

ПАТОГЕНЕЗ ЛИХОРАДКИ ПРИ ИНФЕКЦИИ И ПРИНЦИПЫ ЖАРОПониЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ

Харламова Ф.С.

**Профессор кафедры инфекционных болезней у детей
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздравсоцразвития РФ, Москва**

ЛИХОРАДКА - febris, pyrexia

- **Неспецифическая защитно-приспособительная реакция организма, возникающая в ответ на воздействие патогенных раздражителей (пирогенных веществ) и характеризующаяся перестройкой процессов терморегуляции, приводящей к повышению температуры тела, стимулирующей естественную реактивность организма.**
- **Повышение температуры тела происходит в ответ на болезнь, когда организм сам поднимает t° тела выше нормы**

Понятие о термогенезе

- Способность человека к сохранению температуры тела и термостабильности позволяет поддерживать высокую интенсивность процессов метаболизма и биологическую активность
- **Терморегуляция** – процесс, обеспечивающий достижение равновесия между теплопродукцией и теплоотдачей (термотаксисом)
- **Термогомеостаз** – комплекс эндокринных, метаболических, иммунологических и других процессов, отражающих состояние терморегуляции в норме и при патологии

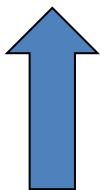
ПРЕДМЕТ ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ

- Это не температура всего тела, а температура его **«ядра»** - все внутренние органы и его **«оболочки»** - кожа и подкожно-жировая клетчатка
 - **«ядро»**- граница- **«оболочка»**
- Расширение границы **«ядра»**- при высокой t° окружающей среды
- Сужение границы **«ядра»**- при нахождении в холодной среде

МЕХАНИЗМЫ ТЕПЛОТДАЧИ

- *Конвекция* - за счет передачи тепловой энергии от **КОЖИ В ВОЗДУХ**
- *Кондукция* - за счет передачи тепловой энергии предметам, контактирующим с кожей (одежда и др.)
- *Испарительная* – теплоотдача за счет испарения воды с поверхности кожи и дыхательных путей
- *Радиационная* – теплоотдача за счет инфракрасного излучения поверхности тела

ЦЕНТР ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ
преоптическая область передней части
гипоталамуса около дна 3 желудочка



ПЕРВИЧНЫЕ ЭКЗОГЕННЫЕ ПИРОГЕНЫ
бактериальные, вирусные и др. инфекционные агенты,
продукты асептического воспаления,
(термолабильные)



Контакт с гранулоцитами и макрофагами



Вторичные ЭНДОГЕННЫЕ ПИРОГЕНЫ
(термостабильные)

Патогенез лихорадки у детей

Первичные пирогены (чужеродные антигены) взаимодействуют с CD14 на мембране макрофагов

Активация макрофагов, моноцитов, гранулоцитов

Вторичные пирогены
(ИЛ-1, ИЛ-6,
ФНО- α , α -ИФН)

Простагландины группы E

Нейроны центров терморегуляции

Активация аденилатциклазы

Транспорт ионов Ca, Na из ЦСЖ

цАМФ

ПАТОГЕНЕЗ ИНФЕКЦИОННОЙ ЛИХОРАДКИ

ПГЕ (простоглондины E) легко проходят барьер между
OVLT (*organum vasculosum пластинки terminalis*) и тканью
мозга и

воздействуют на центр терморегуляции, повышая
«установочную точку», за счет усиления
метаболических процессов

Уменьшается теплоотдача и увеличивается теплопродукция
засчет усиления сократительного термогенеза



Развитие лихорадки

Иммунный эффект:

усиление пролиферации В-лимфоцитов, стимуляция секреции αT и
экспрессии мембранного Ig-рецептора, усиление интенсивности
фагоцитоза и синтеза интерферона. Синтез белков острой фазы
воспаления: $\alpha 1$ -антитрипсина, церулоплазмина, гаптоглобина, амилоида
A и P, СРБ

АНТИПИРЕТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ОРГАНИЗМА

- **TNF** – фактор некроза опухоли не только повышает температуру тела, но и активирует процессы, нацеленные на ее последующее снижение. Под его влиянием в ЦНС стимулируется высвобождение двух важнейших антипиретических факторов (олигопептидов): вазопрессина и α –меланотропина, оказывающих мощное влияние на центры терморегуляции, постепенно ограничивая повышение t° тела.
- **α -меланоцитостимулирующий фактор** в 20 раз превышает аналогичный эффект парацетамола

Нормальная температура тела новорожденного ребенка

Возраст	Температура, °С
После рождения	36,6-38,1
Первые сутки	36,5-37,4
Вторые сутки	36,9-37,4

Какая температура тела является нормальной?

- Аксилярная впадина: суточные колебания температуры в пределах $0,5-1,0^{\circ}\text{C}$ с повышением в вечерние часы
 $36,5^{\circ}\text{C}-37,5^{\circ}\text{C}$!

- Аксилярная температура ниже ректальной на **$0,5-0,8^{\circ}\text{C}$** (термометрия не менее 1 мин)
- Температура во рту ниже ректальной на **$0,2-0,3-0,5^{\circ}\text{C}$**
 - **ЕСЛИ РЕБЕНОК БОЛЕН!!!**
 - Фебрильная аксилярная температура соответствует фебрильной ректальной

СТАДИИ РАЗВИТИЯ ЛИХОРАДКИ

1 СТАДИЯ-
Повышение T°
тела(гипертер-
мия как неблагоприятный
признак)

Ограничение теплоотдачи за счет сужения кровеносных сосудов кожи, ограничение кровотока, понижение T° кожи, уменьшение и прекращение потоотделения. Возрастает теплообразование, увеличивается газообмен.

2 СТАДИЯ-
 T° тела держится
на высоких
цифрах

Возрастание теплоотдачи, уравнивание с теплопродукцией на новом уровне. Кровообращение в коже становится интенсивным, бледность кожи сменяется гиперемией, повышается T° кожи, усиливается потоотделение.

3 СТАДИЯ-
снижение T° тела

Преобладает теплоотдача над теплопродукцией. Кровеносные сосуды кожи продолжают расширяться, потоотделение усиливается

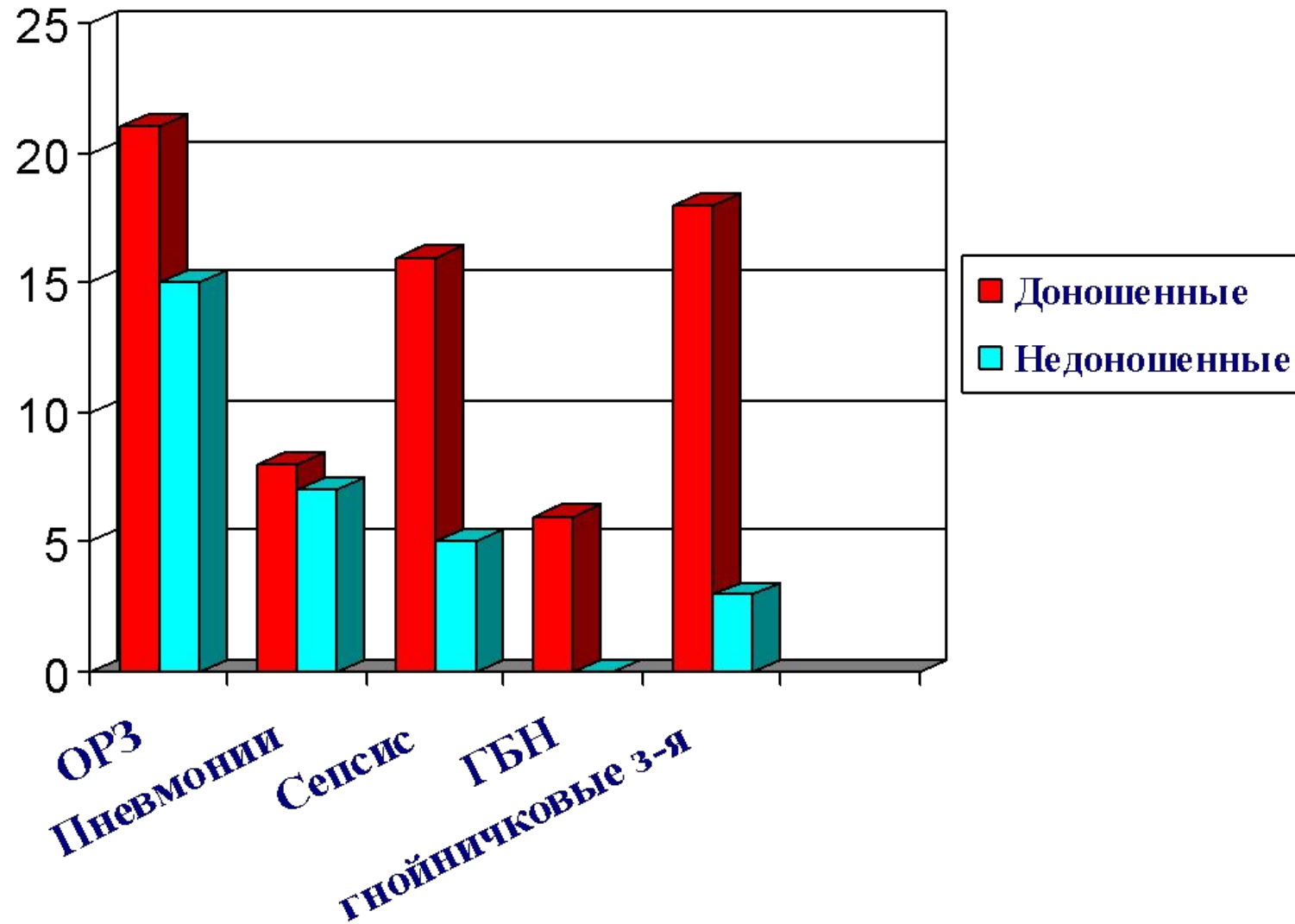
КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ЛИХОРАДКИ

<i>Название лихорадки</i>	<i>Уровень повышения t°</i>	<i>Продолжительность лихорадки</i>
Субфебрильная	37,2°-38,0°	-
Низкая фебрильная	38,1-39,0°	-
Высокая фебрильная	39,1-40,1°	-
Чрезмерная (гипертермическая)	Свыше 41,1°С	-
Эфемерная	-	Неск. часов- неск. дней
Острая	-	До 15 дней
Подострая	-	До 45 дней
Хроническая	-	Свыше 45 дней

Наиболее частые причины детского субфебрилитета

- ** Прослеживается четкая связь между появлением субфебрилитета и перенесенной острой вирусной инфекцией**
- ** Заболевания носоглотки и полости рта, преимущественно – хронического тонзиллита**
- ** Сочетание заболеваний носоглотки и желчевыводящих путей**
- ** После перенесенных инфекций: ветряной оспы, скарлатины, кори, коклюша, после вакцинации, на фоне персистирующ. герпесвирусных инфекций**
- ** Частое сочетание субфебрилитета с аллергическими реакциями**
- ** Неврогенные нарушения**
- ** ВИЧ; туберкулез**

Причины субфебрилитетов у новорожденных детей



ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ ЛИХОРАДКИ

(степень адекватности терморегуляции)

- **Адекватное** – теплоотдача соответствует теплопродукции («розовая лихорадка»), при которой поведение и самочувствие ребенка не страдает. Кожа теплая на ощупь, влажная и розовая.
- **Неадекватное** – теплоотдача неадекватна теплопродукции, из-за существенного нарушения периферического кровообращения.
«бледная лихорадка», при которой нарушены состояние и самочувствие ребенка, озноб, бледность и мраморность кожных покровов, акроцианоз, холодные конечности. Прогностически неблагоприятный вариант, требующий неотложной терапии.

Гипертермический синдром

- Патологический вариант лихорадки, при котором отмечается быстрое и неадекватное повышение температуры тела, сопровождающееся нарушением микроциркуляции (на фоне токсикоза спазм с последующей дилатацией капилляров), метаболическими расстройствами (нарастающие метаболический ацидоз, гипоксия и гиперкапния, трансминерализация и др.) и прогрессивно нарастающей дисфункцией жизненно важных органов и систем.
- Декомпенсация терморегуляции с резким нарастанием теплопродукции, неадекватно сниженной теплоотдачей и отсутствием эффекта от жаропонижающих препаратов.

Гипертермический синдром

У детей нередко протекает в виде так называемой злокачественной гипертермии, для которой характерны температура до 42°, бледность кожи (так называемая бледная гипертермия), тахикардия, одышка, помрачение сознания, возбуждение, олигурия. обезвоживание или отек головного мозга (в зависимости от этиологии Г. с.), ацидоз, судороги, внутрисосудистое свертывание крови.

Наиболее неблагоприятная разновидность злокачественной гипертермии — синдром Омбреданна, который возникает у грудных детей через 10—36 ч после операции вследствие накопления в организме пирогенов (в связи с травматизацией тканей) и влияния наркоза (особенно ингаляционных анестетиков, миорелаксантов) на гипоталамус.

Проявления злокачественной гипертермии при этом нарастают быстро и нередко приводят к смерти.

Типы лихорадки и инфекции

Тип	Колебания T° тела	Инфекции
Постоянная	t° 39-40 $^{\circ}$ C, суточные колебания не превышают 1 $^{\circ}$ C	Вирусные, пневмонии, брюшной тиф, псевдотуберкулез
Интермиттирующая (перемежающаяся)	Min t° не снижается до нормы, размах >1 $^{\circ}$	Малярия, ОРЛ, гепатома
Ремиттирующая (послабляющая)	Min t° не снижается до нормы, размах >1 $^{\circ}$ C	Бруцеллез, иерсиниоз, инфекционный мононуклеоз
Возвратная (рецидивирующая)	Периодические $\uparrow t^{\circ}$	Возвратный тиф
Волнообразная (ундулирующая)	Плавные $\uparrow\downarrow t^{\circ}$ с периодом N	Лейшманиоз, бруцеллез лимфогрануломатоз
Септическая	Высокие $\uparrow t^{\circ}$ и \downarrow до низких цифр	Сепсис, генерализованные инфекции

Другие варианты температурной кривой

- **Извращенная (inversa)** - извращение температурного ритма с большими подъемами t° тела в утренние часы (абсцесс, тяжелый туберкулез, сепсис)
- **Истощая (hectica)** – подъемы t° тела до высоких цифр с очень быстрым ее снижением (синдром Вислера-Фанкони, ЮРА и т.п.)
- **Неправильная лихорадка (atypica)** - при которой отсутствуют какие-либо закономерности (пневмония, грипп, дизентерия, ревматизм)

Умеренная фебрильная лихорадка (до 38,5°C)

- **Является физиологической, защитной реакцией**
- **Не вызывает серьезного дискомфорта у большинства детей**
- **Но может быть основой для тревоги родителей.**
 - **Давать жаропонижающие средства?**
 - **Кого лечить?**

РОЗОВАЯ ЛИХОРАДКА

Адекватный процесс,
в котором уровень
теплоотдачи
соответствует
повышенной
телопродукции
Прогностически
благоприятна
кожа ребенка
влажная и теплая на
ощупь, розовая или
умеренно
гиперемирована
самочувствие не
страдает



«Бледная или холодная гипертермия»

- Типична для тяжелых форм инфекционных заболеваний, особенно у детей раннего возраста
- Теплопродукция преобладает над теплоотдачей
- Нарушение теплообмена на периферии



Факторы, отягощающие прогноз лихорадки

- **Фебрильные судороги в анамнезе**
- **Ранний возраст ребенка (развитие прогрессирующих метаболических нарушений, отек мозга, трансминерализации, нарушение витальных функций)**
- **Судорожный синдром на фоне перинатальной энцефалопатии, гемодинамически-ликворных нарушений, эпилепсии.**
- **Декомпенсация заболеваний сердечно-сосудистой системы**
- **Декомпенсация патологии органов дыхания**
- **Патология ЦНС**
- **Наследственные метаболические заболевания**
- **Следует снижать температуру $>38,0^{\circ}\text{C}$**

Патологические состояния и осложнения лихорадки

- **Гипертермический синдром**
- **Сердечно-сосудистая, дыхательная недостаточность (декомпенсация хронических патологических состояний)**
- **Бред, судороги**
- **Метаболические нарушения**

ВКЛЮЧЕНИЕ В ГРУППУ РИСКА ДЕТЕЙ, ПО РАЗВИТИЮ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЛИХОРАДОЧНЫХ РЕАКЦИЯХ

**В возрасте до 2 мес. жизни при
 $t^{\circ}\text{тела} > 38^{\circ}\text{C}$**

- С фебрильными судорогами в анамнезе**
- С заболеваниями ЦНС**
- С хронической патологией органов кровообращения**
- С наследственными метаболическими заболеваниями**

Лихорадки

неинфекционного генеза

- **Центрального генеза**- (повреждение различных отделов ЦНС: кровоизлияние, опухоль, травма, отек мозга, дефекты развития)
- **Психогенного генеза** -(функциональные нарушения высшей нервной деятельности- невроз, эмоциональное напряжение, воздействие гипноза, психоз)
- **Рефлекторного генеза** – болевой синдром при мочекаменной и желчнокаменной болезни, раздражение брюшины и т.п.
- **Эндокринного генеза** - гипертиреоз, феохромоцитома
- **Резорбционного генеза** – ушиб, сдавление, разрез, ожог, некроз, асептическое воспаление, гемолиз - способствуют образованию эндогенных пирогенов белковой природы и нуклеиновых кислот
- **Лекарственная** - в ответ на энтеральное или парентеральное введение некоторых антибиотиков, эфедрина, дифенина, метиленовой сини, гиперосмолярных растворов, ксантиновых препаратов, сульфаниламидов

КРИТЕРИИ НАЗНАЧЕНИЯ ЖАРОПОНИЖАЮЩИХ СРЕДСТВ

ГРУППЫ ДЕТЕЙ	Благоприятный тип лихорадки «Розовая лихорадка»	Неблагоприятный тип лихорадки «Бледная лихорадка»
Здоровые дети в возрасте старше 2 мес.	>38,9-39,5°C	>38°C
Дети из группы риска	>38,0-38,5°C	>37,5°C

Актуальность проблемы

- **Выбор жаропонижающих средств для купирования острых лихорадочных состояний у детей является одной из серьезных проблем современной педиатрии из-за высокой частоты побочных эффектов, развивающихся при приеме антипиретиков, особенно у больных аллергической патологией.**
- **Актуальным является поиск эффективного и безопасного жаропонижающего средства для детей, отягощенных аллергической патологией.**
- **Перспективными считаются препараты парацетамола и ибупрофена, эффективность и безопасность которых была доказана в мультицентровых международных двойных слепых рандомизированных исследованиях.**
- ** Данные мета-анализа 17 слепых рандомизированных контролируемых исследований в педиатрии свидетельствуют о превосходстве ибупрофена (НПВС) над парацетамолом в отношении антипиретической, противовоспалительной и анальгезирующей активности.**

Механизм действия жаропонижающих лекарственных средств

- Угнетение синтеза простагландинов за счет снижения активности циклооксигеназы (ЦОГ)
- Блокада циклооксигеназы в ЦНС сопровождается уменьшением концентрации простагландинов в цереброспинальной жидкости, что приводит к нормализации температуры тела и анальгезирующему эффекту
- Парацетамол оказывает только центральное жаропонижающее и анальгезирующее действие
- Ибупрофен оказывает двойное антипиретическое действие- центральное и периферическое, за счет ингибирования ПГЕ в поврежденных тканях, что снижает активность воспаления, продукцию цитокинов его острой фазы в т.ч. эндогенного пирогена-ИЛ-1 → снижается продукция ПГЕ в ЦНС и нормализуется t° тела. При этом нет риска развития ларинго- или бронхоспазма на фоне ОРВИ.

Патогенетическая//Симптоматическая терапия лихорадки



Жаропонижающая терапия

<p>1. Ранее здоровым <i>при $t^{\circ}\text{C} > 39^{\circ}$</i> <i>при мышечной ломоте</i> <i>при головной боли</i></p>	<p>Парацетамол <i>10-15 мг/кг (60 мг/кг в сут)</i></p> <p>Ибупрофен <i>5-10мг/кг на прием</i> (таблетки, сироп, суппозитории)</p>
<p>2. Судороги в анамнезе $t^{\circ}\text{C} > 38^{\circ}$</p>	<p>Литическая смесь:</p> <p>Детям вводят в/м или в/в 50% раствор анальгина из расчета 0,1 мл на год жизни ребенка (детям до года — 0,02 мл/кг), + Антигистаминный препарат</p>
<p>3. Тяжелые хронические заболевания $t^{\circ}\text{C} > 38,5^{\circ}$</p>	
<p>4. Первые 3 месяца жизни $t^{\circ}\text{C} > 38^{\circ}$</p>	

Рекомендованные режимы дозирования антипиретиков

Препараты В разовой дозе	Благоприятный тип лихорадки	Неблагоприятный тип лихорадки «гипертермия»
Парацетамол	10-15мг/кг	В одном шприце: 50%анальгин + 2,5%дипразин (по 0,01мл/кг до 1 года 0,1 мл/год жизни старше года + 2% р-р папаверина до года- 0,1-0,2 мл старше года – 0,2 мл/год жизни
Ибупрофен	5-10мг/кг	
Комбинация препаратов: антипиретик + сосудорасширяющий + антигистаминный + при токсикозе; инфузионная терапия	- 	

При злокачественной гипертермии

- Детям вводят в/в 50% раствор анальгина из расчета 0,1 мл на год жизни ребенка (детям до года — 0,02 мл/кг),
- 2,5% раствор дипразина из расчета 0,035 мл/кг (детям до года — 0,01 мл/кг) в 2 мл 0,5% раствора новокаина (в 5 мл изотонического раствора хлорида натрия при введении в вену),
- 0,25% раствор дроперидола из расчета 0,1 мл/кг.
- внутривенно вводят: реополиглюкин, реамберин — капельно, ГКС, 10% раствор кальция хлорида, 0,25% раствор новокаина (2—4 мл/кг):
- проводят искусственную вентиляцию легких, применяют медикаментозные средства для устранения дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности, ацидоза.