

Л.В. Квашнина, д.м.н., профессор, руководитель отделения медицинских проблем здорового ребенка и премоорбидных состояний,
Ю.А. Маковкина, к.м.н., ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Лихорадка у детей: механизмы возникновения и лечение

Лихорадка – это повышение температуры тела относительно нормальных суточных величин, обусловленное изменениями в терморегуляторном центре. Этот центр расположен в передней гипоталамической области и обеспечивает постоянство температуры тела, поддерживая равновесие между теплопродукцией (особенно в мышечной ткани и печени) и теплоотдачей. Гипертермия – это повышение температуры тела без участия гипоталамуса, как правило, вследствие недостаточной теплоотдачи (например, при физической нагрузке, приеме лекарственных средств, уменьшающих потоотделение, и высокой температуре окружающей среды).

Не существует четко определенных показателей нормальной температуры. Это обусловлено тем, что температура тела изменяется в зависимости от возраста, времени суток, физической активности, условий окружающей среды. Такая индивидуальная вариабельность ограничивает применение средних величин температуры тела, взятых из исследований популяции.

Более точно можно описать нормальную температуру тела как диапазон величин для каждого индивидуума.

Почему же сложилось мнение, что нормальная температура тела равна 36,6°C?

Это связано с исследованиями немецкого врача Карла Вундерлиха, который в 1868 г. провел миллион измерений у 25 тыс пациентов с помощью термометра длиной примерно 30 см для измерений аксиллярной температуры и установил, что «нормальная» температура тела человека 36,6°C.

Типичный циркадный ритм вариаций температуры тела устанавливается к 2 годам жизни. Самая высокая температура обычно отмечается во второй половине дня (17.00-19.00), а минимальная ранним утром (2.00-6.00). Дневные колебания составляют от 0,1 до 1,3°C.

Средняя суточная температура в полости рта у здоровых людей 18-40 лет составляет 36,8±0,4°C (минимальная – в 6:00 и максимальная – между 16:00 и 18:00). Суточные колебания температуры составляют 0,5°C, реже – 1°C. У 99% здоровых людей температура в полости рта в 6:00 не превышает 37,2°C, а в 16:00 – 37,7°C. Таким образом, о лихорадке можно говорить, если температура в полости рта выше 37,2°C утром и 37,7°C вечером. Температура в прямой кишке обычно на 0,6°C выше, чем в полости рта; очень близка к ней температура свежевыпущенной мочи. Температура в нижнем отделе пищевода лучше всего отражает температуру ядра тела. В отличие от гипертермии при лихорадке утренняя температура обычно ниже вечерней (как в норме). Единой классификации уровня температуры тела до сегодняшнего дня не существует. Принято различать: субфебрилитет – температура тела 37-37,9°C; умеренную лихорадку – 38-39,9°C; высокую – 40-40,9°C и гиперпирексию – выше 41°C. Причины изменения температуры тела, включая значительные ее колебания, настолько разнообразны, что их установление представляет немалые трудности даже для опытных врачей. Между тем определение этиологических факторов дает реальные возможности для оптимального терапевтического воздействия. Условно можно выделить три группы причинно-значимых факторов, обуславливающих повышение температуры тела человека:

– обуславливающие гипертермию – тепловой удар, гипертиреоз, отравление ядами и токсинами;

– обуславливающие лихорадку – инфекционные и неинфекционные заболевания;

– вызывающие нормальные колебания – физическая нагрузка, прием пищи, циркадные ритмы.

Согласно классическим представлениям развитие лихорадки связано с цитокинами – интерлейкинами (ИЛ)-1β и 6,

фактором некроза опухолей α (ФНОα) и т.д., выделяемыми преимущественно активированными периферическими мононуклеарными фагоцитами и другими иммунными клетками. Учитывая что прямое проникновение высокогидрофильных белков-цитокинов к центрам терморегуляции головного мозга в пределах передней преоптической области гипоталамуса ограничено гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ), установлены механизмы передачи сигналов, опосредованные через цитокины. С одной стороны, цитокины, транспортируемые кровотоком, могут воздействовать на участки, лишенные ГЭБ, так называемые паравентрикулярные органы. С другой – циркулирующие цитокины могут взаимодействовать с их специфическими рецепторами на эндотелиальных и периваскулярных клетках головного мозга и таким образом стимулировать высвобождение из этих структур пирогенных медиаторов в мозговую ткань.

Лихорадочный ответ необходим как неотъемлемая часть защитной реакции организма. Положительное действие лихорадки заключается в ослаблении бактериальной пролиферации и поддержании мембранного гомеостаза во время заболевания. Высокая температура тела препятствует синтезу липополисахаридов (ЛПС) грамотрицательными бактериями. Несмотря на большое количество аргументов в пользу необходимости умеренного повышения температуры тела во время инфекции, при повышении температуры выше определенных значений лихорадка может стать опасной. Известно, что в организме существуют механизмы регуляции температуры, не позволяющие ей подниматься выше 41°C, поскольку при этом возникает возможность повреждения прежде всего головного мозга. Следовательно, физиологические жаропонижающие системы регулируют величину и продолжительность лихорадочного ответа по принципу обратной связи (рис. 1). Эти механизмы, опосредованные эндогенными антипиретиками, могут реализоваться на различных уровнях, ответственных за индукцию и течение лихорадки. Эндогенные антипиретики (глюкокортикоиды, нейропептиды, цитокины и т.д.), как и экзогенные, являются агентами, которые понижают высокую температуру тела и предотвращают развитие лихорадки, но при этом не влияют на нормальную температуру.

Полагают, что жаропонижающие эффекты глюкокортикоидов опосредованы различными механизмами. Прежде всего они модулируют синтез цитокинов. Взаимодействие бактериальных ЛПС или молекулярных комплексов болезнетворных микроорганизмов с их соответствующими рецепторами приводит к транслокации ядерных факторов транскрипции κB (NF-κB) и белка активации-1 (AP-1), которые вызывают экспрессию многочисленных генов, вовлеченных в воспаление, включая гены, кодирующие синтез ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНОα, обладающих полифункциональным механизмом действия. Транскрипция этих генов эффективно подавляется глюкокортикоидами

на различных молекулярных уровнях, приводя к уменьшению синтеза эндогенного пирогена. Подавление NF-κB и AP-1 может происходить из-за прямого взаимодействия белок-белок между активированными ядерным глюкокортикоидным рецептором и факторами транскрипции, вовлеченными в генерацию воспалительных продуктов. Кроме того, описана регуляция белка-ингибитора NF-κB глюкокортикоидами. В свою очередь белок-ингибитор NF-κB предотвращает NF-κB-зависимую генную транскрипцию. Наконец, конкуренция глюкокортикоидов с NF-κB и AP-1 за необходимые молекулы коактиватора расценивается как возможность вызывать подавление экспрессии генов. Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы циркулирующими цитокинами может быть рассмотрена как эффективная регуляция по типу обратной связи силы и продолжительности биологических эффектов активизированного каскада цитокинов. Эти эффекты включают проявления лихорадки, поэтому глюкокортикоиды могут рассматриваться как эндогенные антипиретики.

Однако действие глюкокортикоидов при лихорадке направлено не только на подавление синтеза эндогенных цитокинов. Установлено, что жаропонижающий эффект этих гормонов также опосредован



Л.В. Квашнина

вазопрессинергических V1-рецепторов. Так, введение антагонистов V1-рецепторов в переднюю септальную область мозга повышало и пролонгировало лихорадку у крыс. В то же время электрическое возбуждение ядер stria terminalis – сигнал для нервных окончаний передней септальной области, содержащих АВП, – вызывало антипиретический эффект. Кроме того, электрофизиологические и нейронатомические исследования показали многочисленные связи между лимбической и гипоталамической структурой. Эти данные позволяют отнести переднюю септальную область к терморегуляторным путям. Предполагается, что АВП модулирует активность нейронов передней септальной области, которые затем передают эту информацию в гипоталамические терморегуляторные структуры. С помощью нейрональной циркуляции, активированной интрасептальным выбросом АВП, ограничение лихорадки по силе и продолжительности может противодействовать изменениям в гипоталамической терморегуляторной системе, вызванным пирогенами. Кроме того, полагают, что при реализации антипиретического эффекта рассматриваемого нейропептида возможен синергизм между АВП-рецепторами и ферментом ЦОГ и присутствие АВП может повысить эффективность нестероидных противовоспалительных средств.

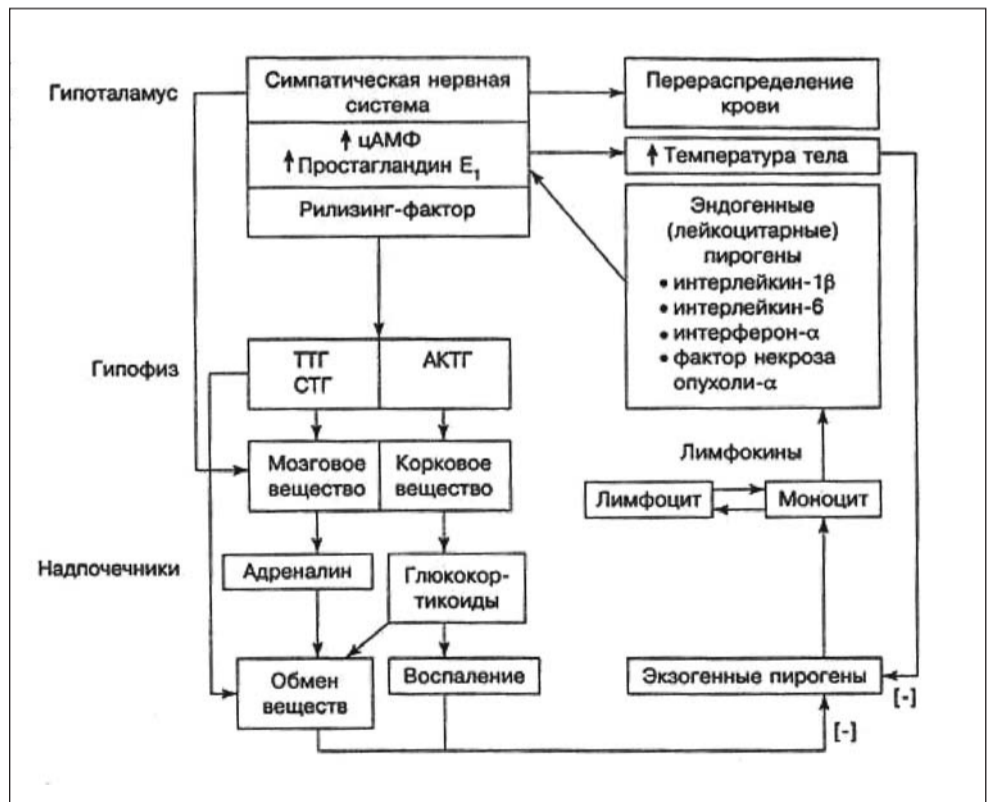


Рис. 1. Схема патогенеза лихорадки
АКТГ – адренокортикотропный гормон; СТГ – соматотропный гормон; ТТГ – тиреотропный гормон.

липокортином-1, синтезирующимся под воздействием глюкокортикоидов белком, который угнетает фосфолипазу A₂ и понижает экспрессию ЛПС-индуцированной циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), важного звена в патогенезе лихорадки.

Другим эндогенным антипиретиком является нейропептид аргинин-вазопрессин (АВП). Антипиретический эффект АВП опосредован активацией

Доказано, что при внутрижелудочковом введении другого нейропептида (галинина) снижалась лихорадка у животных.

Основываясь на сведениях о наличии в ЦНС самостоятельной ренин-ангиотензиновой системы, было показано, что ангиотензин II мозга является одним из факторов эндогенного антипиреза.

Продолжение на стр. 20.

Квашнина Л.В., д.м.н., профессор, руководитель отделения медицинских проблем здорового ребенка и пренатальных состояний, **Маковкина Ю.А.**, к.м.н., ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Лихорадка у детей: механизмы возникновения и лечение

Продолжение. Начало на стр. 19.

Центральное действие ангиотензина II приводит к снижению содержания β-эндорфина, норадреналина и повышению функциональной активности α-адренореактивных систем в гипоталамической области мозга, что способствует адаптации к теплу и повышению устойчивости к перегреванию. Одной из причин этих изменений, по-видимому, является способность ангиотензина II стимулировать повышение импульсной активности теплочувствительных нейронов переднего гипоталамуса в условиях повышения температуры тела. Предполагается, что повышение активности ренин-ангиотензиновой системы в центрах терморегуляции имеет значение в механизме жаропонижающего действия антипиретиков. Выявлено, что препараты, угнетающие активность ренин-ангиотензиновой системы, способны влиять на развитие пирогенальной лихорадки. Предварительное введение в желудочки мозга блокатора ангиотензиновых рецепторов саралазина, ингибитора ренина пепстатина А, ингибитора ангиотензин-превращающего фермента N-сукцинил-L-пролина способствует перегреванию и ускоряет развитие гипертермии.

Доказано, что в терморегуляции активное участие принимают меланокортины — пептиды, производные проопиомеланокортина (ПОМК). Преобладающим участком экспрессии ПОМК является аденогипофиз и две группы нейронов головного мозга. Основная меланокортин-продуцирующая группа нейронов ЦНС расположена в дугообразном ядре среднего гипоталамуса, откуда возбуждение передается в передний мозг и центры ствола мозга, вовлеченные в нейроэндокринную и автономную регуляцию. Вторая малочисленная группа нейронов расположена в каудальных отделах мозга. Проекция меланокортин-продуцирующих нейронов сконцентрированы в септальной и вентромедиальной преоптической областях гипоталамуса, которые являются основными центрами терморегуляции.

Принято считать, что в ЦНС существует несколько независимых систем антипиретического действия, включающих разные нейропептиды и способных вовлекаться в регуляцию температуры тела в различных сочетаниях и последовательности.

Установлено, что введение эстрогена и прогестерона крысам с удаленными яичниками сокращает продолжительность лихорадки вследствие снижения уровня ИЛ-1β в плазме и активности ЦОГ-2 в гипоталамусе. Однако присутствие АВП в терморегуляторных областях мозга зависит от непрерывной секреции андрогенов. Следовательно, существуют различные механизмы участия половых гормонов в эндогенном антипиретическом ответе: опосредованное — угнетение эндогенного синтеза цитокинов, и прямое действие на мозг путем модуляции нейрональных путей, которые вовлечены в эндогенный антипиретический ответ.

Гормон шишковидной железы мелатонин, модулирующий множество физиологических функций (циркадные ритмы, воспроизводство, сон, температуру тела и др.), косвенно влияет на снижение температуры тела при лихорадке, уменьшая экспрессию фермента ЦОГ-2 в мозге, вызванную ЛПС.

К основным эндогенным антипиретикам относятся жаропонижающие

цитокины. Антагонист рецептора ИЛ-1 — эндогенная молекула, которая противодействует эффектам ИЛ-1β. При его экзогенном введении лихорадка, вызванная бактериальными ЛПС, купируется.

ИЛ-10 относится к группе противовоспалительных цитокинов. Он способен подавлять образование ИЛ-2, интерферона-7 Т-хелперами, ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНОα. Участие в механизмах антипиреза принимает также ИЛ-18.

ФНОα часто характеризуется как эндогенный пироген, а не антипиретик, основываясь на том факте, что его введение вызывает лихорадку как у экспериментальных животных, так и у человека. Считают, что ФНОα одновременно с повышением температуры усиливает высвобождение в головном мозге α-меланотропина, который, не выходя из кровотока, воздействует на центр терморегуляции, снижая температуру тела. Следует иметь в виду, что синтезированный в организме ФНОα может нейтрализоваться полностью или частично ФНОα-связывающим белком.

К эндогенным пирогенам, влияющим на терморегуляторный центр гипоталамуса, также относятся производные простагландинов (ПГ). ПГ E₂ является производным арахидоновой кислоты, которая образуется при расщеплении мембранных фосфолипидов фосфолипазой А. На втором этапе арахидоновая кислота преобразуется в простагландин H₂ циклооксигеназами.

Наконец, ПГ H₂ изомеризуется в ПГ E₂ простагландин-Е-синтетазой (ПГЕС). Для каждого из этих этапов существует несколько изоферментов. ЦОГ-2 и микросомальный ПГЕС-1 являются индуцибельными ферментами, которые регулируются NF-κB. Экспрессия ЦОГ-2 и микросомальной ПГЕС-1 в мозге и последующая секреция ПГ E₂ широко известны как основные этапы развития лихорадки. Однако при лихорадке также секретруется простагландин D₂ и его метаболит 15-десокси-простагландин 12 (15дППГ2). В моноцитах и фибробластах действие ПГ E₂ и 15дППГ2 вызывает повышение секреции ЦОГ-2. Предполагается наличие положительной обратной связи между повышенным уровнем простагландинов и ЛПС-индуцированной секрецией ЦОГ-2.

Показано, что в биотрансформации арахидоновой кислоты участвует не только ЦОГ-2, но и липооксигеназы и ферментная система цитохрома P450. Липооксигеназный путь расщепления арахидоновой кислоты приводит к образованию лейкотриенов. При воспалении активность 5-липооксигеназы происходит при ее перемещении из цитозоля на ядерную мембрану, где образуется основная часть лейкотриенов. В то же время экспрессия 5-липооксигеназы в мозге стимулируется глюкокортикоидами, которые в значительных количествах выделяются при воспалении в целом и лихорадке, вызванной ЛПС, в частности. Этот факт может быть расценен как связь между продуктами деятельности 5-липооксигеназы и эндогенного антипиретического ответа. Существуют данные о том, что ингибитор липооксигеназы и цитохром-P450-зависимой монооксигеназы так же, как и селективный ингибитор цитохром-P450-зависимого пути окисления, усиливает лихорадку. Исследование роли цитохром-P450-монооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты в эндогенном антипиретическом ответе показало, что этот путь приводит к формированию эпоксиэйкозаноидов, поэтому тоже относится

к липооксигеназному пути. Блокада цитохром-P450-зависимого пути превращения арахидоновой кислоты усиливала лихорадку, вызванную введением ИЛ-1β.

Экспериментально доказано модулирующее воздействие оксида азота (NO) на лихорадку. NO — широко распространенная молекула-посредник, которая вовлечена в регуляцию многочисленных иммунологических и автономных функций организма. После формирования основных (эндотелиальных и нейрональных) или индуцибельных изоформ фермента NO-синтазы оксид азота проявляет большинство своих физиологических эффектов, активируя гуанилатциклазу, и таким образом увеличивает уровень цГМФ в клетках-мишенях. Путь передачи сигнала в мозге опосредованно через NO-цГМФ участвует в контроле гомеостаза, включая регулирование температуры тела. Предполагается, что усиленный синтез NO может предотвратить лихорадку путем воздействия по типу положительной обратной связи на глутаматергические нейроны. В то время как в головном мозге модулирующее воздействие NO при лихорадке вызывает жаропонижающий эффект, его периферическая роль в формировании процесса неясна. Поскольку системное введение ингибиторов NO-синтазы снижает лихорадку, предполагается, что периферический NO может действовать как пирогенный сигнал для мозга. Однако существуют данные о том, что жаропонижающий эффект системного введения ингибитора NO-синтазы N-нитро-L-аргинина происходит вследствие подавления метаболической теплопродукции, и, таким образом, антипиретический эффект проявляется только в том случае, если лихорадка вызвана усиленной теплопродукцией, особенно при пониженной температуре окружающей среды.

Установлен эффект липокортина-1 (ЛК-1), представителя липокортинового ряда белков, который обнаруживается преимущественно в мозге и легких, на лихорадочный процесс. Он является мощным противовоспалительным агентом, действие которого связано с опосредованием эффектов глюкокортикоидов, включая подавление лихорадки, и торможением обратной связи в системе гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников. Кроме того, ЛК-1 влияет на ослабление лихорадочного ответа, связанного со старением. Выявлено, что N-концевой фрагмент ЛК-1 купирует ЛПС-индуцированный синтез ПГ E₂, экспрессию ЦОГ-2 и индуцибельной NO-синтазы в культуре микроглиальных клеток *in vitro*. Подавляющий эффект дексаметазона на ЛПС-индуцированный синтез NO в этих клетках блокировался введением экзогенного анти-ЛК-1. Это свидетельствует о том, что свойственная микроглиальным клеткам экспрессия ЛК-1 чувствительна к подавляющему действию глюкокортикоидов. Поскольку индукция ЦОГ-2-зависимого синтеза ПГ E₂ в микроглии вовлекается в пирогенный ответ на ЛПС и цитокины, по-видимому, эффекты ЛК-1 на микроглиальные клетки при лихорадке вносят определенный вклад в жаропонижающее действие глюкокортикоидов.

Итак, выявлено множество критериев, согласно которым различные биомолекулы относятся к эндогенным антипиретикам. Это подтверждено снижением температуры при введении данного вещества, увеличением его эндогенного синтеза при лихорадке, усилением лихорадочного ответа при нейтрализации биологического действия или блокаде эндогенного синтеза. Все соединения, описанные выше, обладают этими свойствами. Они снижают лихорадку при системном (глюкокортикоиды, антагонист рецептора ИЛ-1β, ИЛ-10 и др.) или центральном (АВП, α-меланотропин, NO и др.) введении. Доказано, что многие из эндогенных антипиретиков при лихорадке продуцируются в значительных количествах и могут играть физиологическую

роль в регуляции лихорадочного ответа. Эксперименты по селективному блокированию предполагаемого эндогенного антипиретика приводили к пролонгированию или усилению лихорадки.

Таким образом, функционирование эндогенной антипиретической системы организма при лихорадке направлено на предотвращение повышения температуры тела до опасных значений.

В чем же состоит физиологический смысл лихорадки?

Повышение температуры тела приносит организму некоторую физиологическую выгоду, включая усиление как клеточного, так и гуморального иммунитета, а также прямое антимикробное действие, стимулируя фагоцитарную и бактерицидную активность нейтрофилов и цитотоксическое действие лимфоцитов.

Снижение температуры ниже 38°C подавляет продукцию эндогенных пирогенов, отрицательно влияя на качество иммунного ответа.

Защитный характер лихорадки при инфекционных заболеваниях убедительно продемонстрирован как в экспериментальных исследованиях (при подавлении температурной реакции у животных увеличивалась летальность), так и в клинических испытаниях — при этом у детей наблюдалось увеличение продолжительности лихорадочного периода, ослабление иммунного ответа, увеличение периода выделения вирусов при острых респираторных вирусных инфекциях.

Таким образом, лихорадка — это один из способов борьбы с инфекцией, который во многих случаях помогает выжить, поэтому в организме предусмотрено несколько механизмов развития лихорадки и присутствует большое количество эндогенных пирогенов.

В то же время имеются и отрицательные стороны лихорадки, которые отнюдь не сводятся к субъективно неприятным ощущениям. При повышении температуры тела на 1°C потребление кислорода увеличивается на 13%, повышается потребность в жидкости и расходуется энергия. Это может быть опасно для больных с нарушенным коронарным и мозговым кровообращением, а также для плода. ИЛ-1 и ФНОα ускоряют катаболизм в мышцах. Это приводит к снижению массы тела и отрицательному азотистому балансу, а образующиеся аминокислоты используются для глюконеогенеза, синтеза белков острой фазы воспаления и формирования активированных клонов лимфоцитов. Мышление при лихорадке замедлено, могут развиваться сопор и спутанность сознания, а у детей — эпилептические припадки, особенно если они уже возникали раньше. Однократное повышение температуры тела выше 37,8°C в I триместре беременности удваивает риск пороков развития нервной трубки у плода.

Проявления лихорадочной реакции

Многие проявления лихорадочной реакции, такие как боль в спине, генерализованная миалгия, артралгия, снижение аппетита и сонливость, можно вызвать путем введения очищенных цитокинов и уменьшить при помощи ингибиторов циклооксигеназы. Озноб, нередко сопровождающий лихорадку, представляет собой ответ ЦНС на требование гипоталамуса увеличить теплопродукцию. Сепсис, перемежающаяся бактериемия при абсцессах, инфекционный эндокардит, многие инфекционные заболевания (например, лептоспироз, бруцеллез, содоку, хейверхиллская лихорадка, малярия, грипп), а также лейкозы, лимфомы, лимфогранулематоз, рак почки, печеночноклеточный рак и лекарственные лихорадки могут сопровождаться сильным ознобом с появлением «гусиной кожи», стуком зубов и сильной дрожью. При приеме жаропонижающих препаратов, устранении причины лихорадки или смене температуры тела включаются механизмы теплоотдачи, в том числе усиливается потоотделение. Нерегулярный прием жаропонижающих

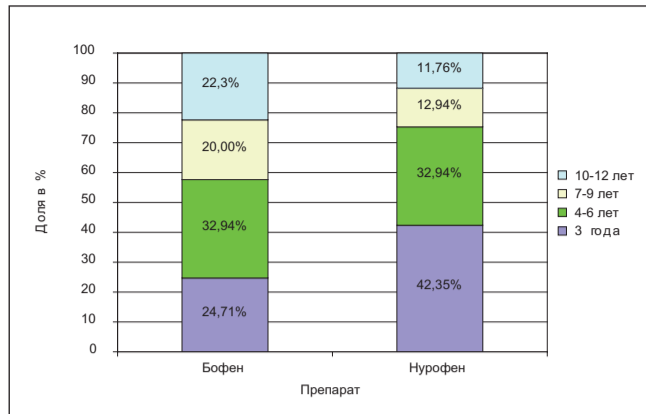


Рис. 2. Распределение пациентов в группах по возрастным категориям

препаратов приводит к значительным перепадам температуры тела, которые тяжело переносятся больными.

Нарушения сознания часто сопровождают лихорадку у детей. Если не снизить температуру тела, эти нарушения могут прогрессировать от раздражительности до спутанности сознания или даже до сопора.

При лихорадке у грудных детей и в младшем детском возрасте, особенно в начале заболевания и при температуре тела выше 40°C, могут развиваться так называемые фебрильные припадки. В этом случае следует исключить поражение ЦНС, хотя припадки возможны и при его отсутствии.

Диагностика заболеваний, сопровождающихся лихорадкой, требует от врача всех знаний и умений, особенно при сборе анамнеза. Очень важна хронология симптомов, их связь с приемом лекарственных средств (в том числе и без назначения врача), хирургическими операциями. Выясняют, не было ли контакта с больными лихорадкой или инфекционными заболеваниями дома, в детском саду, в школе. Обращают внимание на травмы, укусы животных и насекомых, переливание крови, прививки, аллергические реакции или непереносимость лекарственных средств. Обязательно спрашивают, нет ли у остальных членов семьи туберкулеза или других инфекционных заболеваний, лихорадки, артритов, коллагенозов.

Типы лихорадки

Тип лихорадки может дать врачу важную информацию, но в наши дни из-за широкого применения жаропонижающих препаратов, глюкокортикоидов и антибиотиков редко можно увидеть классическую температурную кривую. Суточные колебания температуры при лихорадке обычно сохраняются или даже усиливаются. Исключение составляют брюшной тиф и мiliary туберкулез. При брюшном тифе, бруцеллезе, лептоспирозе, лекарственных лихорадках и при симуляции наблюдается относительная брадикардия. Причиной брадикардии при лихорадке может быть также атриовентрикулярная блокада (например, при ревматической атаке, болезни Лайма, вирусном миокардите и абсцессе клапанного кольца при инфекционном эндокардите).

Лихорадка может быть постоянной, перемежающейся, ремиттирующей или возвратной. При постоянной лихорадке суточные колебания температуры тела минимальны, при перемежающейся — усиливаются. Если суточные колебания температуры особенно велики, лихорадку называют гектической. Перемежающаяся и гектическая лихорадка может быть лекарственной или сопровождать системные инфекции и злокачественные новообразования.

Ремиттирующая лихорадка, при которой температура тела ежедневно снижается, но не до нормальной величины, типична для туберкулеза, вирусных и многих бактериальных инфекций и неинфекционных заболеваний. У новорожденных при хронической почечной и печеночной недостаточности, приеме глюкокортикоидов и септическом шоке лихорадочная реакция может отсутствовать, и тяжелая

инфекция часто сопровождается гипотермией.

При возвратной лихорадке чередуются периоды высокой и нормальной температуры. Для малярии, вызванной *Plasmodium vivax*, характерно повышение температуры каждые 48 ч; такую малярию называют трехдневной. *Plasmodium malariae* вызывает четырехдневную малярию с повышением температуры каждые 72 ч. При болезни Лайма, хейверхиллской лихорадке и содоку лихорадка через несколько суток сменяется нормальной температурой, а затем наступает рецидив. При лихорадке Пеля-Эбштейна, типичной для лимфогранулематоза и лимфом, периоды высокой и нормальной температуры длятся по 3-10 сут. При периодической наследственной нейтропении лихорадка и нейтропения возникают каждые 21 сут.

Основной способ контроля температуры состоит в назначении антипиретических препаратов, которые изменяют температуру, заданную гипоталамусом, но не влияют на первоначальную причину лихорадки.

Показаниями к назначению жаропонижающих средств являются:

- лихорадка с температурой тела в аксиллярной области выше 39°C у детей до 5 лет;
- возраст повышенного риска возникновения фебрильных судорог;
- температура тела выше 38-38,5°C у детей из группы риска, первых трех месяцев жизни, а также у детей, которые плохо ее переносят (снижение коммуникабельности, избыточное возбуждение, угнетение и т.п.).

По выраженности жаропонижающего эффекта антипиретики располагаются в следующей последовательности: вольтаген → метамизол натрия (аналгин) → индометацин → напроксен → бутадидон → парацетамол = ибупрофен = нимесулид = ацетилсалициловая кислота.

Всемирной организацией здравоохранения в качестве препаратов выбора при лихорадочных состояниях у детей рекомендованы парацетамол в дозе 10-15 мг/кг массы тела при максимальной суточной дозе 60 мг/кг массы тела и ибупрофен в дозе 5-10 мг/кг массы тела при максимальной суточной дозе 25-30 мг/кг массы тела.

Только парацетамол и ибупрофен полностью отвечают критериям безопасности и эффективности и официально рекомендуются ВОЗ для использования в педиатрической практике в качестве жаропонижающих средств.

Ибупрофен (производное фенилпропионовой кислоты) оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие, подавляет агрегацию тромбоцитов и при длительном применении оказывает десенсибилизирующий эффект. Механизм действия ибупрофена обусловлен замедлением биосинтеза простагландинов из арахидоновой кислоты за счет блокирования ферментов ЦОГ-1 и 2 как в центральной нервной системе, так и в тканях на периферии. После приема препарат быстро абсорбируется в пищеварительном тракте, максимальная концентрация активного вещества в плазме крови достигается через 1-2 ч. Период полувыведения составляет около 2 ч.

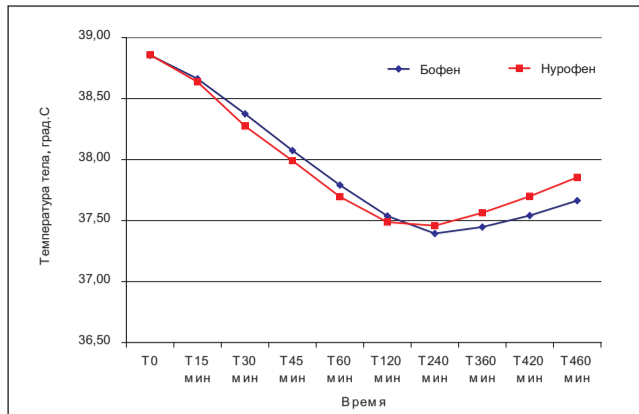


Рис. 3. Динамика температуры после 1-го приема в обеих группах

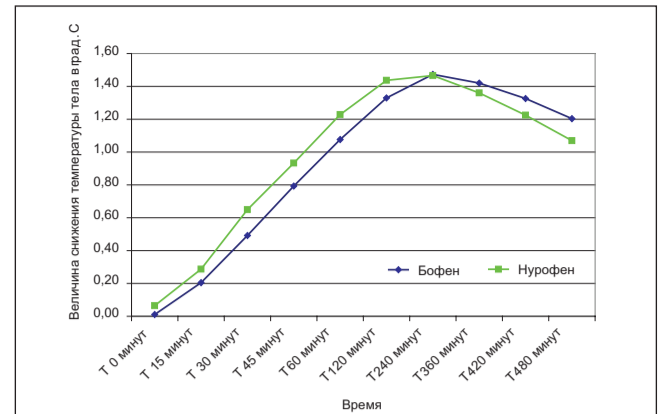


Рис. 4. Зависимость средних значений величины снижения температуры относительно исходной от времени

На фармацевтическом рынке Украины представлено большое количество препаратов, содержащих ибупрофен, среди которых можно выделить отечественный препарат Бофен, суспензия пероральная 100 мг/5 мл, (ЗАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ»).

Мы провели сравнительное клиническое исследование антипиретической эффективности и переносимости препаратов Бофен и Нурофен для детей, суспензия для перорального применения 100 мг/5 мл, при повышении температуры тела у детей (рис. 2).

Оба препарата применяли в следующих дозах:

- 3-4 года — по 5,0 мл 3-4 р/сут;
- 4-7 лет — по 7,5 мл 3 р/сут;
- 7-10 лет — по 10,0 мл 3 р/сут;
- 10-12 лет — по 15,0 мл 3 р/сут.

В среднем максимальный жаропонижающий эффект наступил в группе Бофена через 237 мин, а в группе референтного препарата через 215 мин. Различия в наступлении максимального жаропонижающего эффекта в группах являются статистически незначимыми. Жаропонижающий эффект в группе Бофена длился в среднем 121 мин, а препарата сравнения — 131 мин (рис. 3).

После первого приема препарата максимальное снижение температуры составило 1,65°C в группе Бофена и 1,62°C — референтного препарата. Относительный уровень максимального снижения температуры тела по сравнению с исходным составил 4,26% для группы Бофена и 4,34% — у пациентов, принимавших препарат сравнения (рис. 4).

Максимальная доля пациентов в группе референтного препарата, у которых был достигнут целевой уровень температуры, составила 57,65% через 2 ч после приема препарата. В группе Бофена максимальная доля пациентов, у которых достигли целевого уровня температуры, наблюдалась через 6 ч после 1-го приема препарата и составила 63,53% (рис. 5).

Общая переносимость препарата была хорошей у 97,65% в основной группе и 96,47% — в контрольной. Неудовлетворительная переносимость отмечена у 2,35% в основной группе и 3,53% — в контрольной.

Таким образом, исходно группы детей, получавших Бофен и препарат сравнения для детей, статистически и клинически значимо не отличались между собой по основному сравниваемому фактору — температуре тела. Оба препарата показали достаточную эффективность по снижению температуры тела у детей. Снижение температуры по сравнению с исходным состоянием было статистически значимым уже через 15 мин после приема препарата. Доказано, что препарат Бофен

вызывает стойкое снижение повышенной температуры, что способствует улучшению общего и эмоционального состояния ребенка. Антипиретический эффект Бофена аналогичен действию референтного препарата. Применение суспензии Бофен у пациентов 3-12 лет с лихорадкой целесообразно назначать в дозах, аналогичных референтному препарату. Фармакотерапевтическая активность применения препарата Бофен, по данным статистической обработки материалов этого исследования, оценена как хорошая. Отсутствие токсического действия препарата Бофен позволяет отнести его к группе высоколечерантных фармакотерапевтических средств с антипиретическими свойствами.

Следует помнить, что назначение Бофена, как и других антипиретиков, при лихорадке у детей необходимо только при повышении температуры тела выше допустимых пределов с учетом вхождения или невхождения ребенка в группу риска. Препарат нельзя назначать для регулярного курсового приема 3-4 раза

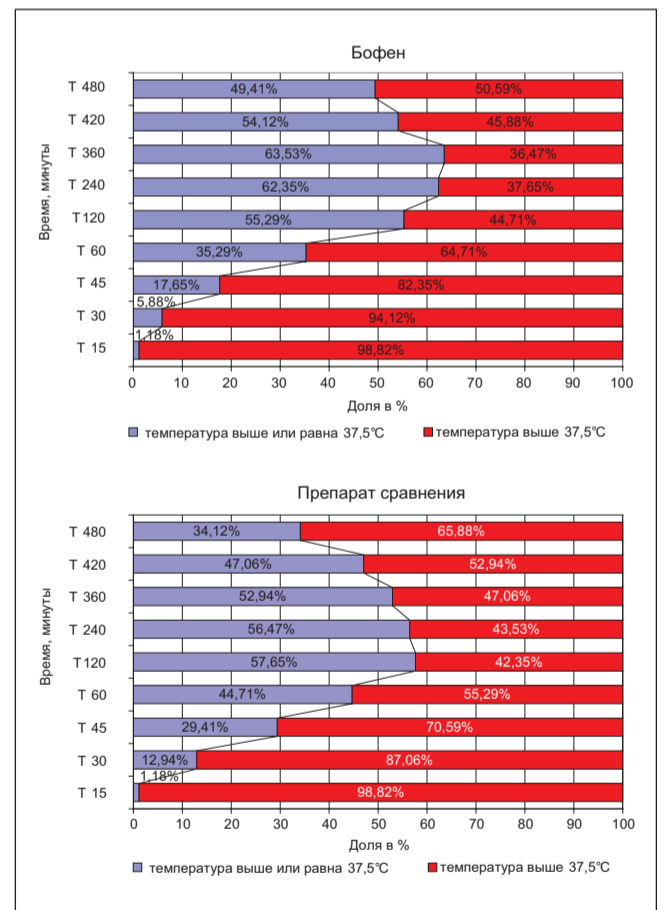


Рис. 5. Динамика достижения целевого уровня в основной (Бофен) и контрольной группах

в день вне зависимости от уровня температуры тела в течение длительного времени. Повторную дозу препарата можно принимать лишь после нового повышения температуры тела, длительность его применения при лихорадке у детей не должна превышать 3-5 дней.

Ряд национальных педиатрических обществ рекомендуют применять ибупрофен как жаропонижающее средство 2-го ряда в следующих ситуациях:

- при инфекциях с выраженным воспалительным компонентом;
- в случаях, когда температура у детей сопровождается выраженными болевыми реакциями.

Список литературы находится в редакции. 3