

Гипертермический синдром у детей: от этиологии к методам патогенетической терапии

Е.Ю. Брыксина[✉], Г.М. Летифов

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация

Лихорадка является наиболее частым симптомом большинства инфекционных заболеваний и в умеренной степени оказывает защитно-компенсаторное влияние, способствуя повышению бактерицидности крови и активации иммунных механизмов. Патологическим ее вариантом, при котором отмечается быстрое и неадекватное повышение температуры тела, сопровождающееся нарушением микроциркуляции, метаболическими расстройствами, нарастающей дисфункцией жизненно важных органов и систем, в частности поражением центральной нервной системы, является гипертермический синдром, который требует активной жаропонижающей и симптоматической терапии. Полисистемные дисфункции, ассоциированные с гипертермией и течением инфекционного процесса, могут менять метаболический статус жаропонижающих препаратов и чувствительность к их действию, что может увеличить частоту и выраженность побочных эффектов, в том числе провоцировать развитие гипотермии и/или резкого снижения температуры тела. Предотвратить это поможет патогенетический подход к коррекции гипертермии с применением жаропонижающих препаратов, действие которых основано на стимуляции естественных эндогенных противовоспалительных и антипиретических механизмов.

Ключевые слова: лихорадка, гипертермический синдром, жаропонижающие препараты, гипотермия, термометрия

Для цитирования: Брыксина Е.Ю., Летифов Г.М. Гипертермический синдром у детей: от этиологии к методам патогенетической терапии. Педиатрия. Consilium Medicum. 2023;3:114–120. DOI: 10.26442/26586630.2023.3.202352

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Hyperthermia in children: from etiology to pathogenetic therapies. A review

Evgenia Yu. Bryksina[✉], Gadzhi M. Letifov

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

Fever is the most common symptom of most infectious diseases and, to a moderate extent, has a protective-compensatory effect with increased blood bactericidal activity and activation of immune mechanisms. A pathological variant of fever, in which there is a rapid and inadequate increase in body temperature, accompanied by microcirculation disorder, metabolic disorders, increasing dysfunction of vital organs and systems, in particular, the damage to the central nervous system is hyperthermic syndrome, which requires active antipyretic and symptomatic therapy. Polysystemic dysfunctions associated with hyperthermia and the course of the infectious process can change the metabolic status of antipyretic drugs and sensitivity to their action, which can increase the frequency and severity of side effects, including the development of hypothermia and/or a sharp decrease in body temperature. This will be prevented by a pathogenetic approach to the correction of hyperthermia using antipyretic drugs, the action of which is based on the stimulation of natural, endogenous anti-inflammatory and antipyretic mechanisms.

Keywords: fever, hyperthermic syndrome, antipyretic drugs, hypothermia, thermometry

For citation: Bryksina EYu, Letifov GM. Hyperthermia in children: from etiology to pathogenetic therapies. A review. Pediatrics. Consilium Medicum. 2023;3:114–120. DOI: 10.26442/26586630.2023.3.202352

Введение

Повышение температуры тела различного генеза – один из наиболее часто встречающихся симптомов заболеваний в педиатрической практике и повод для назначения жаропонижающих средств. Крайне сложно определить нормативные показатели с высоким уровнем точности. Существует достаточно широкий их разброс, определяемый возрастом ребенка, психоэмоциональным состоянием, двигательной активностью, температурой окружающей среды, интенсивностью метаболизма, суточным ритмом и т.д.

Средние показатели нормальной ректальной температуры варьируют от 36,1 до 37,8°C, оральная – от 35,8 до 37,3°C, при измерении в подмышечной впадине – 36,2–36,9°C. У детей 1–3 мес при использовании датчика, установленного на поверхности кожи, или электронного термометра в паховой или подмышечной складке температура тела будет составлять в норме 36,8–37,7°C, в 4–6 мес – 36,3–37,5°C, в 7–12 мес – 36,0–37,2°C. При измерении данных показате-

лей выделяют области, соответствующие центральной температуре (температуре ядра, она стабильна и не зависит от температуры окружающей среды), – кожа лобной области головы, подмышечная, паховая, наружный слуховой проход, ректально и области, в которых измеряется периферическая температура, – верхние и нижние конечности [1, 2].

Разница между центральной и периферической температурой позволяет определить температурный градиент. У детей первых месяцев жизни он низкий и возрастает по мере увеличения постнатального возраста. Данный показатель позволяет своевременно верифицировать централизацию кровообращения и другие формы нарушения периферической микроциркуляции. Различные уровни температуры определяются индивидуальными особенностями гомеостаза организма, характером патогенных раздражителей и др.

Лихорадка – это повышение внутренней температуры тела, являющееся организованным и координированным ответом организма на болезнь или какое-либо

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Брыксина Евгения Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО РостГМУ, врач-неонатолог. E-mail: ey.bryksina81@list.ru; ORCID: 0000-0003-3495-3435

Летифов Гаджи Муталибович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: gmletifov@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5094-7599

[✉]Evgenia Yu. Bryksina – D. Sci. (Med.), Rostov State Medical University. E-mail: ey.bryksina81@list.ru; ORCID: 0000-0003-3495-3435

Gadzhi M. Letifov – D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University. E-mail: gmletifov@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5094-7599

повреждение, это защитно-компенсаторная реакция, благодаря которой возрастает бактерицидность крови, стимулируется активность лейкоцитов, фагоцитоза, увеличивается выработка эндогенного интерферона (ИФН), повышается интенсивность метаболизма [3]. В основе патогенеза лихорадки лежит активация гранулоцитов и макрофагов, с интенсивным образованием и выделением медиаторов воспаления, ИФН и эндогенных пирогенов (интерлейкина-1, ИФН- γ , фактора некроза опухоли α , простагландина Е и др.), действие которых направлено на изменение функциональной активности терморегуляторного центра, локализованного в преоптической зоне переднего гипоталамуса и отвечающего за баланс механизмов теплопродукции и теплоотдачи.

Пирогены вызывают снижение теплочувствительности и повышение активности холодочувствительных нейронов за счет нарастания внутриклеточной концентрации кальция и циклического аденозинмонофосфата. Температура «установочной точки» центра терморегуляции становится выше, и нормальная температура тела воспринимается терморегулирующей системой организма как низкая, в результате чего возрастает теплопродукция и снижается теплоотдача. При лихорадке помимо стимуляции клеток иммунной системы экзогенными патологическими факторами активизируется выработка лимфокинов, которые стимулируют каскадное нарастание выделения пирогенов за счет вторичной активации макрофагов.

В патогенезе лихорадки принимают участие и гормоны за счет воздействия на центр терморегуляции. В частности, повышение температуры тела при инфекционных заболеваниях на фоне гиперфункции щитовидной железы достигает более высоких цифр, поскольку тироксин повышает чувствительность терморегуляторного центра к эндогенным пирогенам и, действуя в патологически больших количествах, нарушает процессы окислительного фосфорилирования в тканях, что увеличивает теплопродукцию. Глюкокортикостероиды, наоборот, блокируют нарастание температуры посредством снижения образования эндотоксинов в лейкоцитах [4].

Следует отметить, что **терморегуляция у детей раннего возраста** имеет ряд физиологических особенностей, снижающих вероятность развития лихорадки. Так, у новорожденных, главным образом преждевременно рожденных, имеют место снижение процессов теплопродукции и нечувствительность гипоталамуса к действию пирогенов. Поэтому у недоношенных и морфофункционально незрелых детей инфекционно-воспалительные процессы могут протекать без повышения температуры тела и в ряде случаев сопровождаться ее снижением.

Рассматривая особенности терморегуляции в детском возрасте, необходимо отметить наличие дисбаланса между теплоотдачей и теплопродукцией, где преобладает последняя. Теплоотдача у детей первых месяцев жизни несовершенна, с крайне незрелыми процессами испарения и основной ролью сосудистой теплоотдачи в процессе охлаждения. Поэтому перегревание для детей первых месяцев жизни так же опасно, как и переохлаждение.

Варианты лихорадки

В зависимости от уровня подъема температуры лихорадка подразделяется на субфебрильную (менее 38°C), фебрильную (от 38 до 40,9°C) и гиперпирексию (более 41°C) [1].

Согласно особенностям температурной кривой выделяют следующие типы [5]:

- **Постоянная.** Выше 39°C держится на протяжении нескольких дней или недель. Суточная вариация показателей меньше 1°C. Характерна для крупозной пневмонии и ряда других заболеваний.
- **Послабляющая (ремиттирующая).** Суточная вариация показателей превышает 1°C, но не достигает физиологических значений. Характерна для инфекций вирусной этиологии, пневмоний и др.
- **Переменяющаяся (интермиттирующая).** Суточные колебания максимальных и минимальных значений составляют не менее 1°C. В ряде случаев периоды нормальной и повышенной температуры тела чередуются. Характерна для сепсиса, пиелонефрита, плеврита, малярии.
- **Возвратная.** Высокие значения в течение 2–7 дней чередуются с периодами нормальной температуры. Характерна для возвратного тифа, малярии.
- **Волнообразная (ундулирующая).** Волнообразное течение с продолжительными периодами подъема и спада, вплоть до нормальных значений. Характерна для лимфогранулематоза и бруцеллеза.
- **Истошающая (гектическая).** Суточные колебания могут превышать 4–5°C, подниматься до высоких цифр и затем быстро снижаться. В течение суток возможно несколько подобных эпизодов. Характерна для туберкулеза и сепсиса.
- **Неправильная.** Отсутствует закономерность в суточных колебаниях уровня.
- **Гиперпирексия** как наиболее тяжелое проявление лихорадки характеризуется экстремальным повышением температуры выше 41°C. Развивается, как правило, у детей старше 6 мес с коморбидной гипоксической и инфекционной патологией центральной нервной системы (ЦНС), создает риск развития судорожного синдрома.

Во время клинической диагностики важно дифференцировать «красную» и «белую» лихорадку. «Красная» прогностически более благоприятна. Теплопродукция соответствует теплоотдаче, кожные покровы умеренно гиперемизованы, горячие, влажные, конечности теплые на ощупь. Учащение пульса и дыхания соответствует повышению температуры, т.е. на каждый градус выше 37°C частота дыхательных движений (ЧДД) становится больше на 4 в минуту, а частота сердечных сокращений (ЧСС) – на 10 уд/мин. Поведение ребенка обычное, несмотря на повышение температуры до высоких цифр.

«Белая» лихорадка прогностически менее благоприятна. Кожа бледная, «мраморная», с цианотичным оттенком ногтевых лож и губ, имеет место периферический сосудистый спазм, теплоотдача снижена, положительный симптом «белого пятна», конечности холодные, выявляются чрезмерная тахикардия и одышка. Нарушается поведение ребенка – он становится безучастным, вялым, возможны возбуждение, бред и судороги. Эффект от жаропонижающих средств при «белой» гипертермии недостаточен [5, 6].

Патологическим вариантом лихорадки, при котором отмечается быстрое и неадекватное повышение температуры тела, сопровождающееся нарушением микроциркуляции, метаболическими расстройствами, нарастающей дисфункцией жизненно важных органов и систем, в частности поражением ЦНС, является гипертермический синдром (ГС).

Вследствие глубокого нарушения терморегуляции у детей с повышением температуры тела выше 39°C за счет избыточной теплопродукции, недостаточной теплоотдачи или расстройства гипоталамической терморегуляции ГС выступает показателем особой тяжести заболевания [4, 5].

Последствия лихорадки

Лихорадка оказывает существенное влияние на функциональную активность всех систем органов. Так, повышение температуры тела на каждый градус выше 37°C повышает скорость обмена веществ на 12%, ЧДД на 4 в минуту, пульс на 10 уд/мин. Увеличение скорости основного обмена увеличивает потребность в энергетическом обеспечении. Возросшая ЧДД и глубина вдоха с повышением альвеолярной вентиляции создают состояние гипервентиляции, при котором развиваются гипокапния и респираторный алкалоз. Выраженность данного состояния нарастает по мере повышения температуры тела – максимальна при температуре $40\text{--}41^{\circ}\text{C}$.

В условиях гипокапнии развивается сосудистый спазм со снижением церебрального кровотока и развитием судорог. Более высокая температура тела, наоборот, начинает угнетать легочную вентиляцию, что провоцирует задержку элиминации диоксида углерода, повышая его парциальное напряжение в крови и нарушая процессы утилизации кислорода, о чем свидетельствует снижение артериовенозной разницы в его концентрации при оптимальном его уровне в артериальной крови. Сердечно-сосудистая система реагирует на повышение температуры тела посредством тахикардии и периферической вазодилатации, что уменьшает венозный возврат в правые отделы сердца и, соответственно, ударный объем, уменьшает тканевую перфузию, вызывает развитие метаболического ацидоза и повышение сосудистой проницаемости.

При температуре, превышающей 41°C , происходят изменения на клеточном уровне, с изменением структуры митохондрий, лизосом, белковых молекул, вследствие чего могут инактивироваться все ферментативные системы, нарушается микроциркуляция, с тенденцией к сладжированию эритроцитов и диссеминированному микротромбообразованию. Ввиду этого существует риск развития критического состояния с полиорганной недостаточностью.

В этиологической структуре ГС выделяют вирусные и бактериальные инфекционные факторы, токсико-аллергические процессы, обезвоживание, травматическое и гипоксическое повреждение тканей. В редких случаях ГС у новорожденных причиной могут являться натальная травма и интранатальная асфиксия, респираторный дистресс-синдром [4, 6].

В клиническую картину ГС входят следующие состояния:

- нарастающая вялость;
- двигательное и речевое возбуждение;
- галлюцинации;
- тонико-клонические судороги;
- потеря сознания;
- адинамия;
- бледность кожных покровов, акроцианоз;
- озноб;
- отказ от еды и питья;
- одышка, диспноэ;
- на фоне судорог может наступить асфиксия, ведущая к летальному исходу;

- нарушение системной гемодинамики: падение артериального давления, тахикардия, повышение периферического сосудистого сопротивления.

Возможна градация симптоматики ГС в зависимости от возраста. Так, у новорожденных и детей первых месяцев жизни ГС с вазоконстрикцией церебральных сосудов и централизацией кровообращения может привести к гипоксической энцефалопатии с явлениями гипервозбудимости ЦНС, судорогами, к гипоксии миокарда с недостаточностью по правожелудочковому типу и легочной гипертензией. Гипертермия у детей раннего возраста часто сопровождается синдромом рвоты и срыгивания, поэтому данная категория пациентов относится к группе риска по развитию микроаспирации желудочного содержимого, что требует постоянного наблюдения и профилактических мероприятий в виде позиционной терапии.

У детей старшего возраста ГС может осложняться судорогами генерализованного характера, которые могут сопровождаться потерей сознания, стволовой симптоматикой, с нарушением функции дыхательного и сердечно-сосудистого центра. Судороги возникают на фоне ГС при пневмонии, менингите, гриппе и имеют тяжелое течение.

Стойкое повышение температуры выше 40°C , сохранение судорожного синдрома более 2 ч могут вызвать необратимые органические изменения в головном мозге как у новорожденных и детей первых месяцев жизни, так и у детей старшего возраста. В клинической картине помимо судорог в этом случае можно наблюдать артериальную гипотензию, тахикардию, бледность кожи, цианоз, одышку (вследствие нарастающего отека легких). При стойком повышении температуры тела до 42°C может наступить летальный исход.

В качестве осложнения ГС у детей старшего возраста может развиваться надпочечниковая недостаточность, что проявляется снижением системного артериального давления, брадикардией, уменьшением ударного объема, с дальнейшим нарастанием системной гипоперфузии. Помимо периферической вазодилатации может наступить спазм сосудов органов брюшной полости (что сопровождается абдоминалгиями) и периферических сосудов (периферический цианоз).

Прогностически неблагоприятным клиническим вариантом ГС является злокачественная гипертермия. Она характеризуется быстрым повышением температуры тела до 42°C , нарастающей сердечно-сосудистой недостаточностью, нестабильностью артериального давления, мышечным гипертонусом, тенденцией к развитию ДВС-синдрома, метаболическим ацидозом, электролитными нарушениями, представленными гиперкалиемией, гиперфосфатемией, гипокалиемией [3, 5, 6]. В лечении ГС важно соблюдать патогенетический подход, включающий не только жаропонижающую терапию, но и коррекцию патологии, вызвавшей его развитие.

Тактика жаропонижающей терапии

Показаниями к жаропонижающей терапии являются следующие состояния [5]:

- все случаи «белой» лихорадки;
- умеренная лихорадка (38°C) у больных с эпилепсией, онкологической патологией, симптомами повышения внутричерепного и артериального давления, пороками сердца, гидроцефалией и другими прогностически неблагоприятными факторами риска;

- умеренная лихорадка у детей первых 3 мес жизни;
- умеренная лихорадка у детей до 3 лет жизни с последствиями перинатального повреждения ЦНС (особенно у детей с экстремально низкой массой тела при рождении);
- все случаи высокой лихорадки (39°C и выше) вне зависимости от возраста ребенка.

Выбирая жаропонижающий препарат, нужно учитывать эффективность, безопасность и переносимость, наличие удобных форм приема, легкость дозирования, возможность самостоятельного применения препарата ребенком.

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения в качестве жаропонижающей терапии при ГС необходимо использовать парацетамол (ацетаминофен) в разовой дозе 10–15 мг/кг внутрь или ректально или ибупрофен по 5–10 мг/кг (с 6 мес) [4, 5]. Сравнительная оценка показателей фармакодинамики данных препаратов представлена в табл. 1. Согласно особенностям продолжительности действия между повторными приемами парацетамола или ибупрофена должно пройти не менее 4–5 ч. В табл. 2 дана характеристика фармакологического действия парацетамола и ибупрофена.

В случае невозможности применения или ввиду отсутствия парацетамола и ибупрофена допускается использование 50% раствора метамизола натрия (Анальгина) детям до 1 года – по 0,01 мл/кг, старше 1 года – по 0,1 мл на год жизни. Разрешено сочетание с 2% раствором хлоропирамина детям до 1 года в дозе 0,01 мл/кг, старше 1 года – 0,1 мл на год жизни, но не более 1 мл. При наличии венозного доступа можно вводить парацетамол (внутривенно – в/в медленно) детям старше 1 года в разовой дозе 15 мг/кг [5]. Тактика жаропонижающей терапии может отличаться в зависимости от типа лихорадки.

Тактика при «белой» лихорадке:

- Парацетамол или ибупрофен внутрь, при тяжелом состоянии ребенка и невозможности применять внутрь (при обеспечении венозного доступа) вводить в/в медленно раствор парацетамола из расчета разовой инфузии для детей от 1 года и старше по 15 мг/кг.
- В случае невозможности применения или при отсутствии парацетамола и ибупрофена возможно внутримышечное введение:
 - 50% раствор метамизола натрия из расчета 0,1 мл на год жизни;
 - 2% раствор папаверина детям до 1 года по 0,1–0,2 мл, старше года – по 0,1–0,2 мл на год или раствора дротаверина в дозе 0,1 мл на год жизни;
 - 2% раствор хлоропирамина из расчета 0,1 мл на год жизни, но не более 1 мл.

Стартовая терапия при «красной» лихорадке:

- Парацетамол в разовой дозе 10–15 мг/кг внутрь или ректально.
- Ибупрофен в разовой дозе 5–10 мг/кг детям старше 6 мес.
- Физические методы охлаждения (обтирание водой комнатной температуры, пузырь со льдом над головой ребенка) применяют сразу после введения жаропонижающих препаратов. Однократное применение физических мер должно продолжаться не более 30–40 мин.
- При неэффективности терапии в течение 30 мин неотложные мероприятия проводят так же, как при «белой» лихорадке [5].

Таблица 1. Показатели фармакодинамики парацетамола и ибупрофена [7]
Table 1. Paracetamol and ibuprofen pharmacodynamics [7]

Показатель	Парацетамол	Ибупрофен
Выраженность снижения температуры, °C	На 1–2	
Время начала действия, ч	Менее 1	
Время развития максимального эффекта, ч	3–4	
Продолжительность действия, ч	4–6	6–8

Таблица 2. Особенности фармакологических эффектов парацетамола и ибупрофена [8]
Table 2. Pharmacological effects of paracetamol and ibuprofen [8]

Показатель	Парацетамол	Ибупрофен
Фармакологическое действие (время между приемами), ч	4–6	6–8
Жаропонижающий	+++	+
Альгетический	+++	++
Противовоспалительный	-	++
Антитромботический	-	+

При лихорадке, продолжающейся более 3 сут, а также при ГС любой продолжительности необходимо решить вопрос о целесообразности антибактериальной терапии согласно предполагаемому спектру антибиотикочувствительности, установленному на основе анализа возможных этиологических факторов или по результатам лабораторной диагностики.

Показаниями к госпитализации являются следующие особенности течения [5, 6]:

- неэффективное использование двух схем терапии и более;
- неэффективное применение стартовой терапии при «белой» лихорадке у детей 1 года жизни;
- сочетание устойчивой лихорадки и прогностически неблагоприятных факторов риска (эпилепсии, артериальной и внутричерепной гипертензии, гидроцефалии, порока сердца и т.д.);
- геморрагическая сыпь на фоне лихорадки, а также нарушение сна, отказ от еды и питья, беспокойство, тахикардия, одышка (исключить менингококкемию);
- лихорадка на фоне болей в животе и рвоты (исключить аппендицит, инфекцию мочевыводящих путей).

В лечении детей с ГС важно своевременно определить факт развития обезвоживания и приступить к его коррекции с дотацией жидкости согласно постнатальному возрасту и массе тела. В ряде случаев при тяжелом течении гипертермии, сопровождающемся токсинемией, дисфункцией сердечно-сосудистой системы и клинической картиной надпочечниковой недостаточности, показана гормональная терапия глюкокортикостероидами.

В целях коррекции судорожного синдрома вводят 0,5% раствор диазепама из расчета 0,1 мл/кг массы тела, но не более 2 мл однократно. При отсутствии положительной динамики возможно в/в (или внутрикостное) введение лиофилизата, вальпроата натрия из расчета 10–15 мг/кг болюсно в течение 5 мин, растворяя каждые 400 мг в 4 мл растворителя (воды для инъекций), затем в/в капельно по 1 мг/кг/ч, растворяя каждые 400 мг в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 20% раствора декстрозы [5].

При жаропонижающей терапии необходимо учитывать фармакокинетические особенности препаратов. Период по-

лувыведения парацетамола – 1–4 ч, ибупрофена – 6–7 дней, с преимущественным метаболизмом в печени и элиминацией почками. В связи с этим коморбидная печеночная и/или почечная недостаточность будут являться ограничениями к применению данных препаратов, особенно ибупрофена, поскольку в данных условиях кумулятивное действие и токсический эффект разовьются достаточно быстро [7].

Целесообразно относиться с определенной степенью осторожности к дозе и кратности приема жаропонижающих средств. В ряде научных публикаций приведены результаты клинического анализа безопасности парацетамола, ибупрофена, которые демонстрируют высокий риск развития гипотермии при курсовом применении в средних и высоких дозах. В качестве одного из клинических примеров гипотермии, ассоциированной с парацетамолом и ибупрофеном, можно привести следующий случай [9]. Мальчик двух лет доставлен в стационар бригадой скорой медицинской помощи с температурой 34,1°C и угнетением ЦНС. Из анамнеза известно, что в течение 4 дней у него были симптомы ринита, кашель и повышение температуры тела до 40°C. Согласно результатам осмотра участковый врач предположил диагноз острого вирусного респираторного заболевания и назначил препараты парацетамола и ибупрофена в дозе согласно инструкциям производителей.

При осмотре в стационаре: ЧСС – 158 уд/мин, ЧДД – 21 в минуту, сатурация – 98% и температура тела – 35,2°C. Ввиду необъяснимой гипотермии поставлен предварительный диагноз сепсиса и проведены общий и биохимический анализы крови, а также взята кровь на определение гемокультуры. С-реактивный белок составил 9 мг/л, количество лейкоцитов в общем анализе крови – 9×10^9 /л. Газы крови, уровень лактата соответствовали нормативным показателям. Ребенка госпитализировали, назначили цефтриаксон в/в по 50 мг/кг/сут. Жаропонижающие препараты отменены.

После медленного согревания ребенка до 36,8°C появилась положительная динамика в клиническом статусе. Цефтриаксон отменен после получения отрицательного результата посева крови. Анализ истории болезни показал, что родители вызвали скорую медицинскую помощь в связи с ухудшением состояния ребенка, появлением признаков гипотермии и угнетения ЦНС на фоне регулярной жаропонижающей терапии (100 мг ибупрофена каждые 8 ч и 120 мг парацетамола каждые 6 ч) в соответствии с рекомендациями врача и производителей. Учитывая анамнез заболевания, результаты лабораторных данных, наиболее вероятным диагнозом была гипотермия, вызванная обычными терапевтическими дозами жаропонижающих средств [9].

В крупном итальянском исследовании с использованием двух баз данных (Rete Nazionale di Farmacovigilanza, VigiBase) выявлено 3386 случаев побочных реакций на ибупрофен, из которых 886 (26%) – у детей. Гипотермия составила 115 случаев из всего спектра побочных реакций, 56 из них – у детей, жаропонижающая терапия которых помимо других препаратов включала ибупрофен (n=19), парацетамол (n=13) и комбинированную терапию (n=3) [10].

Возможно, одной из причин гипотермии явилось транзиторное состояние повышенной чувствительности к терапевтическим дозам жаропонижающих средств, что приводит к аномально высокому образованию эндогенных антипиретиков (глюкокортикостероидов, цитокинов, нейропептидов и др.) и высоким темпам снижения температуры тела [11]. Быстрое падение температуры от фебрильных

значений до состояния гипотермии может сопровождаться рядом системных функциональных изменений:

- На начальном этапе – периферическая вазоконстрикция с повышением ЧСС и артериального давления, затем по мере нарастания выраженности гипотермии – снижение ЧСС, сердечного выброса, пульсового наполнения.
- Нарастает метаболический ацидоз, происходит дальнейшее нарастание сосудистой проницаемости, с уходом жидкости в интерстиций.
- Дисфункция ЦНС на фоне вазоконстрикции, включающая уменьшение скорости церебрального кровотока, амплитуды электроэнцефалограммы, скорости проведения нервного импульса, развития отека вещества головного мозга с нарушением функции дыхательного и сосудодвигательного центров при повышении сосудистой проницаемости.
- Ферментативная активность в почках блокируется, уменьшается выделение ионов водорода, нарушая кислотно-щелочную регуляцию.
- Снижается клубочковая фильтрация, реабсорбция натрия, воды и глюкозы, что может привести к развитию гипогликемии, отрицательному водному балансу, гемоконцентрации, с тенденцией к микротромбообразованию.
- Баланс жидкости дополнительно снижается за счет ухудшения всасывания в желудочно-кишечном тракте и снижения перистальтики.
- Нестабильный уровень глюкозы вызывает дальнейшее нарастание ацидоза и нарушения неврологического статуса.
- Повышается скорость метаболизма, с увеличением потребности в энергии, а следовательно, в кислороде.
- Гипотермические нарушения ферментативной активности имеют место и в печени, со снижением ее функциональной активности и с нарушением процессов метаболизма лекарственных препаратов, угнетением синтеза факторов свертывания крови.
- На фоне нарастающего ацидоза неконъюгированный билирубин выходит из связи с альбумином, что повышает его токсичность для ЦНС.
- Увеличивается концентрация неэстерифицированных жирных кислот, конкурирующих за связывание с альбумином, что может способствовать развитию и нарастанию желтухи при относительно низком уровне билирубина [12–14].

Полисистемные эффекты быстрого развития фармакологически индуцированной гипотермии суммируются с предшествующими гипотермическими изменениями, вызывая глубокий дисбаланс функциональной активности различных систем органов, в ряде ситуаций сопровождающийся морфологическими нарушениями [15]. Таким образом, коррекция лихорадки, в том числе ГС, является комплексным процессом с применением патогенетического подхода и коррекцией доз препаратов согласно метаболическому статусу и функциональной активности органов, участвующих в их экскреции.

В составе комплексной терапии как жаропонижающее и противовоспалительное средство прекрасно зарекомендовал себя биорегуляционный препарат Вибуркол®, эффективный для лечения новорожденных, детей первых месяцев жизни и бо-

лее старшего возраста с лихорадочными состояниями и/или беспокойством, ассоциированными с инфекцией, прорезыванием зубов и при других формах боли. В России препарат Вибуркол® зарегистрирован в виде детской формы «Суппозитории ректальные гомеопатические», разрешенные к применению с первых суток жизни.

Это комплексный препарат, включающий пять растительных компонентов и один минеральный, содержащийся в препарате в сверхмалых дозах, что снижает нагрузку на системы элиминации. Согласно результатам ряда клинических испытаний дети разного возраста хорошо переносят Вибуркол®, который направлен прежде всего на стимуляцию и оптимизацию естественных процессов иммунного ответа, метаболизма и детоксикации, а также саморегуляции функциональной активности систем органов [16]. Состав и фармакологические эффекты отдельных его компонентов представлены в табл. 3. Препарат Вибуркол® воздействует комплексно, оказывая противовоспалительное, обезболивающее, спазмолитическое, седативное, иммуностимулирующее действие на фоне применения активных взаимодополняющих компонентов в минимальных дозах.

Важной отличительной особенностью фармакологического действия Вибуркола при заболеваниях с лихорадкой является отсутствие резкого снижения температуры тела на фоне его приема, что позволяет поддерживать естественные механизмы иммунологического реагирования, с выработкой эндогенного ИФН и активацией фагоцитоза, а также профилактировать развитие гипотермии, индуцированной жаропонижающими препаратами.

Поликомпонентность разнообразных фармакологических эффекты обуславливают применение препарата Вибуркол® при широком спектре заболеваний у детей различного возраста. Прежде всего это инфекционные заболевания и воспалительные процессы, сопровождающиеся лихорадкой, в том числе с возбуждением ЦНС, профилактика развития судорожного синдрома у детей из групп риска по его развитию, спастические боли¹ [17]. Согласно официальной инструкции режим дозирования препарата Вибуркол® включает применение при острых респираторных заболеваниях и болезненных симптомах прорезывания молочных зубов¹:

- детям до 6 мес по 1 суппозиторию 2 раза в сутки;
- детям от 6 мес при температуре тела выше 37,5°C по 1 суппозиторию 4 раза в сутки;
- при температуре тела выше 38°C по 1 суппозиторию до 6 раз в сутки;
- при нормализации температуры – по 1 суппозиторию 1–2 раза в сутки еще 3–4 дня.

Клиническая эффективность, отсутствие клинически значимых побочных эффектов подтверждены рядом научно-клинических исследований. Результаты первого исследования эффективности препарата Вибуркол® впервые опубликованы в 1986 г. (табл. 4).

Заключение

Вибуркол® является зарегистрированным в России лекарственным препаратом, который прошел многоцентровые клинические исследования, демонстрирующие его

Таблица 3. Компоненты препарата Вибуркол и их фармакологические эффекты [16]¹

Table 3. Viburcol components and their pharmacological effects [16]

Компонент	Фармакологический эффект
Chamomilla recutita (ромашка лекарственная)	Повышает порог чувствительности к болевым стимулам, восстанавливает вегетативную регуляцию, купирует явления возбуждения у детей на фоне лихорадки, при прорезывании зубов, кишечных коликах
Belladonna (белладонна)	Оказывает синергетическое действие совместно с Chamomilla recutita. Спазмолитическое действие обусловлено алкалоидами белладонны посредством М-холиноблокирующего эффекта, приводящего к снижению тонуса гладкомышечной ткани в органах брюшной полости, в бронхолегочной системе
Dulcamara (паслен сладко-горький)	Стероидные алкалоиды в составе паслена сладко-горького способны разрушать мембраны клеток патогенных микроорганизмов, оказывать противовоспалительное действие, они уменьшают проницаемость сосудистой стенки, стимулируют фагоцитоз
Plantago major (подорожник большой)	Фитонциды, входящие в состав подорожника большого, обеспечивают антисептический эффект. Полисахариды, пектины, дубильные вещества, бензойная и салициловая кислоты за счет стимуляции образования ИФН, нормализации фагоцитоза и ускорения регенерации оказывают выраженный противовоспалительный эффект. Оказывает седативное действие.
Pulsatilla (ветреница)	Оптимизирует гормональный баланс, оказывает анальгезирующее действие
Calcium carbonicum (карбонат кальция)	Оказывает анальгезирующее действие

высокую клиническую эффективность и безопасность у детей любого возраста. Важным положительным моментом является то, что применение препарата Вибуркол® в составе комплексной терапии острых респираторных инфекций, сопровождающихся гипертермией, болевым синдромом при инфекционном процессе, а также при прорезывании зубов, приводит к снижению риска развития побочных эффектов, имеющих место при применении нестероидных противовоспалительных препаратов.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

¹Инструкция по медицинскому применению препарата Вибуркол, регистрационный номер П №012358/01 от 13.01.2011. Режим доступа: <https://grls.pharmportal.ru/grls/ef0e52a6-6aab-4d2f-a5a9-a2d02059e7f8#summary>. Ссылка активна на 20.03.2023.

Таблица 4. Результаты клинических испытаний эффективности и безопасности препарата Вибуркол®

Table 4. Results of clinical trials of Viburcol® efficacy and safety

Дата исследования	Категория пациентов	Результаты исследования
1986 г. [18]	Неосложненная вирусная инфекция верхних дыхательных путей у детей до 2 лет (n=44)	Отмечена эффективность терапии, побочные эффекты не наблюдались
1991 г. [19]	Дети до 1 года (n=3009), страдавшие острыми респираторными заболеваниями (n=2173), беспокойством на фоне лихорадки (n=341), абдоминальными судорогами (n=127), болями (n=291) и другими симптомами (n=77)	На фоне терапии выздоровление наступило меньше чем за 1 нед у 56,5% пациентов. В когорте заболевших у 82,7% эффект оценен как «очень хороший» или «хороший». Только у 4,6% детей улучшения не наблюдалось, у 0,5% наблюдалось ухудшение. Из побочных эффектов описано 9 случаев диареи, 2 случая боли при введении суппозитория
1992 г. [20]	При беспокойстве на фоне лихорадки в связи с острыми респираторными заболеваниями и прорезыванием зубов у 30 детей	Положительный эффект достигнут у 25 детей. Побочных эффектов не зарегистрировано
1999 г. Многоцентровое проспективное контролируемое когортное исследование, в котором сравнили эффективность и переносимость Вибуркола и парацетамола при симптоматическом лечении острых лихорадочных состояний у детей [21]	В исследовании участвовали 767 пациентов; основная группа (n=361) принимала Вибуркол®, контрольная (n=406) – парацетамол. Опасность парацетамола связана с узким диапазоном между терапевтической и токсической дозами. В связи с безрецептурным статусом парацетамола существует высокий риск его передозировки при самолечении, что может вызывать тяжелые побочные эффекты. Поэтому для сравнения выбран Вибуркол® как препарат, способствующий устранению специфической симптоматики, без выраженных токсических эффектов	Критерии эффективности и переносимости: температура тела, болезненное самочувствие, степень тяжести лихорадки, степень выраженности клинической симптоматики (спазмы, вызванные инфекцией и температурой, общее беспокойство и нарушение сна, крики/плач, затруднения при приеме пищи/питье, время улучшения симптоматики лихорадочного состояния), общий результат терапии, побочные эффекты и общая оценка переносимости. В результате лечения в обеих группах наблюдали выраженное улучшение по клиническим параметрам
2005 г. Сравнительное исследование, оценивались эффективность и переносимость препаратов Вибуркол® и парацетамол при лихорадочных состояниях [22]	В исследовании участвовали 208 детей (до 11 лет) из 38 медицинских центров Бельгии. Основная группа (n=107) принимала Вибуркол® при рините, отите, бронхите и тонзиллите	Вибуркол® обладает хорошей переносимостью и не уступает по эффективности парацетамолу. Врачи и родители чаще давали оценку «отлично» препарату Вибуркол® (93%), чем ацетаминофену (80%). Исследование показало, что для врачей и родителей, обеспокоенных риском лечения, Вибуркол® является эффективной, хорошо переносимой альтернативой парацетамолу при симптоматическом лечении детей с острой инфекцией с лихорадкой

Литература/References

- Локшина Э.Э., Зайцева О.В., Зайцева С.В. Лихорадка у детей: обзор национальных и международных исследований и клинических рекомендаций. *Рос вестн перинатол и педиатр*. 2020;65(3):153-9 [Lokshina EE, Zaytseva OV, Zaytseva SV. Fever in children: review of national and international studies and clinical guidelines. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr*. 2020;65(3):153-9 (in Russian)]. DOI:10.21508/1027-4065-2020-65-3-153-159
- Singer D, van der Meer F, Perez A. What is the right temperature for a neonate. *Pediatr Adolesc Med*. 2020;22:95-111. DOI:10.1159/000495437
- Лихорадочные синдромы у детей: рекомендации по диагностике и лечению. Под ред. А.А. Баранова, В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе. М.: Союз педиатров России, 2011 [Likhoradchnye sindromy u detei: rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu. Pod red. AA Baranova, VK Tatochenko, MD Bakradze. Moscow: Soizuz pediatrov Rossii, 2011 (in Russian)].
- Геппе Н.А., Зайцева О.В. Представления о механизмах лихорадки у детей и принципах жаропонижающей терапии. *РМЖ*. 2003;1:31-7 [Geppe NA, Zaitseva OV. Predstavleniia o mekhanizmax lixhoradki u detei i printsipakh zharoponizhaiushchei terapii. *RMZh*. 2003;1:31-7 (in Russian)].
- Российское общество скорой медицинской помощи; Союз педиатров России. Клинические рекомендации (протокол) по оказанию скорой медицинской помощи при острой лихорадке у детей. М., 2015 [Rossiiskoe obshchestvo skoroi meditsinskoi pomoshchi; Soizuz pediatrov Rossii. Klinicheskie rekomendatsii (protokol) po okazaniiu skoroi meditsinskoi pomoshchi pri ostroi lixhoradke u detei. Moscow, 2015 (in Russian)].
- Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д.; Союз педиатров России; Науч. центр здоровья детей. Лихорадящий ребенок. Протоколы диагностики и лечения. 3-е изд., исправл. и дополн. М.: ПедиатрЪ, 2017 [Baranov AA, Tatochenko VK, Bakradze MD; Soizuz pediatrov Rossii; Nauch. tsentr zdorov'ia detei. Likhoradiashchii rebenok. Protokoly diagnostiki i lecheniia. 3-e izd., ispravl. i dopoln. Moscow: Pediatr'', 2017 (in Russian)].
- Кукес В.Г. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство. Под ред. В.Г. Кукеса. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009 [Kukes VG. Klinicheskaia farmakokinetika: teoreticheskie, prikladnye i analiticheskie aspekty: rukovodstvo. Pod red. VG. Kukes. Moscow: GEOTAR-Media. 2009 (in Russian)].
- Санталова Г.В., Плахотникова С.В. Респираторные вирусные инфекции: подходы к терапии с позиции клинико-патогенетических аспектов заболевания. *Медицинский совет*. 2022;1:36-41 [Santalova GV, Plakhotnikova SV. Respiratory viral infections: approaches to therapy from the perspective of clinical and pathogenetic aspects of the disease. *Meditsinskiy sovet=Medical Council*. 2022;1:36-41 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-1-36-41
- Dey I, Singhal N, Walsh HR, et al. Hypothermia induced by therapeutic doses of antipyretics: misdiagnosis of cold sepsis. *Sudan J Paediatr*. 2021;21(2):205-8. DOI:10.24911/SJP.106-1601033976
- Donati M, Monaco L, Melis M, et al. Ibuprofen-associated hypothermia in children: analysis of the Italian spontaneous reporting database. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(10):1239-43. DOI:10.1007/s00228-016-2088-z
- Van Tittelboom T, Govaerts-Lepicard M. Hypothermia: an unusual side effect of paracetamol. *Vet Hum Toxicol*. 1989;31(1):57-9.
- Richardson J, Sills J. Hypothermia following fever. *Arch Dis Child*. 2004;89(12):1177. DOI:10.1136/adc.2004.055376
- Singer D. Pediatric hypothermia: an ambiguous issue. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(21):11484. DOI:10.3390/ijerph182111484
- Mehrotra S, Misir A. Special traumatized populations: Accidental hypothermia in children. *Curr Pediatr Rev*. 2018;14(1):28-33. DOI:10.2174/1573396314666180412090930
- Smyth RM, Gargon E, Kirkham J, et al. Adverse drug reactions in children – a systematic review. *PLoS One*. 2012;7(3):e24061. DOI:10.1371/journal.pone.0024061
- Ерофеева С.Б. Вибуркол – препарат выбора для лечения острых инфекционно-воспалительных состояний в педиатрической практике. *Фарма-тека*. 2016;11(324):51-4 [Erofeeva SB. Viburkol – preparat vybora dlia lecheniia ostrykh infektsionno-vospalitel'nykh sostoianii v peditricheskoi praktike. *Farmateka*. 2016;11(324):51-4 (in Russian)].
- Чистик Т. Возможности применения препарата Вибуркол в педиатрической, акушерской и гинекологической практике. *Новости медицины и фармации*. 2013;5(449):10-1 [Chistik T. Vozmozhnosti primeneniia preparata Viburkol v peditricheskoi, akusherskoi i ginekologicheskoi praktike. *Novosti meditsiny i farmatsii*. 2013;5(449):10-1 (in Russian)].
- Reis VH. Zur Behandlung des grippalen Infektes beim Säugling und Kleinkind Treatment of influenza infections in infants and small children; examination of a homeopathic combination preparation in the pediatric practice. *Sozial Pädiatrie in Praxis und Klinik*. 1986;12:895-6.
- Zenner S, Metelmann. Experience with a Homeopathic Suppository Preparation in the Medical Practice. *Biological Therapy*. 1991;1X(4):177-81.
- Stählin S, John J. Anfrage aud der Praxis. Viburcol in der kinderärztlichen Fachpraxis. *Biologische Medizin*. 1992;2:13-142.
- Готтвальд Р., Вайзер М. Антигомотоксическая терапия состояний беспокойства у детей в сочетании с лихорадкой или без нее – результаты исследования. *Лечащий врач*. 2016;9:41-6 [Gottval'd R, Vajzer M. Anti-homotoxic therapy of anxietyin children with and without fever: study outcomes. *Lechaschi Vrach*. 2016;9:41-6 (in Russian)].
- Штраус Л. Синдром дефицита внимания/синдром гиперактивности в детском и дошкольном возрасте. *Биологическая терапия*. 2010;4(1):18-21 [Shtraus L. Sindrom defitsita vnimaniia/sindrom giperaktivnosti v detskom i doskol'nom vozraste. *Biologicheskaja terapiia*. 2010;4(1):18-21 (in Russian)].



Статья поступила в редакцию /
The article received: 12.07.2023
Статья принята к печати /
The article approved for publication: 25.08.2023