской практике.*

Жаропонижающим эффектом обладают препараты, относящиеся к группе НПВС.

Терапевтические возможности НПВС были открыты, как это часто бывает, задолго до понимания механизма их действия. Так, в 1763 г. было сделано первое научное сообщение о жаропонижающем действии препарата, полученного из ивовой коры (R.E.Stone, 1763). Затем было установлено, что активным действующим началом ивовой коры является салицилин. Постепенно синтетические аналоги салицилина (салицилат натрия и ацетилсалициловая кислота) полностью заменили в терапевтической практике природные соединения.

В дальнейшем у салицилатов кроме жаропонижающего эффекта были отмечены противовоспалительная и обезболивающая активность. Одновременно синтезировались другие химические соединения, в той или иной степени, обладающие аналогичными терапевтическими эффектами (парацетамол, фенацетин и др.).

Лекарственные препараты, характеризующиеся противовоспалительной, жаропонижающей и обезболивающей активностью и не являющиеся аналогами глюкокортикоидов, стали относить в группу НПВС.

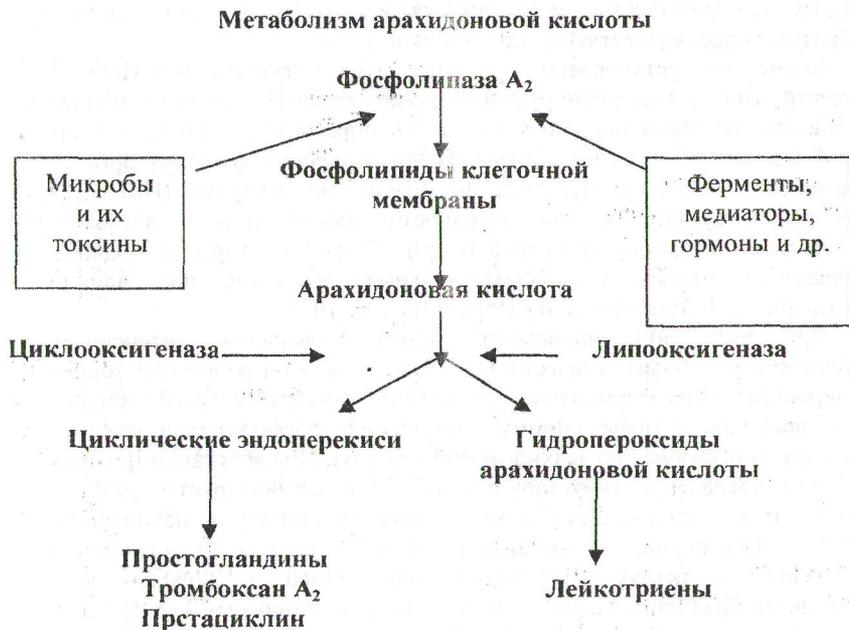
Механизм действия НПВС, заключающийся в подавлении синтеза простагландинов, был установлен только в начале 70-х годов нашего столетия.

**Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)** – лекарственные препараты, не имеющие гормональной активности, но, благодаря угнетению синтеза простагландинов, обладающие противовоспалительным, жаропонижающим и обезболивающим эффектами.

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЖАРОПОНИЖАЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В основе жаропонижающего эффекта анальгетиков-антипиретиков лежат механизмы угнетения синтеза простагландинов за счет снижения активности циклооксигеназы. На рисунке 4 схематично представлена роль циклооксигеназы в процессе образования простагландинов.

Рисунок 4



Источником простагландинов является арахидоновая кислота, образующаяся из фосфолипидов клеточной мембраны. Под действием ЦОГ арахидоновая кислота превращается в циклические эндоперекиси. Последние подвергаются ферментативному воздействию синтетаз (простагландинсинтетаза, тромбоксансинтетаза, простациклинсинтетаза) с образованием, соответственно, простагландинов, тромбоксана и простациклина. Кроме ЦОГ, арахидоновая кислота также подвергается

ферментативному воздействию липооксигеназы, (ЛОГ) с образованием лейкотриенов (среди них особое значение занимает медленно реагирующее вещество анафилаксии) (рис.4).

В нормальных условиях активность процессов метаболизма арахидоновой кислоты строго регламентируется физиологическими потребностями организма в простагландинах, простоциклине, тромбоксане и лейкотриенах. Отмечено, что направленность вектора ферментативных превращений циклических эндоперекисей зависит от типа клеток, в которых происходит метаболизм арахидоновой кислоты. Так в тромбоцитах из большей части циклических эндоперекисей образуются тромбоксаны. В то время как в клетках сосудистого эндотелия образуется преимущественно простоциклин.

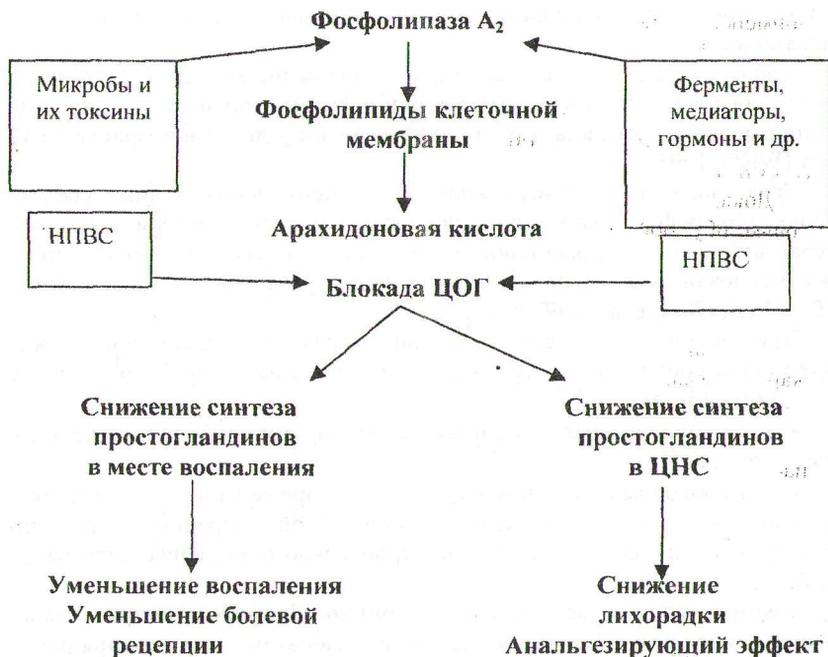
Кроме того установлено, что существует 2 изофермента ЦОГ. Так, первый –ЦОГ-1 функционирует в обычных условиях, направляя процессы метаболизма арахидоновой кислоты на образование простагландинов, необходимых для осуществления физиологических функций организма (цитопротекторное воздействие на слизистую желудка (ПГЕ<sub>2</sub>, ПГ<sub>1</sub>), регулирующая функциональной активности тромбоцитов и адекватного микроциркуляторного кровотока и др.). Второй изофермент - ЦОГ-2 – образуется только при воспалительных процессах под влиянием цитокинов (J.L.Masferrer et al., 1990; P.Isacson, 1997).

При воспалении происходит резкое повышение интенсивности процессов метаболизма арахидоновой кислоты. Под действием токсинов микроорганизмов, ферментов и пр. резко активизируется фосфолипаза А<sub>2</sub>. Это приводит к повышенному разрушению фосфолипидов клеточных мембран и образованию арахидоновой кислоты. Под действием цитокинов в зонах воспаления синтезируется ЦОГ-2 и активизируется ЛОГ. Это приводит к последующему локализованному синтезу и накоплению в местах повреждения простагландинов и лейкотриенов. Одновременно в воспаленных тканях отмечается повышенное высвобождение из фагоцитов брадикинина, гистамина, свободных радикалов кислорода, NO и повышение чувствительности болевых рецепторов. Отмечено, что простагландины, биогенные амины, свободные радикалы кислорода, NO и медленно реагирующее вещество анафилаксии ответственны за ранние стадии воспаления (A.G.Johnson et al., 1994).

В результате блокады ЦОГ НПВС уменьшается образование простагландинов. Нормализация концентрации простагландинов в месте повреждения приводит к уменьшению образования брадикинина, гистамина, эндагенных пирогенов, др. биологически активных веществ, радикалов кислорода и NO, а, следовательно, - к снижению активности воспалительного процесса и устранению болевой рецепции

(периферический эффект). Блокада НПВС циклооксигеназы в ЦНС сопровождается уменьшением концентрации простогландинов в цереброспинальной жидкости, что приводит к нормализации температуры тела и анальгезирующему эффекту (центральное действие) (рис.5).

### Механизм действия НПВС



Таким образом, воздействуя на ЦОГ и уменьшая синтез простогландинов, НПВС оказывают противовоспалительное, обезболивающее и жаропонижающее действие.

В педиатрической практике в качестве жаропонижающих препаратов долгие годы традиционно использовались различные НПВС (салицилаты, производные пирозолон и пара-аминофенола). Однако к 70-м годам нашего столетия накопилось большое количество убедительных данных о

высоком риске развития побочных и нежелательных эффектов при использовании многих из них. Так было доказано, что применение производных салициловой кислоты при вирусных инфекциях у детей может сопровождаться развитием синдрома Рейе. Были также получены достоверные данные о высокой токсичности анальгина и амидопирин. Все это привело к значительному сокращению числа разрешенных лекарственных жаропонижающих средств для применения в педиатрической практике. Так во многих странах мира были исключены из национальных фармакопей амидопирин, анальгин и не рекомендовано применение ацетилсалициловой кислоты у детей без специальных на то показаний.

Такой подход поддержали и специалисты ВОЗ, согласно рекомендациям которых, ацетилсалициловая кислота не должна использоваться как анальгетик-антипиретик у детей в возрасте до 12 лет (WHO, 1993).

Доказано, что среди всех жаропонижающих лекарственных средств только ибупрофен и парацетамол полностью отвечают критериям высокой терапевтической эффективности и безопасности и могут быть рекомендованы для использования в педиатрической практике (WHO, 1993; Lesko S.M. et al., 1997 и др.).

Применение в педиатрической практике анальгина как жаропонижающего и обезболивающего средства допустимо лишь в некоторых случаях:

- Индивидуальная нетерпимость препаратов выбора (ибупрофен, парацетамол).
- Необходимость парентерального применения анальгетика-антипиретика при проведении интенсивной терапии или при невозможности ректального или перорального введения препаратов выбора.

Таким образом, в настоящее время только ибупрофен и парацетамол официально рекомендуются для использования при лихорадке у детей в качестве эффективных и безопасных жаропонижающих лекарственных средств.

При этом следует отметить, что ибупрофен, в отличие от парацетамола, блокируя ЦОГ как в ЦНС, так и в месте воспаления, обладает не только жаропонижающим, но и противовоспалительным эффектом, потенцирующим его антипиретическое действие.

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ И КРИТЕРИИ ВЫБОРА ЖАРОПОНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛИХОРАДКЕ У ДЕТЕЙ

Повышение температуры тела у детей – одна из основных причин бесконтрольного применения различных лекарственных средств в педиатрической практике (Таточенко В.К., 1999). Нередко при этом медикаменты, в том числе и жаропонижающие, назначаются без веских на то оснований. Очевидно, что для уменьшения неоправданного назначения лекарственных средств при лихорадке, целесообразно строго придерживаться определенного алгоритма действий.

Прежде всего, необходимо выяснить причину повышения температуры тела и определить – нуждается ли ребенок в оказании неотложной помощи. Ознакомление с анамнезом позволяет уточнить – является ли для этого ребенка лихорадка фактором риска развития серьезных осложнений и т.д. В зависимости от подробного анализа клинико-анамнестических данных в каждом конкретном случае выбирается индивидуальная стратегия наблюдения и рациональная тактика терапевтических действий.

Для дифференциального подхода к терапевтической тактике лихорадки у детей целесообразно, в зависимости от клинико-анамнестических особенностей, выделять 2 группы наблюдения – исходно здоровых и «группу риска по развитию осложнений».

В группу риска по развитию осложнений при лихорадочных реакциях должны быть включены дети:

- В возрасте до 2 месяцев жизни при наличии температуры выше 38°C.
- С фебрильными судорогами в анамнезе.
- С заболеваниями ЦНС.
- С хронической патологией органов кровообращения.
- С наследственными метаболическими заболеваниями.

Кроме этого для практических целей удобно все варианты лихорадки, в зависимости от генеза, рассматривать как инфекционно-воспалительные и невоспалительные.

У детей наиболее часто лихорадка является проявлением инфекционно-воспалительных заболеваний. Общеизвестно, что если у ребенка с неотягощенным преморбитным фоном температурная реакция имеет благоприятный характер («розовая лихорадка»), не превышает 39°C и не оказывает отрицательного влияния на состояние ребенка, то от использования лекарственных средств следует воздержаться. В этих случаях показано обильное питье, могут быть использованы физические

методы охлаждения. Для усиления теплоотдачи ребенка необходимо раздеть, обернуть водой комнатной температуры. Нет смысла обтирать ребенка охлажденной водкой, спиртом или ледяной водой, так как резкое снижение температуры тела может привести к спазму сосудов и уменьшению теплоотдачи.

Согласно рекомендациям специалистов ВОЗ жаропонижающую терапию исходно здоровым детям следует проводить при температуре тела не ниже 39-39,5°C. Однако, если у ребенка на фоне лихорадки, независимо от степени выраженности гипертермии, отмечается ухудшение состояния, миалгии, нарушенное самочувствие, бледность кожных покровов и другие проявления токсикоза антипиретическая терапия должна быть назначена незамедлительно.

Дети из «группы риска по развитию осложнений на фоне лихорадки» требуют назначения жаропонижающих лекарственных средств даже при субфебрильной температуре.

В таблице 3 суммированы показания для назначения жаропонижающих лекарственных средств у детей.

Таблица 3.

**Критерии назначения жаропонижающих лекарственных средств при лихорадке у детей**

(В.К.Таточенко (2000), в модификации)

| Группы детей                              | Благоприятный тип лихорадки «розовая лихорадка» | Неблагоприятный тип лихорадки «бледная лихорадка» |
|---|---|---|
| Здоровые дети в возрасте старше 2 месяцев | >39,0-39,5°C                                    | >38°C   |
| Дети из группы риска                      | >38,0-38,5°C                                    | >37,5°C   |

В тех случаях, когда клинические и анамнестические данные свидетельствуют о необходимости проведения жаропонижающей терапии необходимо руководствоваться рекомендациями специалистов ВОЗ, назначая эффективные и безопасные лекарственные средства (препараты выбора).

Препаратами выбора у детей при лихорадке являются парацетамол и ибупрофен. При этом считается, что ибупрофен может быть применен в качестве стартовой терапии в тех случаях, когда назначение парацетамола противопоказано или малоэффективно (FDA, 1992). Рекомендованные разовые дозы: парацетамола – 10-15 мг/кг массы, ибупрофена – 5-10 мг/кг. При применении детских форм препаратов (суспензии, сиропы) необходимо использовать только мерные ложки, прилагаемые к упаковкам. Это связано с тем, что при использовании домашних чайных

ложек, объем которых на 1-2 мл. меньше, существенно снижается реальная доза препарата, получаемая ребенком (В.К.Таточенко, 1998). Повторное использование жаропонижающих препаратов возможно не ранее 4-5 часов спустя первого приема.

Следует особо отметить, что недопустимо курсовое применение антипиретиков без серьезного поиска причин лихорадки. При этом возрастает опасность диагностических ошибок («пропуск» симптомов серьезных инфекционно-воспалительных заболеваний таких, как пневмония, менингит, пиелонефрит, аппендицит и др.). В тех случаях, когда ребенок получает антибактериальную терапию, регулярный прием жаропонижающих также недопустим, т.к. может способствовать неоправданному затягиванию решения вопроса о необходимости замены антибиотика. Это объясняется тем, что одним из наиболее ранних и объективных критериев терапевтической эффективности антимикробных препаратов является снижение температуры тела.

При выявлении «бледной лихорадки» целесообразно комбинировать прием жаропонижающих лекарственных средств с сосудорасширяющими препаратами (папаверин, дибазол, папазол) и физическими методами охлаждения. При этом разовые дозы препаратов выбора стандартные. Из числа сосудорасширяющих препаратов чаще используется папаверин в разовой дозе 5-20 мг. в зависимости от возраста.

При стойкой лихорадке, сопровождающейся нарушением состояния и признаками токсикоза, а также при гипертермическом синдроме целесообразна комбинация антипиретиков, сосудорасширяющих и антигистаминных препаратов. В этих случаях, а также тогда, когда невозможно пероральное или перректальное введение жаропонижающих препаратов первого ряда (парацетамол, ибупрофен) в качестве антипиретика показано парентеральное назначение анальгина.

При гипертермическом синдроме для оказания неотложной помощи показано парентеральное введение антипиретиков, сосудорасширяющих и антигистаминных. При внутримышечном введении допустима комбинация этих лекарственных средств в одном шприце. Указанные препараты используются в следующих разовых дозах (И.В.Маркова, В.И.Калиничева, 1987):

• **50% раствор анальгина:**

- до 1 года – 0,01 мл/кг;
- старше 1 года – 0,1 мл/год жизни.

• **2,5% раствор дипразина (пипольфена):**

- до 1 года – 0,01 мл/кг;
- старше 1 года – 0,1-0,15 мл/год жизни.

• **2% раствор папаверина гидрохлорид:**

- до 1 года - 0,1-0,2 мл
- старше 1 года - 0,2 мл/год жизни.

**Дети с гипертермическим синдромом, а также с некупирующейся «бледной лихорадкой» после оказания неотложной помощи должны быть госпитализированы.**

Особо необходимо подчеркнуть, что «невоспалительные лихорадки» не купируются введением жаропонижающих средств. Это становится понятным, вспоминая, что при «невоспалительной лихорадке» точек приложения («мишени») для анальгетиков-антипиретиков нет, т.к. ЦОГ и простагландины не играют существенного значения в генезе этих гипертермий. Как правило, у этих больных отмечена хорошая переносимость фебрилитета, отсутствует учащение пульса параллельно повышению температуры. Антибактериальная и противовоспалительная терапия эффекта не дает. При этом температурная реакция центрального генеза может самопроизвольно нормализоваться по мере компенсации нарушенных функций ЦНС и роста ребенка.

Вегетативные нарушения, сопровождающиеся повышением температуры, наиболее часто встречаются у детей дошкольного и школьного возраста, особенно в пубертатный период. При этом температура чаще повышается в период бодрствования, при двигательной активности и эмоциональном напряжении. Периоды повышения температуры имеют сезонный характер (чаще осень, зима) и могут сохраняться от нескольких недель до нескольких лет. Как правило, после периода полового созревания температура у большинства подростков нормализуется. Антипиретики при лихорадке вегетативного генеза не используются. Применяются препараты седативного действия, хороший эффект получен от лечебной физкультуры, массажа, иглорефлексотерапии, гипнотерапии, аутогенной тренировки.

При повышении температуры тела вследствие повышенного образования гормонов (тироксина, катехоламинов), передозировки лекарств также не требуется назначение антипиретиков. Температура при этом обычно нормализуется на фоне лечения основного заболевания.

Повышение температуры у новорожденных и детей первых трех месяцев требует пристального медицинского наблюдения. Так, если лихорадка возникает у новорожденного ребенка в течение первой недели жизни, необходимо исключить возможность обезвоживания в результате чрезмерной потери массы тела, что чаще встречается у детей, родившихся с крупной массой. В этих случаях показано проведение регидратации. У новорожденных и детей первых месяцев жизни возможно повышение температуры в связи с перегреванием и чрезмерным возбуждением. Подобные ситуации чаще возникают у недоношенных, детей, родившихся

с признаками морфо-функциональной незрелости. При этом воздушная ванна способствует быстрой нормализации температуры тела.

Таким образом, назначение жаропонижающих препаратов показано только в тех случаях инфекционно-воспалительной лихорадки, когда гипертермическая реакция оказывает неблагоприятное влияние на состояние ребенка или угрожает развитием серьезных осложнений (см. табл. 3). Применение жаропонижающих лекарственных средств при «невоспалительных лихорадках» следует признать необоснованным и недопустимым.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические ситуации, при которых у детей отмечается повышение температуры тела, занимают одно из ведущих мест в практике врача-педиатра. При этом, в зависимости от клинической картины заболевания и анамнестических данных ребенка, в каждом конкретном случае выбирается индивидуальная тактика терапевтических действий. Решение о необходимости проведения антипиретической терапии и выбор жаропонижающих препаратов должны быть основаны на единых и общепризнанных правилах.

Следует отметить, что в настоящее время для лечения лихорадки у детей имеются высокоэффективные и безопасные жаропонижающие лекарственные средства. При этом, к хорошо известному педиатрам в качестве анальгетика-антипиретика парацетамолу, в последние годы добавилось высоко эффективное и безопасное жаропонижающее лекарственное средство, разрешенное к применению у детей – ибупрофен.

Таким образом, рациональная терапевтическая тактика при лихорадке у детей может быть представлена следующим образом:

1. У детей должны применяться только безопасные жаропонижающие лекарственные средства.

2. Препаратами выбора при лихорадке у детей являются – ибупрофен и парацетамол.

3. Назначение анальгина возможно только в случае непереносимости препаратов выбора или при необходимости парентерального введения жаропонижающего препарата.

4. Назначение антипиретиков при субфебрильной лихорадке показано только детям группы риска.

5. Назначение жаропонижающих препаратов у здоровых детей при благоприятном варианте температурной реакции показано при лихорадке больше 39°C.

6. При «бледной лихорадке» показано назначение комбинации анальгетик-антипиретик + сосудорасширяющий препарат (по показаниям антигистаминные).

7. Недопустимо курсовое использование анальгетиков-антипиретиков с жаропонижающей целью.

8. Противопоказано назначение жаропонижающих препаратов при «невоспалительных лихорадках» (центральная, нейрогуморальная, рефлекторная, обменная, медикаментозная и др.).

Авторы выражают надежду, что информация, представленная в настоящем пособии, будет полезна для практической работы и позволит педиатрам рационально использовать жаропонижающие лекарственные средства.

### СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АД – артериальное давление
- ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
- ИЛ-1 – интерлейкин-1
- НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
- ОРВИ – острая респираторно-вирусная инфекция
- ЦАМФ – циклическая аденозин-3',5'-монофосфат
- ЦОГ – циклооксигеназа
- ЦНС – центральная нервная система
- t – температура

## ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

**1. Особенностью терморегуляции доношенного зрелого новорожденного является:**

- А. Преобладание сократительного термогенеза над несократительным термогенезом.
- Б. Слабо выраженный метаболизм бурой жировой клетчатки.
- В. Преобладание процессов теплообразования над процессами теплоотдачи.
- Г. Ограниченная способность усиления теплоотдачи при перегревании и ограниченная способность усиления теплопродукции при охлаждении.

**2. В основе патогенеза лихорадки лежит:**

- А. Усиление теплоотдачи.
- Б. Изолированное снижение теплоотдачи.
- В. Изолированное усиление теплопродукции.
- Г. переключение центра терморегуляции для скоординированного усиления теплопродукции и снижение теплоотдачи.

**3. Гипертермический синдром это:**

- А. Повышение температуры тела от  $38^{\circ}\text{C}$  до  $38,5^{\circ}\text{C}$
- Б. Повышение температуры тела от  $38,5^{\circ}\text{C}$  до  $39^{\circ}\text{C}$
- В. Повышение температуры тела от  $39^{\circ}\text{C}$  до  $39,5^{\circ}\text{C}$

Г. Патологический вариант, лихорадки, при котором отмечается быстрое и неадекватное повышение температуры тела, сопровождающееся нарушением микроциркуляции, метаболическими расстройствами и прогрессивно нарастающей дисфункцией жизненно важных органов и систем.

**4. Механизм жаропонижающего действия НПВС связан:**

- А. С угнетением синтеза брадикинина.
- Б. С угнетением продукции интерферона.
- В. С усилением синтеза интерлейкина-1.
- С угнетением циклооксигеназы.

**5. Препараты выбора при лихорадке у детей:**

- А. Анальгин.
- Б. Ацетилсалициловая кислота.
- В. Ибупрофен, парацетамол.
- Г. Фенацетин.

**Ответы:**

1 - Г; 2 - Г; 3 - Г; 4 - Г; 5 - В.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

Андрущук А.А. Лихорадочные состояния, гипертермический синдром. 1977г.

Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепехин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. 1997г.

Веселкин Н.П. Лихорадка. 1980г.

Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней. 1986г.

Машковский М.Д. Лекарственные средства. 1993г.

Таточенко В.К. Жаропонижающие препараты в России. 1999г.

Таточенко В.К. Стратегия применения жаропонижающих препаратов у детей. 1998г.

Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система) 2000г.

Цыбульский Э.Б. Лихорадка 1994

Чебуркин А.В. Патогенетическая терапия и профилактика острого инфекционного токсикоза у детей. 1997г.

Шабалов Н.П. Неонатология 1995г.

Center for Disease Control: National Reye syndrom Surveillance. 1999/

Foreman J. C. Pyrogenesis. 1989/

Lesko, S.M., Mitchel A.A. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. 1995

Rosenfeld R.G., Liebhaber M.I. Acute encephalopathy in siblings: Reye's syndrom versus salicylate intoxication/ 1976/

Saper C.B., Breder C.D. Endogenous pyrogens in the CNS: role in the febrile respons. 1992.

**Сдано в набор 17.09.2010 г. Подписано в печать 16.10.2010 г.**  
**Заказ №119. Формат 30x42<sup>1/8</sup>. Бумага офсетная.**  
**Отпечатано офсетным способом. Печатный лист 4,5. Тираж 50.**  
**Отпечатано в типографии СамГМИ.**  
**г.Самарканд ул. А.Темура 18.**

**Гипертермический синдром. Учебно-методическое пособие для студентов 6 курса, курса детских болезней лечебного факультета.**

**Составители:**

Ахмеджанова Н.И., Расулов С.К., Кудратова Г.Н.,  
Лапасова М.Ш., Мухаммадиева Л.Э., Маматкулова Д.Х.

**Рецензенты:**

**Д.И. Ишкабулов** – профессор, зав. кафедрой госпитальной педиатрии  
**И.Т. Саломов** – профессор, зав. кафедрой пропедевтики детских  
болезней

Методическое пособие утверждено на Центральном научно-методическом совете СамМИ в протоколе № 10 от 24.05.2010г.г.

## Введение

Лихорадка продолжает оставаться одной из ведущих причин обращения за неотложной медицинской помощью в педиатрической практике (Цыбульский Э.К., 1994).

Отмечено, что повышение температуры тела у детей не только один из наиболее частых поводов обращения к врачу, но и основная причина бесконтрольного применения различных лекарственных средств (В.К.Таточенко, 1999). При этом в качестве жаропонижающих препаратов долгие годы традиционно использовались различные НПВС (салицилаты, производные пирозолона и пара-аминофенола). Однако в конце 70-х годов появились убедительные данные о том, что применение производных салициловой кислоты при вирусных инфекциях у детей может сопровождаться развитием синдрома Рейе. Учитывая, что синдром Рейе характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом (летальность – до 80%, высокий риск развития серьезных неврологических и когнитивных нарушений у выживших) в США в начале 80-х годов было принято решение о введении запрета на использование салицилатов у детей при гриппе, ОРВИ и ветряной оспе. Кроме этого все безрецептурные лекарственные средства, в состав которых входили салицилаты, стали маркироваться текстом предостережения, что их использование у детей гриппом и ветряной оспой может привести к развитию синдрома Рейе. Все это способствовало существенному снижению частоты синдрома Рейе в США. Так, если до ограничения приема аспирина у детей (в 1980 г.) было зарегистрировано 555 случаев данного заболевания, то уже в 1987 г. – только 36, а в 1997 г. – всего 2 случая синдрома Рейе (Center for Disease Control, 1999).

Одновременно накапливались данные о серьезных побочных и нежелательных эффектах и других антипиретиков. Так, амидонирин, часто используемый в педиатрии в прошлые десятилетия, из-за своей высокой токсичности также был исключен из номенклатуры лекарственных препаратов (М.Д.Машковский, 1993). Убедительные доказательства, что аналгин может неблагоприятно воздействовать на костный мозг, угнетая кроветворение, вплоть до развития фатального агранулоцитоза, способствовали резкому ограничению его использования в медицинской практике во многих странах мира.

Серьезный анализ результатов научных исследований по изучению сравнительной эффективности и безопасности различных анальгетиков-антипиретиков у детей привел к значительному сокращению жаропонижающих лекарственных средств, разрешенных к применению в педиатрической практике. В настоящее время только парацетамол и

ибупрофен официально рекомендуются для использования при лихорадке у детей в качестве безопасных и эффективных жаропонижающих средств. Однако, несмотря на четкие рекомендации ВОЗ по выбору и применению антипиретиков при лихорадке у детей, отечественные педиатры все еще нередко продолжают использовать ацетил салициловую кислоту и анальгин.

Внедрение в практику здравоохранения формулярной системы по использованию лекарственных средств упорядочит выбор жаропонижающих препаратов. Формуляр – это документ по применению лекарственных средств, соблюдение правил которого позволит достичь оптимальной клинической и экономической эффективности лечения (Ю.Б.Белоусов,1999). В формуляре строго регламентируются показания и противопоказания, дозы и режим введения лекарственных препаратов. В основе формуляра лежат согласованные и принятые на международном и/или государственном уровне стандарты терапии, основанные на фактах доказательной медицины, тщательном анализе структуры заболеваемости, а также экономических показателей эффективности лечебных программ (А.Г.Чучалин и соавт.,2000). Отрадно, что в первом выпуске Федерального руководства для врачей по использованию лекарственных средств (Формулярная система, МЗ РФ, 2000) указано, что применение ацетилсалициловой кислоты противопоказано детям до 12 лет, а использование анальгина возможно только при интенсивной терапии. Строгое и неукоснительное выполнение регламентируемых Федеральным формуляром принципов использования лекарственных средств позволит не только избежать врачебных ошибок, но и оптимизировать фармакотерапию наиболее распространенных заболеваний (Ю.Л.Шевченко,2000).

## ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОДДЕРЖАНИЯ ТЕМПЕРАТУРНОГО ГОМЕОСТАЗА В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

В результате эволюции среди представителей животного мира – у птиц и млекопитающих – генетически закрепились способность поддерживать температуру тела на постоянном уровне, независимо от температурных колебаний внешней среды. Это свойство, называемое гомойотермностью, позволяет организму сохранять высокую интенсивность метаболизма и биологическую активность при изменениях температуры среды обитания. В то же время животные температура тела которых, а, соответственно, и интенсивность обменных процессов, изменяются параллельно колебаниям температуры окружающей среды называются пойкилотермными.

**Гомойотермность** (от греч. *Homoiós* – одинаковый + *Therme* – теплота) – способность организма поддерживать постоянную температуру тела и тем самым сохранять необходимые уровень обменных процессов и биологическую активность, независимо от колебаний температуры окружающей среды.

**Пойкilotермность** (от греч. *Poikilos* – разнообразный + *Therme* – теплота) – способность организма к изменению температуры тела в зависимости от колебаний температуры окружающей среды.

**Способность поддерживать температуру тела на постоянном уровне у гомойотермных животных обусловлена:**

- высоким уровнем теплопродукции основного обмена;
- теплоизоляционными свойствами покрова тела;
- наличием физиологических механизмов терморегуляции.

В обычных условиях у человека температура органов, крови и мозга поддерживается на уровне 37 °С. Границы физиологических колебаний этой температуры ±1,5°С. Интервал между нормальной и верхней летальной температурой внутренних органов составляет 6°С. Повышение температуры тела человека выше +43° С. практически не совместимо с жизнью. Нижняя летальная температура тела – минус 23° С.

Следует отметить, что нарушение физиологических функций организма отмечается уже при изменении температуры крови и внутренних органов на ±2-2,5°С от нормального уровня. Столь узкий диапазон колебаний температуры тела, при котором сохраняются физиологические функции организма, подчеркивает роль и значение процессов терморегуляции.

**Терморегуляция** – совокупность физиологических механизмов поддержания постоянной температуры организма с помощью регуляции процессов теплопродукции и теплоотдачи.

Для поддержания температурного гомеостаза в организме необходим постоянный контроль за адекватностью соответствия процессов теплоотдачи процессам теплопродукции.

Процессы обмена веществ в организме сопровождаются образованием тепловой энергии. При этом в органах с высокоинтенсивным уровнем метаболизма (печень, почки, головной мозг, при физической работе – мышцы) тепла образуется значительно больше, чем в других органах и тканях.

Для того, чтобы выравнять температуру тела в различных органах и системах организма происходит перенос тепла от органов с высоким уровнем теплообразования к участкам тела, где возможна теплоотдача (кожа, легкие). Этот процесс осуществляется посредством крови, которая обладает большой теплоемкостью. Интенсивность процессов кожной теплоотдачи контролируется кровенаполнением и скоростью объемного кровотока в сосудах кожи, а также активностью потоотделения.

Теплоотдача осуществляется за счет *конвекции, кондукции, испарения, радиации*

**Конвекция** – теплоотдача за счет передачи тепловой энергии от кожи движущимся средам, окружающим организм (воздух).

**Кондукция** – теплоотдача за счет передачи тепловой энергии предметам, непосредственно контактирующим с организмом (одежда).

Контроль за уравниванием процессов теплоотдачи и теплопродукции осуществляется центром терморегуляции, расположенном в преоптической области передней части гипоталамуса.

Нейроны центра терморегуляции окружены густой сетью капилляров. Кровь, проходя через капиллярное ложе преоптической области передней части гипоталамуса, “информирует” центр терморегуляции о температурном балансе организма. Кроме этого центр терморегуляции получает информацию от периферических терморцепторов. Изменение температуры крови и периферических терморцепторов активизируют нейроны центра терморегуляции. Последнее приводит к координированным изменениям активности центров теплопродукции и теплоотдачи, также расположенных в гипоталамусе.

На рисунках 1 и 2 схематично представлены механизмы терморегуляции, направленные на поддержание температурного гомеостаза при снижении и повышении температуры тела в физиологических условиях.

Рисунок 1

*Механизмы терморегуляции при снижении температуры тела.*



Понижение температуры тела сопровождается снижением температуры крови и раздражением периферических терморецепторов. Протекая через капилляры гипоталамуса, охлажденная кровь «информирует» центр терморегуляции о снижении температуры тела. Одновременно нейроны центра терморегуляции получают афферентную импульсацию об изменении температурного гомеостаза с периферических терморецепторов. В результате этого центр терморегуляции перестраивает работу центров теплопродукции и теплоотдачи. Поступающие от них к органам эфферентные сигналы направлены на нормализацию температуры

тела. Вначале снижается теплоотдача. Это осуществляется благодаря уменьшению кровотока через сосуды кожи. Повышение тонуса сосудов кожи приводит к уменьшению их кровенаполнения и уменьшению скорости кровотока. Последнее приводит к уменьшению теплопроводности кожи. Снижается потеря тепла посредством конвекции, кондукции, и излучения. Одновременно уменьшается потообразование, что приводит к потере тепла испарением.

Если этих компенсаторных механизмов не достаточно для нормализации температуры тела, то подключаются процессы, направленные на повышение теплопродукции. При этом усиливается интенсивность обменных процессов – несократительный термогенез (возрастание клеточного метаболизма энергоемких субстратов – жиров и углеводов), затем увеличивается синтез «мышечного тепла» в результате мышечного сокращения – «мышечной дрожи» (сократительный термогенез).

Таким образом, при снижении температуры тела механизмы перестройки терморегуляции направлены на увеличение выработки тепловой энергии в организме и уменьшение ее потерь во внешнюю среду. Скоординированное осуществление данных процессов приводит к нормализации теплового гомеостаза организма (рис.1).

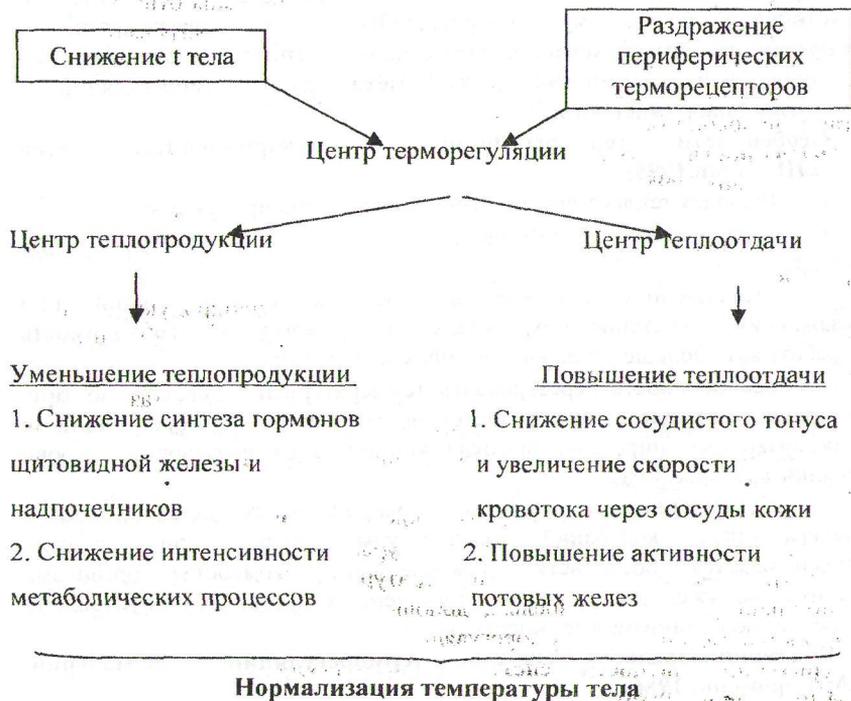
На рисунке 2 схематично представлены механизмы перестройки процессов терморегуляции при повышении температуры тела.

Повышение температуры тела сопровождается увеличением температуры крови и раздражением периферических терморцепторов. Кровь, проходя через капилляры гипоталамуса, «информирует» центр терморегуляции об изменении температурного гомеостаза организма. Одновременно центр терморегуляции получает афферентную импульсацию о повышении температуры тела с периферических терморцепторов. В результате этого центр терморегуляции перестраивает работу центров теплопродукции и теплоотдачи. Эфферентные сигналы от центров теплопродукции и теплоотдачи поступают к органам и тканям с целью включения механизмов, направленных на нормализацию температуры тела. Повышается теплоотдача за счет увеличения кровотока через сосуды кожи. Снижение тонуса сосудов кожи приводит к повышению их кровенаполнения и увеличению скорости кровотока. Все это приводит к повышению теплопроводности кожи. Увеличивается потеря тепла благодаря усилению конвекции, кондукции и излучения. Одновременно включаются процессы направленные на снижение теплопродукции – уменьшается интенсивность обменных процессов. В случаях напряжения механизмов терморегуляции при повышении

температуры тела теплоотдача может возрастать за счет тахипноз, благодаря перспирации через дыхательные пути.

Рисунок 2

### Механизмы терморегуляции при повышении температуры тела



Таким образом, при изменениях температуры тела механизмы перестройки терморегуляции направлены на содружественное и тонко сбалансированное изменение активности функционирования процессов теплопродукции и теплоотдачи, благодаря чему строго поддерживается постоянство температурного гомеостаза в организме.

## ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ ДЕТСКОГО ОРГАНИЗМА

Зрелый доношенный новорожденный ребенок по уровню терморегуляции может считаться гомойотермным, но с меньшим диапазоном внешних температур, при котором поддерживается температура тела на постоянном уровне. Эта гомойотермия относительно неустойчива и поэтому новорожденные легко перегреваются и охлаждаются. Это объясняется возрастными анатомо-физиологическими особенностями и напряженностью механизмов терморегуляции в организме новорожденного.

**Особенности терморегуляции у новорожденных детей (Н.П.Шабалов, 1995):**

- большая теплоотдача по отношению к теплопродукции;
- ограниченная способность усиления теплоотдачи при перегревании;
- ограниченная способность усиления теплопродукции при охлаждении (угнетение сократительного термогенеза; необходимость вырабатывать больше тепла на единицу массы тела);
- неспособность перестраивать температурный гомеостаз по типу лихорадки (относительная резистентность центра терморегуляции к лейкоцитарному пирогену; высокая концентрация в сыворотке крови аргинин-вазопрессина).

У недоношенных и незрелых новорожденных детей диапазон температурных колебаний температуры среды, при которых поддерживается постоянство температурный гомеостаз организма значительно уже, чем у зрелых, доношенных детей. Это обусловлено незрелостью механизмов терморегуляции.

**Критерии зрелости системы терморегуляции (А.В.Мазурин, И.М.Воронцов; 1986)**

- Стабильность ректальной температуры при температуре воздуха 20-22°C;
- Наличие разности между ректальной и аксиллярной температурой;
- Наличие суточного ритма температуры тела;
- Развитие лихорадки при инфекционных заболеваниях

Кроме недоношенности и морфо-функциональной незрелости дисфункцию терморегуляции могут вызывать различные патологические состояния (гипоксия, внутричерепная родовая травма, внутриутробные инфекционные процессы, протекающие с поражением ЦНС и др.).

Особенностями теплопродукции новорожденных детей является преобладание несократительного термогенеза над другими механизмами образования тепловой энергии. У здорового доношенного ребенка несократительный термогенез в основном осуществляется за счет метаболизма бурой жировой ткани. При этом следует помнить, что запасы теплообразующей жировой ткани у здорового новорожденного быстро уменьшаются, достигая минимума к концу неонатального периода (А.В.Мазурин, И.М.Воронцов; 1986). К этому времени созревают механизмы сократительного термогенеза.

К особенностям процессов теплоотдачи новорожденного ребенка следует отнести высокий уровень пассивной потери тепловой энергии путем конвекции и кондукции. Это связано с особенностями строения кожи в этот возрастной период – богатой васкуляризацией и тонкостью теплоизолирующего слоя. Кроме этого повышенная теплоотдача обусловлена большой поверхностью тела на единицу массы. Теплоотдача за счет испарения с поверхности кожи формируется значительно позже – после созревания адекватных механизмов потоотделения. В целом, созревание регулируемой теплоотдачи завершается только к 7-8 –летнему возрасту.

На температуру тела здорового ребенка раннего возраста оказывают влияние многие факторы. Так, во время сна и голодания температура понижается, после приема пищи, мышечных нагрузок, психического и эмоционального возбуждения повышается. Суточные колебания температуры определяют ее максимальными цифрами в 15-18 часов и минимальными утром – в 4-6 часов. Эта разница может составлять у младших детей до  $0,6^{\circ}\text{C}$ , у более старших –  $0,3^{\circ}\text{C}$ . Особенно лабильна температура у детей первых 6 месяцев жизни.

## ЛИХОРАДКА

В процессе эволюции у гомойотермных представителей животного мира выработалась и генетически закрепились типовая терморегуляторная защитно-приспособительная реакция в ответ на воздействие различных патогенных раздражителей. Эта реакция проявляется перестройкой температурного гомеостаза и направлена на повышение температуры тела в ответ на воздействие различных патогенных раздражителей (пирогенов) принято обозначать лихорадкой.

Лихорадка принципиально отличается от нормальной реакции на чрезмерную выработку или потерю тепла организмом. Это связано с тем, что при снижении (охлаждение организма из-за погодных условий и др.) сохраняется установка центра терморегуляции на нормализацию

температуры. В то время как при лихорадке терморегуляция целенаправленно «перестраивает» процессы теплопродукции и теплоотдачи на изменение температурного гомеостаза в сторону повышения температуры организма. Кроме того, что при лихорадке температурный гомеостаз переключается на более высокий уровень («установка новой точки термостата»), также принципиально отличаются от нормального термогенеза и механизмы активизации центра терморегуляции.

Поскольку лихорадка является неспецифической защитной реакцией организма, то причины, ее вызывающие, весьма разнообразны. Для практических целей принято выделять лихорадку, возникающую при инфекционных заболеваниях (инфекционная лихорадка) и неинфекционную, вызываемую асептическим воспалением, различными тканевыми повреждениями и нарушениями функции ЦНС.

Лихорадка инфекционного генеза встречается наиболее часто и развивается в ответ на воздействие пирогенов вирусной или бактериальной природы.

Значительно сложнее генез температурной реакции неинфекционной природы. Повышение температуры тела неинфекционного характера может быть:

- **центрального генеза** (повреждение различных отделов ЦНС – кровоизлияние, опухоль, травма, отек мозга, дефекты развития);
- **психогенного генеза** (функциональные нарушения высшей нервной деятельности – невроз, психические расстройства, эмоциональное напряжение, воздействие гипноза);
- **рефлекторного генеза** (болевого синдром при мочекаменной, желчнокаменной болезни, раздражение брюшины и др.);
- **эндокринного генеза** (гипертиреоз, феохромоцитомы);
- **резорбционного генеза** (ушиб, сдавление, разрез, ожог, некроз, асептическое воспаление, гемолиз способствуют образованию эндогенных пирогенов белковой природы (нуклеиновых кислот));
- **лекарственная** (энтеральное или парентеральное введение ксантиновых препаратов, эфедрина, метиленовой сини, гиперосмолярных растворов, антибиотиков, дифенина, сульфаниламидов).

Каждый из этих вариантов лихорадки, несмотря на общие механизмы нарушения терморегуляции, имеет специфические особенности патогенеза и клинической картины. Температурная реакция неинфекционного происхождения связана с центральным и периферическим действием эндогенных пирогенов, гормонов и медиаторов. Основным звеном патогенеза в данном случае является снижение теплоотдачи, без усиления теплопродукции.

Для детального изучения вопроса об этиологии лихорадки и клинических особенностях гипертермии могут быть рекомендованы монография М.И.Лоурина «лихорадка у детей» (1985), глава «семиотика лихорадки» из книги Н.Г.Зернова и О.Ф.Тарасова «Семиотика детских болезней» (1984), а также глава «Повышение температуры тела» из книги «Дифференциальная диагностика важнейших симптомов детских болезней» под ред. И.Андреева (1977), указанные в библиографическом списке.

## ПАТОГЕНЕЗ ЛИХОРАДКИ

Принципиальные различия в механизмах развития лихорадки и нормального термогенеза предполагались давно, но стали понятны только в конце 19 – начале 20 вв.. Результаты данных исследований убедительно показали, что в основе лихорадки лежат своеобразные изменения деятельности нервных центров регуляции теплообмена. Эти изменения направлены на переключение температурного гомеостаза на более высокий уровень за счет одновременного повышения теплопродукции и ограничения теплоотдачи. Детальная расшифровка патогенеза лихорадки стала возможной только после мощного прорыва в таких фундаментальных областях медицинской науки, как иммунологии и биохимии.

Установлено, что интегральным компонентом патогенеза лихорадки являются фагоцитирующие клетки крови (нейтрофилы, моноциты) и тканевые макрофаги. Доказано, что пирогенные свойства эндотоксина грам-отрицательных возбудителей обусловлены входящим в их состав липополисахаридом клеточной мембраны. Изменение гомеостаза организма при инфекционной инвазии или неинфекционном воспалительном процессе приводит к активизации фагоцитоза и повышенному синтезу фагоцитами биологически активной субстанции, приводящей к повышению температуры тела и, благодаря этому обозначенной эндогенным или лейкоцитарным пирогеном. В дальнейшем было установлено, что лейкоцитарный пироген не однороден, а представляет собой группу белков, среди которых были выделены 2 активных полипептида с относительной молекулярной массой 13000-20000. Последние, по предложению ДЖ.Оппенгейма, К.Мельцера и О.Мицела с 1979 г. принято обозначать как **интерлейкин-1**.

**Интерлейкин-1** (эндогенный или лейкоцитарный пироген) – биологически активное вещество, выполняющее свойство медиатора межклеточного взаимодействия острой фазы воспаления.

По согласованному мнению ИЛ-1 считается основным иницирующим медиатором в механизме развития лихорадки и других процессов острой фазы воспаления (С.В.Сапер, С.Д.Бредер, 1992). ИЛ-1 стимулирует секрецию простогландинов, амилоидов А и Р, С-реактивного белка, гаптоглобина,  $\alpha_1$ -антитрипсина и церулоплазмина. Под действием ИЛ-1 иницируется продукция Т-лимфоцитами интерлейкина-2 и повышается экспрессия клеточных рецепторов. Кроме этого происходит усиление пролиферации В-лимфоцитов, стимуляция секреции антител и экспрессии мембранного Ig-рецептора.

В нормальных условиях ИЛ-1 не проникает через гематоэнцефалический барьер. Однако при нарушении иммунного гомеостаза (инфекционное или неинфекционное воспаление) ИЛ-1 достигает преоптической области передней части гипоталамуса и взаимодействует с рецепторами нейронов центра терморегуляции (J.C.Foreman.1989). При этом активизируется ЦОГ, что приводит к повышению внутриклеточного уровня циклического аденозин-3',5'-монофосфата (цАМФ). Увеличение концентрации цАМФ способствует внутриклеточному накоплению ионов  $Ca^{2+}$ , изменению  $Na/Ca$ -соотношений и перестройке активности центров теплопродукции и теплоотдачи. Это приводит к повышению образования тепловой энергии и снижению теплоотдачи. Усиление теплопродукции достигается за счет усиления метаболических процессов и сократительного термогенеза. Одновременно происходит сужение сосудов кожи и подкожной клетчатки, уменьшается скорость периферического сосудистого кровотока, что приводит к снижению теплоотдачи. Устанавливается новый уровень температурного гомеостаза – на более высокой точке, - что приводит к повышению температуры тела (рис.3).

Рисунок 3

### Патогенез лихорадки

Инфекционные пирогены  
(бактериальные экзо- и  
эндотоксины, вирусы)

Неинфекционные пирогены  
(продукты тканевого распада,  
опухолевые клетки и др.).

Фагоциты (нейтрофилы,  
моноциты, макрофаги)

Секреция и синтез интерлейкина-1

Лимфоциты

Активизация  
переработки  
антигенной  
информации

Центры теплообмена  
в гипоталамусе:

Активизация  
циклооксигеназы

Синтез простагландина E<sub>1</sub>

Повышение уровня цАМФ

Изменение

Na/Ca-соотношения

Перестройка  
терморегуляции  
(повышение теплопродукции  
и снижение теплоотдачи)

Печень

Синтез белка  
острой фазы  
воспаления

Развитие лихорадки

## КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ И БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛИХОРАДКИ

До активного внедрения в медицинскую практику жаропонижающих и антибактериальных средств анализ особенностей течения лихорадочной реакции играли важное диагностическое значение. При этом были выделены специфические особенности лихорадки при многих инфекционных заболеваниях (брюшной тиф, малярия, сыпной тиф и др.). В то же время С.П. Боткин еще в 1885 г. обращал внимание на условность и абстрактность усредненных характеристик лихорадки (цит. По Н.П.Веселкину, 1980). Кроме этого обязательно необходимо учитывать и тот факт, что характер лихорадки зависит не только от патогенности, пирогенности возбудителя и массивности его инвазии или степени выраженности процессов асептического воспаления, но и от индивидуальных возрастных и конституционных особенностей реактивности пациента, фоновых его состояний.

Лихорадку принято оценивать по степени повышения температуры тела, длительности лихорадочного периода и характеристику температурной кривой:

### В зависимости от степени повышения температуры:

- Субфебрильная.....37,2°-38,0°С
- Низкая фебрильная.....38,1°-39,0°С
- Высокая фебрильная.....39,1°-40,1°С
- Чрезмерная фебрильная.....свыше 41,1°С

### В зависимости от продолжительности лихорадочного периода:

- Эфемерная – от нескольких часов до нескольких дней.
- Острая – до 15 дней
- Подострая – до 45 дней.
- Хроническая – свыше 45 дней.

### В зависимости от характера температурной кривой:

1. **Постоянная лихорадка (febris continua)** – характеризуется повышением температуры тела, при ее суточных колебаниях не более 1°С.
2. **Послабляющая лихорадка (febris remittens)** – характеризуется повышением температуры тела, при котором суточные колебания температуры превышают 1°С. Температура может опускаться ниже 38°С, но не достигает нормальных цифр.

3. **Переменяющаяся лихорадка (febris intermittens)** – лихорадка, при которой в пределах суток чередуются периоды нормальной и повышенной температуры.

4. **Извращенная лихорадка (febris invera)** – лихорадка, при которой отмечается зрещение суточного температурного ритма с более высокими подъемами температуры в утренние часы.

5. **Истошающая лихорадка (febris hectica)** – лихорадка, характеризующаяся подъемом температуры тела до высоких цифр с очень быстрым ее снижением. Возможно несколько эпизодов подъема температуры и ее падения в течение суток.

6. **Неправильная лихорадка (febris atypia)** – лихорадка, при которой отсутствуют какие-либо закономерности.

Следует отметить, что в настоящее время, из-за широкого применения этиотропных (антибактериальных) и симптоматических (жаропонижающих) лекарственных средств уже на ранних сроках инфекционного заболевания, типичные температурные кривые редко приходится видеть на практике.

При анализе температурной реакции очень важно не только оценить величину ее подъема, продолжительность и колебания, но сопоставить это с состоянием ребенка и клиническими проявлениями заболевания. Это не только существенно облегчит диагностический поиск, но и позволит выбрать правильную тактику наблюдения и лечения пациента, что в конечном итоге и определит прогноз заболевания.

Особо следует обращать внимание на клинические эквиваленты соответствия процессов теплоотдачи повышенному уровню теплопродукции, т.к. в зависимости от индивидуальных особенностей и фоновых состояний лихорадка, даже при одинаковом уровне гипертермии, у детей может протекать по разному. Так, если при повышении температуры тела теплоотдача соответствует теплопродукции, то это свидетельствует об адекватном течении лихорадки. Клинически это проявляется нормальным поведением и самочувствием ребенка, розовой или умеренно гиперемированной окраской кожи, влажной и теплой на ощупь. Это прогностически благоприятный вариант лихорадки.

В том случае, когда при повышении температуры тела теплоотдача из-за существенного нарушения периферического кровообращения неадекватна теплопродукции, лихорадка приобретает неадекватное течение. Клинически при этом отмечаются нарушение состояния и самочувствия ребенка, сохраняющийся озноб, бледность кожных покровов, акроцианоз, холодные стопы и ладони. Эти клинические проявления свидетельствуют о патологическом течении лихорадки,