

Краткосрочная лихорадка: подходы к лечению



Д.мед.н., профессор
Л.В. Квашина

Л.В. Квашина, д.мед.н., профессор, руководитель отделения медицинских проблем здорового ребенка и преморбидных состояний ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Повышение температуры тела могут вызывать многие болезненные состояния, в том числе инфекционные болезни, неопластические процессы и аутоиммунные нарушения. К настоящему моменту установлено, что общим и решающим фактором развития лихорадки является продукция эндогенных пирогенов (интерлейкина-1, фактора некроза опухоли, интерферона α и, возможно, некоторых других) полиморфноядерными лейкоцитами (ПМЯЛ), моноцитами, макрофагами и другими тканевыми элементами в ходе воспалительного процесса. Эти соединения в определенной последовательности оказывают влияние на гипоталамус, приводя к увеличению содержания арахидоновой кислоты, которая, в свою очередь, является метаболическим предшественником простагландинов и некоторых других соединений, усиливающих гипоталамическую терморегуляцию.

Перед тем как рассматривать патологические состояния, являющиеся причинами лихорадок, необходимо определить границы нормальных колебаний температуры человеческого тела. Хотя нормальным принято считать показатель температуры, равный 37°C , у многих людей дневная температура может колебаться от $36,1$ до $37,6^{\circ}\text{C}$.

Типичный циркадианный 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 $1,3^{\circ}\text{C}$. Средняя суточная температура в полости рта у здоровых людей 18-40 лет составляет $36,8 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$; с наименьшим значением в 6:00 и наибольшим — между 16:00 и 18:00. Суточные колебания температуры составляют $0,5^{\circ}\text{C}$, реже — 1°C . У 99% здоровых людей температура в полости рта в 6:00 не превышает $37,2^{\circ}\text{C}$, а в 16:00 — $37,7^{\circ}\text{C}$. Таким образом, о лихорадке можно говорить, если температура в полости рта выше чем $37,2^{\circ}\text{C}$ утром и $37,7^{\circ}\text{C}$ вечером. Температура в прямой кишке обычно на $0,6^{\circ}\text{C}$ выше, чем температура в полости рта; очень близка к ней температура свежесобранной мочи. При лихорадке, в отличие от

гипертермии, утренняя температура обычно ниже вечерней (как в норме).

У детей в возрасте от 4 недель до 5 лет температуру тела следует измерять с помощью электронного термометра в подмышечной впадине.

Лихорадку могут спровоцировать некоторые физиологически значимые аспекты, такие как пищеварение, физическая нагрузка, овуляция, беременность, температура окружающей среды и эмоции.

Описаны **4 основных типа лихорадок**, в определенной степени связанных с конкретными заболеваниями:

- перемежающаяся, или скачкообразная, лихорадка (с чередованием высоких подъемов температуры и ее снижений до нормы);
- послабляющая лихорадка (похожа на перемежающуюся, но при снижении температура не достигает нормального значения);
- постоянная лихорадка (сходна с послабляющей, но с менее выраженными колебаниями температуры);
- возвратная лихорадка (с чередованием высоколихорадочных и безлихорадочных периодов длительностью до нескольких дней).

Следует признать, что приведенное разграничение не всегда оказывается в достаточной степени полезным. С одной стороны, существует множество исключений из типового описания лихорадок, а с другой стороны — многие факторы, влияющие на температурную реакцию организма, способны изменить тип лихорадки у отдельного больного. Так, принято считать, что возвратную лихорадку и озноб вызывают болезни с экстремальными колебаниями температуры. Следует, однако, помнить, что озноб у больного ребенка, принимающего антипиретики, может быть следствием быстрого падения температуры, вызванного жаропонижающими средствами.

Хотя характер температурной кривой, как правило, не способствует установлению дифференциального диагноза, при некоторых типах лихорадки можно предполагать наличие определенных заболеваний. Так, при тифо-паратифозных состояниях обычно наблюдается постоянный подъем темпе-

ратуры, тогда как при абсцессах устанавливается послабляющая лихорадка.

При некоторых болезнях наблюдаются две волны лихорадки, отделенные друг от друга коротким безлихорадочным периодом (как, например, при лептоспирозе).

Наиболее специфическим можно назвать тип температурной кривой с двумя суточными подъемами. Если наблюдается данная лихорадка, следует предполагать одно из заболеваний: милиарный туберкулез, гонококковый или менингококковый эндокардит, лихорадку Ку, юношеский ревматоидный артрит или висцеральный лейшманиоз (кала-азар).

Когда выявить характерные особенности температурной кривой не представляется возможным, целесообразно использовать классификацию, включающую в себя следующие виды лихорадок [1]:

- **краткосрочные:**
 - вирусные
 - бактериальные инфекции уха, горла, носовых синусов, легких, мочеполового тракта.
- **длительно текущие:**
 - инфекции:
 - системные (туберкулез, подострый бактериальный эндокардит);
 - местные (абсцессы в печени, брюшной полости, мочеполовом тракте);
 - опухоли (лимфома, лейкоз, гипернефрома, диссеминированная карцинома);
 - заболевания соединительных тканей (коллагенозы);
 - состояния гиперчувствительности;
 - прочие заболевания (гранулематоз, воспаление кишечника, легочная эмболия и некоторые менее часто встречающиеся нарушения).
- **обусловленные пребыванием в больнице:**
 - пациенты без осложнений:
 - послеоперационная инфекция;
 - лекарственная лихорадка;
 - осложнения дыхательной системы (ателектаз, эмболы, пневмония);
 - инфекции мочеполового тракта;
 - флебит;
 - неадекватный дренаж тканевой жидкости;
 - больные со вторичным иммунодефицитом:
 - те же причины лихорадок, что и у пациентов без осложнений;
 - инфекции, вызванные оппортунистическими микроорганизмами;
 - лихорадка, связанная с опухолями.

В данной статье рассмотрены вопросы, связанные с лечением *краткосрочной лихорадки* (продолжительностью менее одной недели), которая в 80-90% случаев является результатом инфекций вирусной этиологии (грипп, парагрипп, респираторно-синцитиальная инфекция, риновирусная и аденовирусная инфекция, а также другие катаральные воспаления верхних дыхательных путей). Наиболее распространенные причины краткосрочной лихорадки невирусной природы — это бактериальные инфекции горла, уха, параназальных синусов, бронхов или мочеполового тракта.

Одним из первых симптомов острой респираторной инфекции вирусной этиологии является лихорадка, которая пугает родителей, является наиболее частой причиной вызова педиатрической бригады «скорой помощи» и, что более тревожно, причиной самолечения, а порой и необоснованных врачебных назначений. Вместе с тем известно, что 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 °С подавляет продукцию эндогенных пирогенов, отрицательно влияя на качество иммунного ответа [14].

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 — у детей при этом наблюдается увеличение продолжительности лихорадочного периода, ослабление иммунного ответа, удлинение периода выделения вирусов при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ).

Таким образом, лихорадка — это один из способов борьбы с инфекцией, который во многих случаях помогает выжить, поэтому в организме предусмотрено несколько механизмов развития лихорадки, в том числе с участием большого количества 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 °С потребление кислорода увеличивается на 13%, повышается потребность в жидкости и расход энергии. Это может быть опасно для больных с нарушенным коронарным и мозговым кровообращением, а также для плода. Интерлейкин 1 и фактор некроза опухолей α ускоряют катаболизм в мышцах. Это приводит к потере 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. Однократный подъем температуры тела выше 37,8 °С в I триместре беременности удваивает риск пороков развития нервной трубки у плода.

Согласно классическим представлениям, происхождение лихорадки связано с *цитокинами* — интерлейкинами 1 β и 6, фактором некроза опухолей α и прочими, выделяемыми преимущественно активированными периферическими мононуклеарными фагоцитами и другими иммунными клетками [2, 3]. С учетом того, что прямое проникновение высокогидрофильных белков-цитокинов к центрам терморегуляции головного мозга в пределах передней пре-

оптической области гипоталамуса ограничено гематоэнцефалическим барьером, установлены механизмы передачи сигналов, опосредованные через цитокины. Цитокины, транспортируемые кровотоком, могут воздействовать на участки, лишенные гематоэнцефалического барьера, так называемые паравентрикулярные органы [4, 5]. С другой стороны, 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 [6-9].

Лихорадочный ответ необходим как неотъемлемая часть защитной системы организма. Положительное влияние лихорадки включает ослабление бактериальной пролиферации и поддержание мембранного гомеостаза во время заболевания. Высокая температура тела препятствует синтезу липополисахаридов грамотрицательными бактериями [10]. Несмотря на большое количество аргументов в пользу необходимости умеренного повышения температуры тела во время инфекции, при подъеме температуры выше определенных пределов лихорадка может стать опасной. Известно, что в организме существуют механизмы регуляции температуры, не позволяющие ей подниматься выше 41 °С, поскольку при этом возникает возможность повреждения прежде всего головного мозга. Следовательно, физиологические жаропонижающие системы регулируют величину и продолжительность лихорадочного ответа по принципу обратной связи [11-13]. 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, понижающими высокую температуру тела и предотвращающими развитие лихорадки, но не влияющими на нормальную температуру.

Учитывая разнообразную клиническую симптоматику, характерную для вирусных инфекций, приводим **основные симптомы, чаще всего сочетающиеся с высокой лихорадкой у детей**, и наиболее распространенные причины их возникновения [15]:

- Лихорадка + сыпь в ранние сроки: скарлатина, краснуха, менингококцемия, аллергическая сыпь на жаропонижающее средство.
- Лихорадка + катаральный синдром со стороны органов дыхания: ОРВИ – ринит, фарингит, бронхит, возможно также бактериальное воспаление среднего уха, синусит, пневмония.
- Лихорадка + острый тонзиллит (ангина): вирусный тонзиллит, инфекционный мононуклеоз (инфекция вирусом Эпштейна – Барр), стрептококковый тонзиллит или скарлатина.
- Лихорадка + затруднение дыхания: ларингит, круп (инспираторная одышка), бронхиолит, обструктивный бронхит, приступ астмы на фоне ОРВИ (экспираторная одышка), тяжелая осложненная пневмония (кряхтящее, стонущее дыхание, боли при дыхании).

- Лихорадка + мозговая симптоматика: фебрильные судороги (судорожный синдром), менингит (головная боль, рвота, ригидность затылочных мышц), энцефалит (расстройство сознания, очаговые симптомы).

- Лихорадка + понос: острая кишечная инфекция (чаще ротавирусная).
- Лихорадка на фоне болей в животе и рвоты: аппендицит, инфекция мочевых путей.
- Лихорадка + дизурические явления: инфекция мочевых путей (чаще цистит).
- Лихорадка + поражение суставов: ревматизм, артрит, крапивница.
- Лихорадка + симптомы очень тяжелого заболевания – состояние требует немедленной госпитализации и неотложной интенсивной терапии наряду с расшифровкой диагноза.

Длительная (более 2 недель) лихорадка неясной причины требует обследования по поводу длительно текущей инфекции (сепсис, иерсиниоз и др.), болезни соединительной ткани, иммунодефицит, злокачественной патологии.

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

Не случайно во всем мире жаропонижающие препараты, относящиеся к нестероидным противовоспалительным средствам (НПВС), фактически занимают лидирующее место. Ежедневно их принимают более 30 млн людей, а ежегодно более 20% населения планеты, причем с каждым годом спектр показаний для назначения НПВС расширяется. За столетнюю практику применения НПВС как антипиретиков в настоящее время сформировалась группа лидеров: ацетилсалициловая кислота, парацетамол, ибупрофен [16].

По выраженности жаропонижающего эффекта антипиретики располагаются в следующей последовательности: вольгарен (диклофенак) > метамизол натрия (анальгин) > индометацин > напроксен > бутадіон (фенилбутазон) > парацетамол = ибупрофен = нимесулид = ацетилсалициловая кислота [17].

Показаниями к назначению жаропонижающих средств является:

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

Длительное время вне конкуренции была ацетилсалициловая кислота, открытая в 1899 г., хотя жаропонижающее и болеутоляющее действие парацетамола было установлено раньше, еще в 1893 г. Детские формы парацетамола стали использоваться в практике с 50-х годов прошлого столетия. Ибупрофен,

хорошо зарекомендовавший себя как анальгетик и противовоспалительное средство при лечении ревматических заболеваний и поражений соединительной ткани, с 1989 г. в США назначается в качестве антипиретика у детей с 6-месячного возраста [18].

Растущий интерес к ибупрофену обусловлен, помимо его эффективности как антипиретика, также и рядом преимуществ в отношении безопасности использования по сравнению с другими лекарственными средствами.

Так, ибупрофен (производное фенилпропионовой кислоты) оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие, подавляет агрегацию тромбоцитов и при длительном применении оказывает десенсибилизирующее действие. Механизм действия ибупрофена обусловлен замедлением биосинтеза простагландинов из арахидоновой кислоты за счет блокирования фермента циклооксигеназы 1 и 2 как в центральной нервной системе, так и в тканях на периферии. После приема внутрь препарат быстро абсорбируется в пищеварительном тракте, максимальная концентрация активного вещества в плазме крови достигается через 1-2 ч. Период полувыведения составляет около 2 часов [19].

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 [20-25].

В отделении медицинских проблем здорового ребенка и преморбидных состояний Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины было проведено двойное слепое рандомизированное исследование по оценке эффективности и переносимости нового отечественного препарата Бофен, суспензия оральная 100 мг/5 мл (ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ»), и референтного препарата Нурофен для детей, суспензия для перорального применения 100 мг/5 мл («Boots Healthcare International»), при повышении температуры тела у детей с ОРВИ.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что препарат Бофен показал достаточную эффективность по снижению температуры тела у детей. Снижение температуры по сравнению с исходным состоянием было статистически значимым уже через 15 минут после приема препарата, имело стойкий характер, что способствовало улучшению общего состояния и эмоциональной сферы ребенка. Было доказано, что антипиретическое действие препарата Бофен аналогично действию референтного препарата Нурофен для детей, а фармакотерапевтическая его активность может быть оценена

как хорошая. Отсутствие токсического действия препарата Бофен позволяет отнести его к группе высокотолерантных фармакотерапевтических средств с антипиретическими свойствами.

Следует помнить, что назначение препарата Бофен, как и других антипиретиков, при лихорадке у детей необходимо только при повышении температуры тела выше допустимых пределов, с учетом вхождения или не вхождения ребенка в группу риска. Препарат не должен назначаться для регулярного, курсового приема 3-4 раза в день, в течение длительного времени, вне зависимости от уровня температуры тела. При этом повторную дозу препарата можно принимать лишь после нового подъема температуры тела, а длительность применения препарата при лихорадке у детей не должна превышать 3-5 дней.

Однако если при этом у ребенка сохраняется повышенная температура более чем одну-две недели, то стоит провести тщательное обследование, так как в данном случае мы имеем дело с больным, состояние которого целесообразнее всего обозначить как лихорадку неустановленной природы.

Литература

1. Шлосберг Д., Шульман И.А. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней. Пер. с англ.-М.-СПб.: «Издательство БИНОМ» – «Невский Диалект», 1999. – 318 с.
2. Binarello C.A. Cytokines as endogenous pyrogens. J. Infect. Dis. 1999; 179 (suppl. 2): S294-S304.
3. Roth J., Rummel C., Barth S.W. et al. Molecular aspects of fever and hyperthermia. Neurol. Clin. 2006; 24 (3): 421-439.
4. Roth J., Hatrl E.M., Rummel C. et al. Signaling the brain in systemic inflammation: role of sensory circumventricular organs. Front. Biosci. 2004; 9: 290-300.
5. Roth J., Be Souza B.E.P. Fever induction pathways: evidence from responses to systemic or local cytokine formation. Braz J Med Biol Res. 2001; 34 (3): 301-314.
6. Matsumura K., Kobayashi S. Signaling the brain in systemic inflammation: the role of endothelial cells. Front. Biosci. 2004; 9: 2819-2826.
7. Schiltz J.C., Sawchenko P.E. Signaling the brain in systemic inflammation: the role of perivascular cells. Front Biosci. 2003; 8: 1321-1329.
8. Biddle C. The neurobiology of the human febrile response. AA-NAJ. 2006; 74 (2): 145-150.
9. Cerri M., Morrison S.F. Corticotropin releasing factor increases in brown adipose tissue thermogenesis and heart rate through dorsomedial hypothalamus and medullary raphe pallidus. Neu-roscience 2006; 140 (2): 711-721.
10. Blatteis C.M. Fever: pathological or physiological, injurious or beneficial? J. Therm. Biol. 2003; 28: 1-13.
11. Tatro J.B. Endogenous antipyretics. Clin. Infect. Dis. 2000; 31: S190-S20.
12. Kluger M.J., Kazak W., Leon L.R. et al. Fever and antipyresis. Progr. Brain Res. 1998; 115: 465-475.
13. Roth J., Zeisberger E., Vybiral S., Jansky L. Endogenous antipyretics: neuropeptides and glucocorticoids. Front. Biosci. 2004; 9: 816-826.
14. Stanley E.D. et al. 1975: Bernheim H.A., Kluger M.J., 1976; TE Doran et al., 1989.
15. Таточенко В.К. Ребенок с лихорадкой // Лечащий врач. – 2005. – № 1. – С. 16-20.
16. Лихорадка у детей и Нурофен / А.М. Запруднов, К.И. Григорьев, Л.А. Харитонов, Л.Н. Мазанкова // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 15 (335). – С. 12-13.
17. The management of fever in young children with acute respiratory infections in developing countries. WHO/ARI/93.30.
18. Kaufmann R.E., Fox B., Gupta N. / Ibuprofen antipyresis and pharmacokinetics in children // Pediatr Res. – 1989. – Vol. 25. – P. 67-69.
19. Регистр лекарственных средств России, издание 14. «РЛС-2006». – С. 587.
20. Watson P.D., Galletta G. et al. Comparison of multidose ibuprofen and acetaminophen therapy in febrile children // Am J Dis Child. 1992; 146: 626-632.
21. McIntyre J., Hull D. Comparing the efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever // Arch Dis Child. 1996; 74: 164-167.
22. Vauzelle-Kervroedan F., D'Athis P., Pariente-Khayat A. et al. Equivalent antipyretic activity of ibuprofen and paracetamol in febrile children // Journal of Paediatrics. 1997; 131: 683-687.
23. Schachtel B.P., Thoden W.R. A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children // Clinical Pharmacology & Therapeutics. 1993; 53 (5): 593-601.
24. Тимченко В.Н., Павлова Е.Б. Эффективность и безопасность жаропонижающих средств при инфекционной патологии у детей // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. – 2006.
25. Справочник ВИДАЛЬ, издание 12. – 2006. – С. 813.

