

© Ключников С.О., 2012

С.О. Ключников

ЛИХОРАДКА И ПРИМЕНЕНИЕ ЖАРОПониЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ У ДЕТЕЙ

ФГБЗУ ЦСМ ФМБА России, Москва

В статье описываются особенности терморегуляции детского организма, представлена классификация лихорадочных состояний, обсуждаются показания для назначения жаропонижающих препаратов, различия их механизмов действия. Приведены результаты анализа эффективности ибупрофена у детей с респираторной инфекцией, находящихся в условиях стационара. Показана эффективность и безопасность применения данного препарата у детей.

Ключевые слова: лихорадка, дети, острые респираторные вирусные заболевания, ибупрофен.

Author describes peculiarity of thermoregulation in child's organism, presents the classification of fever, discusses indications for antipyretics and different mechanisms of their action. Results of Ibuprofen usage in children, hospitalized with acute respiratory infections are present. These results proved efficacy and safety of this preparation in children.

Key words: fever, children, acute respiratory viral infections, Ibuprofen.

Организм человека, являясь гомойотермным, строго контролирует температуру тела, избегая существенных метаболических сдвигов. Но в чрезвычайных условиях, в попытке быстрее прожить болезненный или травматический период, организм человека искусственно поднимает температуру тела и ускоряет метаболизм. Этот процесс называется лихорадкой и отражает общее ускорение жизнедеятельности.

Лихорадку следует отличать от другого случая повышения температуры тела – перегревания. Перегревание или гипертермия есть результат

декомпенсации механизмов гомойотермности при стойкой недостаточности теплоотдачи по отношению к теплопродукции, что приводит к патологическому повышению температуры. Гипертермия может быть экзогенной (при воздействии на организм физических и химических факторов, затрудняющих теплоотдачу или активирующих теплопродукцию), а также эндогенной, обусловленной прямым повреждением гипоталамуса и митохондриальными нарушениями.

Гипертермия формируется без первичного воздействия каких-либо сигналов на иммунную систе-

Контактная информация:

Ключников Сергей Олегович – д.м.н., проф. организационно-исследовательского отдела
ФГБЗУ ЦСМ ФМБА России

Адрес: г. Москва, Б. Дорогомиловская, 5

Тел.: (926) 232-02-20, E-mail: clinika-dek@mail.ru

Статья поступила 4.05.12, принята к печати 21.05.12.

му, хотя в ходе ее развития образуются и действуют те же медиаторы воспаления, что и при лихорадке. Начавшееся как экзогенное, любое перегревание в фазу декомпенсации приобретает смешанный характер, за счет присоединения эндогенного компонента, так как при срыве компенсаторных механизмов разогрев тела ускоряет метаболическую продукцию эндогенного тепла. Перегревание не может длиться долго, так как приводит к необратимым нарушениям водно-электролитного гомеостаза, интенсивной денатурации протеинов. Денатурация факторов свертывания и белков эритроцитов ведет к геморрагическому синдрому и гемолизу. При температуре 42,2 °С нарушается работа нейронов (развивается некробиоз). Крайняя степень декомпенсированного перегревания носит название теплового удара. Температура 43,3 °С при перегревании считается летальной [1].

Лихорадка, в отличие от гипертермии, может длиться достаточно долго, нанося минимальный и обратимый ущерб гомеостазу, так как ее механизмы экономны и основаны на временном смещении равновесия теплопродукции и теплоотдачи с последующим его восстановлением на новом уровне.

Лихорадка – это этиологически неспецифический и патогенетически единый процесс, пусковыми сигналами для реализации которого служат пирогены (экзогенные – компоненты инфекционных возбудителей, эндогенные – цитокины самого организма). Суть лихорадки состоит в таком ответе аппарата терморегуляции, который характеризуется временным смещением установочной точки температурного гомеостаза на более высокий уровень при сохранении механизмов терморегуляции. Система терморегуляции обеспечивает поддержание на постоянном уровне температуры теплового ядра (головной мозг, грудная и брюшная полость, таз), тогда как температура термической оболочки организма (кожа, слизистые оболочки, подкожно-жировая клетчатка, поверхностные мышцы) зависит от температуры ядра.

Температурный гомеостаз основывается на динамическом равновесии скорости теплопродукции и скорости теплоотдачи. Теплопродукция меняется в зависимости от мышечной работы и интенсивности метаболизма в органах теплового ядра. Теплоотдача складывается как сумма потерь тепла через термооболочку несколькими путями: конвекцией, кондукцией, испарительной и радиационной теплоотдачей.

Система центрального контроля температуры тела является самой эффективной из всех регуляторных систем, основанных на принципе обратной связи. Терморегуляционные центры расположены в гипоталамусе. Преоптическая область переднего гипоталамуса содержит термочувствительные серотонинэргические нейроны (термосенсоры), реагирующие на температуру омывающей

их крови. Большая их часть возбуждается теплом, некоторые – холодом. Холодовые нейроны имеются, кроме гипоталамуса, в перегородке и ретикулярной формации среднего мозга. В заднем гипоталамусе, возле сосцевидных тел находятся норадренэргические нейроны, принимающие информацию от периферических термосенсоров о температуре кожи и некоторых внутренних органов. На периферии в коже находятся в основном холодовые рецепторы. Периферические внутриорганные терморекцепторы также в основном холодовые. Центры переднего гипоталамуса, чувствительные к температуре крови, контролируют эффекторные механизмы теплоотдачи; центры заднего гипоталамуса, принимающие периферическую термосенсорную информацию, контролируют теплопродукцию. В преоптической части переднего гипоталамуса имеются скопления холинэргических нейронов – генераторов стандартного сигнала сравнения для термосенсоров. Над ними расположен сосудистый орган концевой пластинки, в области которого гематоэнцефалический барьер высокопроницаем. Именно через это окно цитокины и другие регуляторы могут вмешиваться в температурный контроль и влиять на положение «установочной точки» температурного гомеостаза – температуру самого гипоталамуса (приблизительно 37,1 °С), при которой теплопродукция и теплоотдача в организме уравновешены.

Эффекторные влияния на теплопродукцию осуществляются гипоталамусом через управление сократительным термогенезом (мышечная дрожь и другие формы мышечной активности) и несократительным термогенезом (интенсификация метаболизма за счет симпатoadреналовой реакции и гиперфункции щитовидной железы).

У взрослых механизм подъема температуры при лихорадке предусматривает в основном ограничение теплоотдачи. У грудных детей наиболее значительную роль играет усиление недрожательного термогенеза в буром жире (расположен в комочках Биша, межлопаточной области, в средостении, вдоль аорты и крупных сосудов, вдоль позвоночника и симпатического ствола, в брюшной полости, за грудиной, вокруг почек и надпочечников; быстро истощается к окончанию неонатального периода) и других органах под катехоламиновым влиянием. Подогрев области спинального осциллятора теплой кровью, оттекающей от соседней бурой жировой клетчатки, предупреждает дрожь. Лихорадка для ребенка более энергоемкий процесс, чем для взрослого, поэтому маленькие дети при лихорадке быстро худеют. Интенсивный липолиз повышает риск кетоацидоза и усугубляет клинические проявления лихорадки [1–5].

Повышение температуры тела у детей чаще всего наблюдается при различных инфекционно-воспалительных заболеваниях и является

неспецифической защитной реакцией организма, в конечном счете активизирующей систему иммунитета. Под влиянием какого-либо инфекционного агента происходит активация факторов врожденного иммунитета, в первую очередь фагоцитирующих клеток. В фагоцитах увеличивается образование эндогенного пирогена, по своей природе относящегося к белкам, среди которых полипептиды с относительной молекулярной массой 13 000–20 000 получили название интерлейкин 1 (ИЛ1). Известно, что ИЛ1 активизирует секрецию целого ряда веществ, таких как простагландины, амилоды А и Р, С-реактивный белок, гаптоглобин, церулоплазмин и др. Под действием ИЛ1 повышается эффективность фагоцитоза, возрастает цитотоксическая активность натуральных киллеров, усиливается пролиферация Т-лимфоцитов-хелперов и инициируется продукция целого ряда цитокинов, например, γ -интерферона. Под влиянием ИЛ1, кроме того, усиливается пролиферация и дифференцировка В-лимфоцитов, стимуляция секреции антител и экспрессии мембранного Ig-рецептора. Резюмируя сложные патобиохимические изменения, можно сделать вывод, что защитный эффект лихорадки при инфекционном воспалении заключается в активизации факторов врожденного иммунитета, способствующих в последующем формированию полноценного адаптивного иммунного ответа [2].

В развитии лихорадочных состояний выделяют следующие периоды:

- *Statum incrementi* (первая стадия лихорадки) при типичном течении и средней тяжести длится не более 3–4 ч от запуска метаболических процессов;

- *Statum fastigii* (стадия стояния температуры, акматическая фаза) – означает, что новая установочная точка достигнута. На высоте этой стадии терморегуляция осуществляется по механизмам, аналогичным норме. Теплопродукция и теплоотдача уравновешены, больному ни жарко, ни холодно; кожные сосуды расширены, температура кожи увеличилась, озноб и дрожь исчезли; дыхание учащено; диурез снижен. По высоте температуры во время этой фазы различают лихорадку субфебрильную (до 38 °С), слабую (до 38,5 °С), умеренную (до 39 °С), высокую (до 41 °С), гиперпиретическую (выше 41 °С). Длительность акматической фазы может варьировать от нескольких часов до нескольких недель;

- *Statum decrementi* (стадия угасания, падения температуры) наступает при исчерпании экзогенных пирогенов, прекращении продукции эндогенных и под действием естественных или ятрогенных антипиретиков. В эту стадию резко усиливается теплоотдача, так как установочная точка смещается вниз, а кожная температура и температура крови воспринимаются гипоталамусом как повышенные. Стимулируются интенсивное потоотделение, перспирация и диурез. Падение

температуры может быть постепенным, литическим (в течение нескольких суток) и быстрым, критическим (за 1–2 ч), при этом резкое расширение кожных кровеносных сосудов может осложниться коллапсом. Однако в настоящее время классический цикл из 3 фаз характерен для нелеченной лихорадки и наблюдается редко.

Имеющиеся в настоящее время научные данные убедительно свидетельствуют о том, что гипертермия, активизируя факторы иммунной защиты, создает условия, препятствующие распространению инфекции, и способствует элиминации возбудителя. Однако лихорадка при истощении компенсаторно-приспособительных механизмов или при гиперэргическом варианте может стать причиной формирования патологических состояний. На развитие неблагоприятных последствий лихорадки могут оказать влияние индивидуальные особенности ребенка и его преморбидный фон. Особое значение имеет возраст ребенка. Так, известно, что чем меньше его возраст, тем опаснее для него быстрый и значительный подъем температуры в связи с высоким риском нарушений витальных функций [2, 4].

Патологическим вариантом лихорадки является гипертермический синдром, при котором повышение температуры сопровождается значительными нарушениями микроциркуляции, метаболическими расстройствами и нарастающей полиорганной недостаточностью [3].

Лихорадка может быть опасной у детей с ОРВИ при следующих ситуациях:

- при наличии тяжелого легочного или сердечно-сосудистого заболевания, тяжелой пневмонии, умственной недостаточности, течение которых может ухудшиться при лихорадке;

- при очень высокой температуре (более 41 °С);

- у детей до 5 лет, особенно от 6 месяцев до 3 лет, когда имеется риск развития фебрильных судорог, а также у детей первых 2 месяцев жизни, которые тяжелее переносят лихорадку, чем дети более старшего возраста.

Лихорадку различают по длительности, степени повышения температуры тела и по типу температурной кривой:

I. По длительности:

- острая (до 2 недель),
- подострая (до 6 недель),
- хроническая (свыше 6 недель);

II. По степени повышения температуры:

- субфебрильная (до 38 °С),
- умеренная (до 39 °С),
- высокая (до 41 °С),
- гипертермическая или гиперпиретическая (свыше 41 °С);

III. По типу температурной кривой:

- постоянная (суточные колебания температуры до 1 °С),
- послабляющая (суточные колебания до 2 °С),

- неправильная или атипичная (суточные колебания различны и незакономерны),
- изнуряющая, представляющая собой сочетание послабляющей и неправильной лихорадки с суточными размахами более 2–3 °С,
- перемежающаяся (кратковременные периоды высокой температуры сочетаются с периодами апирексии),
- возвратная (чередование лихорадочных приступов от 2 до 7 дней с периодами апирексии) [1].

Падение температуры не является простым следствием исчерпать ресурс пирогенов, а имеет характер активной реакции, управляемой естественными антипиретиками. К ним могут быть отнесены некоторые гормоны, например аргинин-вазопрессин, адренкортикотропин, α -меланоцитстимулирующий гормон, кортиколиберин и глюкокортикоиды. Многие аспекты ответа острой фазы ингибируются соматостатином и эндогенными агонистами опиоидных и барбитуровых рецепторов (эндорфины, энкефалины).

Вопросы о пользе и вреде лихорадки и соответственно об объеме необходимой терапии решаются в каждом случае индивидуально с учетом конституциональных особенностей ребенка, преморбидного фона и характера основного заболевания.

При лихорадочных состояниях оптимальным следует считать подбор средств, которые, максимально уменьшая неблагоприятные симптомы лихорадки или гипертермии, не нарушают течение физиологических процессов. Кроме того, необходимо напомнить, что основным критерием выбора жаропонижающих средств у детей являются безопасность и эффективность. Исходя из этого положения, в настоящее время только парацетамол и ибупрофен полностью отвечают критериям безопасности и эффективности и официально рекомендуются ВОЗ для использования в педиатрической практике в качестве жаропонижающих средств. Они разрешены в Российской Федерации для безрецептурного отпуска и могут назначаться детям с первых месяцев жизни как в стационаре, так и в домашних условиях [5].

Препарат парацетамол обладает жаропонижающим, анальгезирующим и очень слабым противовоспалительным эффектом, так как реализует свой механизм действия (ингибирует синтез простагландинов, блокируя циклооксигеназу – ЦОГ) преимущественно в ЦНС и не обладает периферическим действием. Ибупрофен имеет более выраженные жаропонижающий, анальгетический и противовоспалительный эффекты, что определяется его периферическим и центральным механизмами [6, 7].

Различия в эффективности препаратов определяются некоторыми особенностями механизмов их действия. Имеются возрастные изменения метаболизма парацетамола, которые зависят от зрелости системы цитохрома P-450. Кроме того,

задержка выведения препарата и его метаболитов может отмечаться при нарушении функций печени и почек. Суточная доза 60 мг/кг у детей является безопасной, но при ее увеличении может наблюдаться гепатотоксическое действие препарата. При наличии у ребенка недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и редуктазы глютамина назначение парацетамола может вызвать гемолиз эритроцитов, лекарственную гемолитическую анемию [7].

В отличие от парацетамола ибупрофен обладает не только выраженным жаропонижающим, анальгезирующим, но и противовоспалительным действием. Данный препарат входит в список важнейших лекарственных препаратов ВОЗ [3–8], а также в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, утвержденный распоряжением Правительства Российской Федерации (30.12.2009 № 2135-р) [9].

В большинстве исследований показано, что ибупрофен также эффективен при лихорадке, как и парацетамол. Однако по материалам работ E. Autret и соавт. [10], жаропонижающий эффект ибупрофена в дозе 7,5 мг/кг выше, чем у парацетамола в дозе 10 мг/кг и ацетилсалициловой кислоты в дозе 10 мг/кг. Это проявлялось более выраженным снижением температуры тела через 4 ч у большего числа детей. Подобные результаты были получены в ряде специализированных исследований в параллельных группах при повторном приеме ибупрофена в дозе 7 и 10 мг/кг и парацетамола в дозе 10 мг/кг у детей от 5 месяцев до 13 лет [11].

Ибупрофен (Ибуфен) блокирует ЦОГ как в ЦНС, так и в очаге воспаления (периферический механизм), что и обуславливает его не только антипиретический, но и противовоспалительный эффект. В результате уменьшается фагоцитарная продукция медиаторов острой фазы, в том числе и ИЛ1 (эндогенного пирогена). Снижение концентрации ИЛ1 также способствует нормализации температуры. Ибуфен проявляет двойное болеутоляющее действие – периферическое и центральное. Анальгезирующее действие препарата дозозависимое, проявляется уже в дозе 5 мг/кг и более выражено, чем у парацетамола. Снижение интенсивности боли после начальной дозы препарата отмечается через 30–60 мин, максимальное действие наблюдается через 1,5–2 ч. Длительность обезболивающего эффекта составляет 4–8 ч. Это позволяет эффективно использовать ибуфен при слабой и умеренной боли в горле, боли при тонзиллитах, острых средних отитах, зубной боли, боли при прорезывании зубов у младенцев, а также для купирования поствакцинальных реакций.

В качестве дополнительных доказательств эффективности ибупрофена можно привести результаты наших исследований [12]. В частности, под наблюдением находились 30 детей, посту-

пивших с респираторной инфекцией в отделение патологии детей раннего возраста, одна группа которых получала ибупрофен, тогда как другая – парацетамол. При сборе данных анамнеза нами было установлено, что родители применяли нерациональную, а зачастую хаотичную терапию, используя нередко различные по торговым названиям препараты с единым действующим веществом, что, безусловно, не только не позволяло проанализировать суммарную дозу полученных ребенком тех или иных лекарственных средств, но и объективно оценить эффективность или скорее неэффективность ранее применявшихся лекарственных средств. При этом часто родители использовали и хорошо рекламированные гомеопатические средства и народные способы, в той или иной степени влияющие на эффективность лекарственных препаратов и течение основного заболевания.

Тем не менее обнаружено, что у детей, поступивших из домашних условий, в обеих группах применялись различные жаропонижающие средства, в том числе ибупрофен и парацетамол, однако в каждом третьем случае температура при этом не превышала 38 °С. Последующее наблюдение свидетельствует о том, что данный контингент детей с так называемым «богатым медикаментозным анамнезом» заболевания хуже всего отвечал на жаропонижающую терапию ибупрофеном, проводимую в условиях стационара. В частности,

после периода снижения температуры уже на 20–30-й минуте в последующем наблюдались повторные подъемы, как правило, в вечернее время через 4–7 ч после первого применения ибупрофена.

Часть детей поступала в отделение из «дома ребенка». Особенностью этих детей было то, что, несмотря на раннее начало комплексной терапии (как правило, 1–2-й день заболевания) и раннюю госпитализацию, температурная реакция не соответствовала общей симптоматике. Именно данный контингент детей дольше всех нуждался в жаропонижающей терапии, и препараты ибупрофен и парацетамол применялись в течение 2 и даже 3 дней. Это может быть следствием значительных обменных и регуляторных нарушений, характерных для данной категории детей, о чем косвенно может свидетельствовать наличие в анамнезе жизни подобных эпизодов респираторных заболеваний, сопровождавшихся гипертермическим синдромом (в отдельных случаях в сочетании с судорожным синдромом). Характерной общей особенностью данной категории детей является факт неблагоприятного течения перинатального периода развития в виде перенесенной внутриутробной и/или интранатальной гипоксии.

Таким образом, вышеизложенное свидетельствует о высоком уровне безопасности препарата ибупрофен (Ибуфен) особенно у детей с ОРВИ, имеющих отягощенный преморбидный фон.

ЛИТЕРАТУРА

1. Костенко А.Ю., Алимова Е.Ю., Генералова Г.А., Ключников С.О. Лихорадка и гипертермия у детей. Лекции по педиатрии. Под ред. В.Ф. Демина, С.О. Ключникова. М.: РГМУ, 2002; 2: 367–382.
2. Заплатников А.Л. Современные жаропонижающие средства в практике врача-педиатра: вопросы эффективности и безопасности. РМЖ. 2011; 3: 156–158.
3. Цыбульский Э.Б. Лихорадка. Угрожающие состояния у детей. СПб.: Специальная литература, 1994: 153–157.
4. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л. Острая лихорадка у детей. РМЖ. 2005; 13 (17): 1165–1170.
5. Таточенко В.К. Ребенок с лихорадкой. Леч. врач. 2005; 1: 16–20.
6. Aksoylar S, Aksit S, Caglayan S, et al. Evaluation of sponging and antipyretic medication to reduce body temperature in febrile children. Acta Paediatrica Japonica. 1997; 39: 215–217.
7. Kelley MT, Walson PD, Edge H, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ibuprofen isomers and acetaminophen in febrile children. Clin. Pharmacol. Ther. 1992; 52: 181–189.
8. WHO Model List of Essential Medicines, 16th list. WHO, 2009.
9. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 30 декабря 2009 г. N 2135-р. г. Москва. Российская газета. Федеральный выпуск. 2010; № 5082.
10. Autret E. Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever. Eur. J. Clin. 1997; 51: 367–371.
11. Sidler J, Frey B, Baeroeher K. A double-blind comparison of ibuprofen and paracetamol in juvenile pyrexia. Br. J. Clin. Pract. 1990; 44 (Suppl. 70): 22–25.
12. Ключников С.О., Барсукова М.В., Дубович Е.Г., Суюндукова А.С. Рациональные подходы к применению жаропонижающих препаратов у детей. МРЖ. 2010; 5: 243–247.