



НАРУШЕНИЯ ТЕПЛООБМЕНА И ЛИХОРАДКА

© Л. И. Калюжная, Д. А. Земляной

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Резюме. Гомойотермность — эволюционное приобретение. Благодаря ему организмы могут управлять интенсивностью метаболизма для увеличения температуры тела и отдавать тепло в окружающую среду. Определенный уровень температуры необходим для функционирования ферментов, реализации химических реакций обмена веществ в клетках. Вязкость крови и внеклеточной жидкости, поверхностное натяжение сурфактанта, набухание коллоидов интерстициального пространства, процессы возбуждения клеток, сокращения мышц, секреции, всасывания, локомоторная активность и фагоцитирующие свойства нейтрофилов также зависят от температуры внутри организма. Лихорадка — типовой патологический процесс временного повышения температуры тела у высших гомойотермных животных и человека. Процесс запускается цитокинами-пирогенами экзогенного и эндогенного происхождения. Пирогены перестраивают систему терморегуляции. Лихорадка является защитным ответом поврежденного организма, но может быть чрезмерной. Тахикардия при лихорадке способствует аритмиям и может осложниться развитием острой сердечной недостаточности. Критическое падение температуры с обильным потоотделением может вызвать коллапс. Лихорадка у беременных женщин в ранних сроках провоцирует нарушения плацентации и дефекты развития нервной трубки зародыша. У маленьких детей лихорадка приводит к накоплению кетоновых веществ в крови из-за неполного липолиза. Кетоацидоз при лихорадке у маленьких пациентов является причиной гипертермических судорог. Негативные последствия лихорадки заставляют прибегать к жаропонижающей терапии и мерам усиления теплоотдачи.

Ключевые слова: температурный гомеостаз; лихорадка; цитокины, фебрильные судороги.

TEMPERATURE IMBALANCE AND FEVER

© L. I. Kalyuzhnaya, D. A. Zemlyanoy

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Abstract. The ability to have a body temperature that is independent of environment temperature is evolutionary acquisition. Thanks to him, organisms can control the intensity of metabolism to increase body temperature. Homoiothermic animals can maintain an optimum body temperature via the heat transfer into the environment. An optimal level of temperature is necessary for activity of most enzymes, the implementation of metabolic reactions in cells. The viscosity of blood and extracellular fluids, the surface tension of the surfactant, swelling colloids of the interstitial space depend on the temperature inside. The excitation of cells, muscle contraction, secretion, absorption, locomotor activity and phagocytic properties of neutrophils also depend on the temperature of the tissues. Fever is pathological process a temporary increasing of body temperature for homoiothermal animals and humans. The process starts due to cytokines exogenous and endogenous origin. Cytokines rebuild the system of thermoregulation. Fever is protective response to damaged but may be redundant. Tachycardia at a fever promotes arrhythmias and may be complicated by the development of acute heart failure. Critical temperature decrease with profuse sweating can cause collapse. Fever in pregnant women in the early stages of placentation provokes violations and defects of the neural tube of the embryo. Fever leads to accumulation of ketonic substances in the blood due to incomplete lipolysis. Ketoacidosis with fever in young patients is the cause of hyperthermic convulsions. The negative effects of fever forced to resort to antipyretic therapy and measures to increase heat dissipation.

Key words: temperature homeostasis; fever; cytokines; febrile convulsions.

Живому организму любой сложности необходимо поступление питательных субстратов, из которых в присутствии кислорода клетки извлекают энергию разных видов — химическую, электриче-

скую, механическую, тепловую. Благодаря различным видам энергии клетки способны поддерживать свою структуру и функции, в том числе специфические (сокращение, секреция, генерация потенциалов

действия). Организм благодаря выработке энергии способен реагировать на раздражение, реализовывать жизнеспасающие рефлексy и инстинктивные программы пищедобывания, размножения, избегания угрожающих жизни ситуаций, агрессии, а также адаптироваться к окружающему миру.

Огромное многообразие живых существ, населяющих Землю, представлено не только разнообразными видами. Животный мир представляет собой множества организмов, которые различаются скоростью протекания в клетках биохимических реакций. Активность существования и, в известной степени, продолжительность жизни организма зависят от энергичности процессов превращения веществ в его клетках. Чем более активны эти процессы, тем короче жизнь, и наоборот.

Двигательная активность большинства животных на Земле приходится на теплое время года. Реализация любых инстинктивных программ возможна при условии выработки большого количества энергии из субстратов в присутствии кислорода. Зимой активность животного сведена к минимуму и состоит в переживании неблагоприятного времени в состоянии спячки. Период гибернации характеризуется замедлением течения биохимических процессов в клетках, уменьшением поступления кислорода, и, соответственно, уменьшением выработки разных видов энергии из запасенных в тканях субстратов.

Известна закономерность, выявленная в течении химических реакций, и состоящая в том, что при повышении температуры среды протекания реакции на 10 °C ее скорость увеличивается в 2–3 раза. Закон Вант-Гоффа объясняет, таким образом, увеличение энергетических конечных продуктов химических реакций при повышении температуры среды. Организм, нагревающийся во внешней среде из-за повышения ее температуры, производит больше энергии, в том числе тепловой. У пустынной игуаны в естественных условиях температура тела достигает 42 °C, хотя температура окружающего воздуха составляет только 30 °C.

Беспозвоочные и низшие позвоночные зависят в своей активности от температуры окружающей среды, это пойкилотермные организмы. Не только тепловой баланс, но и количество вырабатываемой энергии АТФ у таких животных зависит от внешнего тепла. Лягушка зимой совершает прыжки в длину на 12–15 см, при этом температура тела ее близка к 0 °C. Летом, когда температура ее тела составляет около 20 °C, ее прыжки достигают в длину одного метра. Увеличение выработки тепловой энергии, нагревающей клетки и организм, ускоряет метаболические реакции и поэтому обеспечивает

другими видами энергии различные виды деятельности. Благодаря этому появились животные, менее зависимые от температуры окружающей среды, и потому способные быть активными не только в теплое время года. У относительно гомойотермных животных (мыши-полевки, суслики, летучие мыши) летом температура тела выше, чем температура воздуха. Зимой же они впадают в состояние гибернации, подобно пойкилотермным. При этом даже при отрицательных температурах среды есть механизмы, позволяющие животному иметь температуру выше 0 °C. Видимо, зависимость от внешнего температурного окружения у беспозвоочных и низших позвоночных не столь однозначна [3].

В результате дальнейшего эволюционного развития появились организмы, способные не только активно производить в клетках тепло, но и умеющие активно его сохранять или избавляться от его избытка, составившие совокупность строго гомойотермных, или теплокровных организмов. Энергичный обмен веществ в клетках присущ представителям этих видов. Благодаря этому животные приобрели возможность активного существования независимо от температуры внешнего пространства. Изумительным примером существования в бесконечно поглощающей тепловую энергию среде мирового океана является жизнь морских млекопитающих.

Таким образом, гомойотермность — это эволюционное приобретение, состоящее не только в способности регулировать метаболизм для увеличения/уменьшения выработки тепловой энергии, но и в способности поддерживать колебания температуры тела в определенных пределах путем эффективной отдачи тепла в среду обитания.

ЗНАЧЕНИЕ ОПТИМАЛЬНОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ ДЛЯ ОРГАНИЗМА

Определенный уровень температуры необходим для функционирования большинства ферментов, протекания химических реакций обмена веществ в клетках. Температура внутренней среды определяет вязкость крови и внеклеточной жидкости, поверхностное натяжение сурфактанта, набухание коллоидов интерстициального пространства. От температуры тканей и органов зависят процессы возбуждения клеток, сокращения мышц, секреции, всасывания, защитные реакции клеток и тканей (например, скорость локомоторного перемещения нейтрофилов и эозинофилов в тканях при воспалении) [4].

Составляющие теплового баланса организма — производство тепла и его отдача (не только в виде пассивных потерь тепла, но и активно управляемая).

ВИДЫ И МЕХАНИЗМЫ ТЕПЛОПРОДУКЦИИ

1. Метаболический термогенез

Ускорение биохимических реакций в цитозоле клеток-мишеней происходит под влиянием нервных импульсов и гормональных регуляторов, а также молекул, выделяемых бактериями — токсинов, и продуктов клеток иммунной системы — цитокинов, как, например, интерлейкин-1. Информация с активированных рецепторов мембран клеток-мишеней передается системой вторичных клеточных посредников и включает генетические программы, изменяющие соотношения процессов окисления (дающего на выходе тепловую энергию) и окислительного фосфорилирования (продукция АТФ). Агентами, выполняющими роль разобщителей окислительного фосфорилирования, под действием которых клетки во всех теплопроизводящих тканях переключаются на усиленное производство тепловой энергии, являются адреналин, норадреналин и трийодтиронин. Общность их происхождения из тирозина объясняет их способность активизировать адренорецепторы возбудимых тканей, запуская разнообразные ответы клеток-мишеней, в том числе производство тепловой энергии. Избыток норадреналина, адреналина, который возникает в крови у пациентов, страдающих опухолью мозгового вещества надпочечников (феохромоцитомой), объясняет повышение температуры тела в моменты кризов. Из лекарственных средств стимуляторами центров, регулирующих теплопроизводство в организме, являются анестетики и миорелаксанты.

У новорожденных и детей до 10–11 лет большую часть теплопродукции обеспечивают клетки бурого жира. Обилие кровеносных сосудов в местах скопления этих клеток с большим количеством в них митохондрий (железосодержащие цитохромы которых окрашивают ткань в бурый цвет) и жировых капель, множество норадреналовых рецепторов на мембранах и близость парааортальных ганглиев, вырабатывающих норадреналин, способствуют быстрой выработке тепла. Митохондрии клеток бурого жира у младенцев содержат также белок термогенин, активирующий свободное окисление. Нехватка бурого и белого жира при недоношенности объясняет нарушения терморегуляции и обосновывает необходимость выхаживания недоношенных младенцев при особом температурном режиме кювезов.

2. Работа мышц (сократительный термогенез)

Разные ткани производят даже в покое разное количество тепла в час. Почки — 6,0 ккал/час, мозг 12,5 ккал/час, органы брюшной полости — 26,2 ккал/час, мышцы — 12,5 ккал/час. Тело человека в состоянии покоя производит около 2000 ккал.

При локомоторных движениях, тяжелой физической работе теплопродукция достигает 6000–9000 ккал. При деятельности мышц только треть произведенной химической энергии переходит в механическую работу, две трети расходуются на нагревание организма. При мышечной дрожи не совершается никакая работа, вся произведенная энергия переходит в тепло. Мышечная дрожь — феномен, в основе которого лежит активация системы центральной регуляции мышечного тонуса (ствол мозга) под влиянием возбуждения гипоталамических структур афферентными сигналами с рецепторов периферических тканей и спинного мозга.

3. Специфическое динамическое действие пищи

Рост теплопродукции связан с активацией функции желудочно-кишечного тракта, который и в состоянии покоя лидирует в производстве тепловой энергии. Продукты промежуточного обмена стимулируют теплопродукцию в клетках ЖКТ. Артериальная гиперемия слизистых оболочек желудка и кишечника способствует распространению тепла по всему организму. Температура используемых в пищу продуктов (горячие блюда, жидкости) также согревает организм человека.

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ОТДАЧИ ТЕПЛА

Активизация работы органов выделения способствует отдаче тепловой энергии во внешнюю среду. Тахипноэ, усиленное выделение мочи и кала увеличивает теплоотдачу.

Основным тепловыделяющим органом для человека является кожа благодаря изменению кожного кровообращения. От количества крови, протекающей по сосудам кожи, зависит кожная температура, и, стало быть, отдача тепла. *Проведение и теплоизлучение* кожей тем больше, чем больше влажность окружающего воздуха, увеличивающая его теплопроводность и теплоемкость. *Конвекция* тепла от нагретого тела в среду с перемещением воздушных масс напрямую зависит от скорости движения воздуха. Внутри организма способом конвекции кровь, будучи теплоемкой средой, переносит энергию от массивных органов с высоким производством тепла к другим тканям. Теплоизлучение и конвекция как виды теплоотдачи целого организма реализуются только при условии более низкой по сравнению с кожей температуры среды. *Испарение с кожи* (потоотделение) — эффективный способ отдачи тепла, тем не менее оно лимитировано как внешними факторами (высокая влажность воздуха либо высокая температура водной среды), так и внутренними. Например, в силу особенностей онтогенеза реакции потоотделения у грудного ребенка форми-

ругаются к концу первого года жизни. У собак испарение невозможно из-за отсутствия потовых желез и густого шерстного покрова. Для животных этого вида высунутый язык, частое дыхание с обильным слюноотделением, уменьшение двигательной активности — возможные механизмы усиления теплоотдачи при высокой температуре воздуха.

Реакции, сохраняющие тепло в организме, разнообразны. Покровные образования у животных (шерсть), перья у птиц, жировая подкожная прослойка у морских млекопитающих создают преграды для потерь тепла организмом. Явление пилоэрекции («гусиная кожа», появляющаяся у человека на холоде или при лихорадке) возникает из-за сокращения мышц, поднимающих волосы на коже, приводит к созданию воздушной прослойки, способствующей сохранению тепла в организме.

Поведенческие особенности гомойотермных организмов способны усиливать в зимнее время производство тепла (употребление человеком горячей и более калорийной пищи), уменьшать потери тепла (пребывание в помещениях, устройство отопления, использование одежды, сохраняющей тепло; строительство гнезд птицами). Поведенческая терморегуляция пойкилотермных организмов выражается в том, что ящерицы «греются» на солнце, рыбы заплывают в более теплые воды.

Скорость метаболизма в клетках обеспечивается у высших позвоночных работой сложной иерархической **системы многоуровневого управления температурным гомеостазом**. Итогом работы этой сложноорганизованной системы является оптимальная температура крови. Благодаря температуре крови и теплопроводению в ткани обеспечивается скорость биохимических реакций в клетках. Таким образом, температура крови — и результат метаболических превращений, и условие их оптимального протекания.

Общая схема деятельности системы терморегуляции состоит в том, чтобы при нахождении организма в среде с низкой температурой поступление сигналов с периферии в центры приводит к усилению производства тепла и уменьшению его потери в пространство среды. При обитании в среде с высокой температурой система усиливает отдачу тепла и уменьшает его метаболическое производство.

Регуляция температурного гомеостаза основана на суммации сигналов от рецепторов из разных участков организма. *Термочувствительные рецепторы* есть в коже, артериях и венах, органах ЖКТ, дыхательных путях, мочевом пузыре, матке. Распределение рецепторов в тканях неравномерное в функциональном значении (холодовые и тепловые), в плотности на единицу поверхности, по глубине

расположения в коже. Рецепторы также непостоянны по чувствительности. Импульсы определенных частот от терморецепторов периферических органов поступают к нейронам гипоталамуса по спиноталамическому тракту.

Нейроны преоптической области *переднего гипоталамуса* суммируют температурные нервные сигналы с разными частотами от разных областей организма, в том числе от нейронов самого гипоталамуса. Поэтому температура самого гипоталамуса представляется как эталон. Избыточность холодовой импульсации с периферии (например, при спазме сосудов кожи) заставляет включаться механизмы теплопродукции. Потоки импульсов с тепловых рецепторов в гипоталамус и распространение возбуждения на парные паравентрикулярные, супраоптические, супрахиазматические, а также на медиальные преоптические ядра, анатомически не входящие в гипоталамус, на нейроны продолговатого мозга, приводят к возбуждению этих структур. Активизация нейронов передается на периферию в виде изменения тонуса сосудов, активизации потоотделения, дыхания и деятельности сердечно-сосудистой системы. Совокупность этих ядер обозначают как «центры теплоотдачи».

Ядра *заднего гипоталамуса*, возбужденные соответствующими сигналами из периферических зон и от преоптических ядер переднего отдела, передают нервные сигналы, в силу которых норадреналин в синапсах клеток-мишеней активирует рецепторы мембраны и приводит к увеличению в тканях скорости окислительных процессов (метаболический термогенез). Вследствие этого теплообразование в организме увеличивается. У новорожденных детей и животных особо теплопроизводительными являются клетки «бурого жира» с большим количеством митохондрий и субстрата в виде множества капель жира. Выработка тепла у младенцев при этом может повышаться на 100–200% без участия механизмов дрожи. Включение сократительного термогенеза (непроизвольная дрожь) становится возможным благодаря передаче импульсов из области заднего гипоталамуса по центральному пути в моторные ядра ретикулярной формации *ствола* и далее к мышцам. Регуляция теплоотдачи происходит через медиальный пучок переднего мозга, откуда идут потоки импульсов, вызывающие на периферии сосудодвигательные реакции для сохранения или удаления тепла из организма.

Изменение состояния нейронов *коры головного мозга* (при наркозе, коме) неизбежно приводит к снижению производства тепла в организме.

Нейроны *спинного мозга* также термочувствительны и участвуют в терморегуляции. Отсутствие дрожи как теплопроизводительного механизма у но-

ворожденных детей связано, как полагают, с нагревом нейронов спинного мозга на уровне C_5 - Th_1 теплой кровью, оттекающей от скоплений бурого жира, благодаря наличию венозных анастомозов в этой области и залегания здесь парааортальных ганглиев — источников норадреналина для стимуляции липолиза в клетках бурого жира. У пациентов с травмами спинного мозга при параплегиях из-за перерыва восходящих путей и прекращения поступления температурной информации, а также из-за прекращения нисходящих сигналов не развивается дрожь и не усиливается теплопродукция, поэтому для них необходимо создание определенных температурных условий.

Температура тела человека или животного — показатель интегральный, зависимый от мышечной активности, времени года, времени суток, приема и особенностей пищи, эмоционального состояния, фазы сна или бодрствования. Температура тела непостоянна и различна в разных местах ее измерения (в печени — $37,8$ – 38 °C, на коже подмышечной впадины $36,6$ – $36,9$ °C). Для научных целей наиболее информативна температура крови правого предсердия, ибо она собирается со всех частей организма и смешивается здесь, диапазон ее колебаний составляет 36 – 38 °C. Для клинических целей предпочтительно и легкодоступно измерение ректальной температуры на глубине 10 см, она репрезентативна для всей внутренней части тела.

ЛИХОРАДКА

Лихорадка — типовой патологический процесс временного повышения температуры тела высших гомойотермных животных и человека, запускаемый пирогенами экзогенного и эндогенного происхождения, под влиянием которых перестраивается система терморегуляции. Лихорадка — эволюционно выработанная защитно-приспособительная реакция поврежденного организма.

В течении лихорадки всегда (даже при своевременно начатом этиологически и патогенетически обоснованном лечении) можно выделить фазы повышения, стояния температуры и ее снижения. *Процесс* лихорадки разворачивается во времени, обусловленный программами, заложенными в генетическом аппарате ядродержащих клеток. Эти программы преформированы, с ними организмы рождаются, они наследуемы. Возникновение и закрепление этого события в филогенезе — самое убедительное доказательство его приспособительного и защитного значения.

Многие этиологические факторы после воздействия на организм способны провоцировать лихорадку. *Полиэтиологичность и независимость*

от локализации повреждения — свойство большинства типовых процессов, и лихорадки в том числе. Любое инфекционное заболевание закономерно проявляется септическим лихорадочным синдромом разной степени выраженности. Асептические лихорадки возникают при некоторых неинфекционных заболеваниях. Застой молока в молочных железах, даже при отсутствии мастита, сопровождается повышением температуры тела. При облучении гипоталамуса, радиоабляции щитовидной железы развивается лучевая лихорадка. Неинфекционные иммунопатологические заболевания, стадии распада опухолей, закрытые травмы, обезвоживание и стрессовое состояние сопровождаются повышением температуры тела. Кровоизлияние в ткань головного мозга вызывает цитолиз астроцитов, высвобождающих пироген интерлейкин-1, возникает лихорадка. Инфаркт миокарда сопровождается синдромом Дресслера, включающим лихорадочную реакцию на повреждение клеток. Эти заболевания и состояния не связаны с присутствием в организме инфекционных возбудителей и свидетельствуют об асептическом характере лихорадки, механизм развития которой запущен эндогенными молекулами пирогенов.

Аутохтонность и эквифинальность лихорадки как свойства типового патологического процесса состоят в том, что, будучи только запущена повреждением, она будет протекать запрограммировано в пострадавшем организме и закончится снижением температуры в связи с реализацией различных защитных процессов (например, фагоцитоза возбудителей или иным образом поврежденных собственных клеток) [2].

Основное звено патогенеза лихорадки, в отсутствие которого лихорадка не развивается, — это поступление в кровоток пирогенов.

В организме пирогены появляются извне в виде молекул разной биохимической природы на поверхности клеток — возбудителей инфекционных заболеваний: липополисахариды грам-негативных возбудителей, капсульные липополисахариды бактерий, липотейхоевая кислота грам-позитивных бактерий, пептидогликаны, токсины золотистого стафилококка, полимеры жгутиковых, олигопептиды. Экзогенные пирогены, особенно ЛПС, самостоятельно (без участия эндогенных пирогенов) воздействуют на эндотелий сосудов в области высокой проницаемости гематоэнцефалического барьера, стимулируют их к выработке молекул простагландинов, достигающих нейронов гипоталамуса и перестраивающих их активность. Эти события под действием экзогенных пирогенов требуют времени для реализации. Однако механизм перестройки центров терморегуляции

с участием клеток иммунной системы, которые продуцируют вторичные информационные молекулы для активизации системы терморегуляции (цитокины, или эндогенные пирогены), наиболее эффективен. Это выражается в том, что такие молекулы не только воздействуют с помощью посредников на нейроны гипоталамуса и вызывают лихорадку. Эндогенные пирогены в гепатоцитах стимулируют синтез и выделение многих белков острой фазы, выполняющих важнейшие функции в уничтожении возбудителей или дефектных структур собственных тканей. Они обеспечивают перераспределение субстратов, кислорода от одних тканей в пользу других, непосредственно участвующих в уничтожении возбудителей. Цитокин-пироген интерлейкин-1 (ИЛ1) тормозит активность парасимпатических центров, что обеспечивает уменьшение слюноотделения, снижение секреции ферментов клетками ЖКТ. Цитокины подавляют активность нейронов центра голода, что проявляется снижением аппетита у пациента. Сонливость и заторможенность, присущие заболеваниям с лихорадкой, связаны с воздействием цитокинов на центры сна и бодрствования. Болезненность мышц и суставов обеспечена периферическим действием пирогенов. Влияние инфекционных агентов, опосредованное через эндогенные пирогены, приводит к включению сразу нескольких линий борьбы организма с возбудителем, и лихорадка является одной из них. Лихорадка с клинической точки зрения — это синдром, включающий совокупность симптомов в виде временного фазного повышения температуры тела с рядом нетемпературных реакций в виде усиления катаболизма, функционирования сердечно-сосудистой и дыхательной систем, угнетением пищеварения, снижением аппетита, ухудшением самочувствия [2, 5].

Цитокины, появляющиеся в крови при активизации иммунной системы, проникают через гематоэнцефалический барьер главным образом в зоне разветвленной сети сосудов преоптического ядра из-за его высокой проницаемости и в циркувентрикулярной зоне, лишенной гематоэнцефалического барьера [2].

Наиболее исследованы эффекты эндопирогена интерлейкина-1. Молекулы ИЛ1 выделяются в кровь разными клетками иммунной системы, стимулированными вторгшимися микроорганизмами. Множество разнообразных эффектов этих молекул, обилие источников свидетельствует о том, что ИЛ1 — один из самых эволюционно древних факторов, обеспечивающих эффективную защиту организма от инфекционных агентов. Благодаря пирогену ИЛ1 лихорадка является событием колоссального защитного значения для организма при его ответе на любые повреждающие воздействия.

Процесс синтеза ИЛ1 в клетках иммунной системы требует синтеза М-РНК и белка *de novo*. Через 2 часа после стимуляции клеток иммунной системы — продуцентов ИЛ1, появляются молекулы специфической мРНК, а через 3 часа — секретируется крупномолекулярный предшественник, обладающий активностью ИЛ1. В эксперименте повышение температуры у животного под влиянием инъекции пирогенала происходит спустя несколько часов.

Повышение температуры тела определяется влиянием ИЛ1 на нервные клетки. Микроглия, перициты, астроглия под влиянием пирогена преобразуются в макрофаги. В нейронах появляются признаки функциональной активности в виде конгломератов синаптических пузырьков, их слияния с синаптическими мембранами. Происходит увеличение ядра, активируются органеллы. Активированные астроциты и микроглия сами начинают синтезировать ИЛ1. Конкурентно связываясь с опиоидными рецепторами, ИЛ1 обеспечивает одно из проявлений воспалительного процесса, сопряженное с лихорадкой — сонливость (медленный сон). ИЛ1 в структурах мозга через молекулы посредников (простагландинов PGE_1 и PGE_2) приводит к изменению состояния нейронов гипоталамуса, который включает эффекторные события, приводя к увеличению теплопродукции в тканях.

При лихорадке уровень температуры тела обеспечен не только ростом теплопродукции в органах под влиянием сигналов из гипоталамуса, получившего активизирующие воздействия в виде нервных сигналов, пирогенов и/или токсинов, но и фазным изменением теплоотдачи. Перестройка деятельности системы терморегуляции под влиянием пирогенов — это принципиальная особенность лихорадки.

Лихорадка — фазный патологический процесс. *Стадия подъема температуры (stadium incrementi)* у взрослого пациента связана с усилением термогенеза, в большей степени сократительного. Однако ограничение теплоотдачи в этот период наиболее значимо. Спазм гладких мышц сосудов кожи и ограничение кровотока по ним из-за возбуждения цитокинами и гипоталамическими импульсами центров симпатической нервной системы приводит к снижению температуры кожи. Импульсация с кожных рецепторов достигает гипоталамуса, нейроны которого включают новый частотный режим для запуска программ усиления теплосбережения. В гипоталамус поступают также сигналы корковых нейронов из-за возникновения ощущения озноба. В ответ на перестройку деятельности гипоталамических структур возникает ощущение гусиной кожи из-за

явления пилоэрекции (сокращение мышц волосяных луковиц на конечностях) как реакции, направленной на сохранение тепла. У птиц и животных эта реакция очень заметна в виде нахохливания и взъерошивания шерсти. У человека выражены также поведенческие реакции сохранения тепла: укрывание теплым одеялом, принятие позы, способствующей сохранению тепла. При таких инфекционных заболеваниях, как брюшной тиф, столбняк, на фоне ограничения теплоотдачи существенно возрастает теплопродукция. Поэтому температура у таких пациентов достигает высоких значений с небольшими колебаниями.

Учащение дыхания и сердечных сокращений связаны как с прямым действием пирогенов на нейроны дыхательного и сосудодвигательного центров, так и с действием высокой температуры крови на структуры продолговатого мозга. Диурез у взрослых пациентов усилен из-за ускорения кровотока, увеличения объема ОЦК, возникшего вследствие сужения сосудов кожи и перераспределения крови в центральное русло. Усиленное выделение мочи способствует выведению воды, ионов натрия, и является способом теплоотдачи.

У детей грудного возраста в фазе подъема температуры доминирует метаболическое теплопроизводство в клетках бурого жира, а реакции дрожи угнетены. Активный липолиз и катаболизм в целом объясняют существенную потерю веса маленьких пациентов с лихорадкой. Даже в первые часы лихорадки маленькие дети выглядят осунувшимися из-за уменьшения комочков Биша на щеках, скопления бурого жира под мышками и в межлопаточной области. При адекватной реакции ребенка на повышение температуры теплоотдача соответствует повышению теплопродукции, что клинически проявляется нормальным самочувствием, розовой или умеренно гиперемированной окраской кожи, влажной и теплой на ощупь (так называемая «розовая лихорадка»). Тахикардия и учащение дыхания соответствуют уровню температуры тела, т. е. на каждый градус прироста температуры происходит учащение работы сердца на 8–10 сокращений (правило Либерамейстера). Такой вариант лихорадки считается прогностически благоприятным.

Неадекватность теплоотдачи теплообразованию приводит к выраженному нарушению состояния и самочувствия ребенка, ознобу, бледности и мраморности кожи. Ногтевое ложе и губы с цианотичным оттенком, стопы и ладони холодные (так называемая «бледная лихорадка»). Чрезмерная тахикардия, одышка, бред и судороги являются прогностически неблагоприятными знаками и требуют оказания неотложной помощи.

Злокачественный гипертермический синдром — еще один вариант патологического течения лихорадки. Быстрое (1 °C в час) и неадекватное (до 41–42 °C) повышение температуры тела, сопровождающееся нарушением микроциркуляции, метаболическими расстройствами и прогрессивно нарастающей дисфункцией жизненно важных органов и систем (например, угнетением дыхания и кровообращения). Лихорадка у ребенка, страдающего серьезными заболеваниями сердечно-сосудистой, дыхательной систем, может привести к развитию их декомпенсации. У детей с патологией центральной нервной системы лихорадка провоцирует судорожную активность. Чем меньше возраст ребенка, тем опаснее для него быстрый и значительный подъем температуры тела в связи с возможным развитием прогрессирующих метаболических нарушений, отека мозга, нарушением витальных функций. Злокачественные гипертермические синдромы встречаются нечасто, но представляют большую опасность и требуют срочной интенсивной терапии для предотвращения смертельного исхода. Чаще развиваются у новорожденных, особенно недоношенных. В основе синдрома лежит несовершенство терморегуляции детского организма — несоответствующие друг другу соотношения теплопродукции и теплоотдачи путем теплопроводности и испарения (потоотделения).

Разновидность злокачественной гипертермии — синдром Омбредана, который возникает у грудных детей через 10–36 часов после операции (например, по поводу расщелины губы, твердого неба) вследствие накопления в организме пирогенов (в связи с травматизацией тканей) и влияния наркоза (особенно ингаляционных анестетиков и миорелаксантов) на гипоталамус. Для синдрома характерна быстро нарастающая гипертермия до 42 °C при резко выраженной бледности из-за спазма сосудов. Дыхание становится частым, поверхностным, пульс слабее, развиваются судороги, коматозное состояние, и смертельный исход наступает через 15–20 часов. В основе синдрома Омбредана лежит не только несовершенство терморегуляции, но и особенности окислительного фосфорилирования в тканях.

Особой формой гипертермической реакции является злокачественная гипертермия в сочетании с ригидностью скелетных мышц. Она характеризуется быстрым повышением температуры до 42 °C в начале наркоза с применением деполяризующих миорелаксантов типа сукцинилхолина, любых анестетиков, но особенно часто — при применении фторотана (галотана). В ответ на введение препаратов мышцы не только не расслабляются, но, наоборот, становятся ригидными, напряженными, нередко возникает ларингоспазм. Быстрое

прогрессирование гипертермии сопровождается гемодинамическими расстройствами (тахикардией, гиповолемией), метаболическими расстройствами (ацидозом, гиперкалиемией, миоглобинурией). В основе синдрома лежат генетические дефекты клеточных мембран и митохондрий мышечных клеток. Сукцинилхолин вызывает стойкое увеличение проницаемости синаптической мембраны, во время которого в цитоплазме накапливается кальций, приводящий к постоянному сокращению миофибрилл (актомиозина) с одновременным возрастанием теплопроизводства. Этот синдром сравнительно редок — 0,005 % всех видов наркоза, но летальность при нем достигает 70 % [6].

В фазу стояния *температуры* (*stadium fastigii*) механизмы поддержания температуры тела сбалансированы. Перестройка функционирования гипоталамического центра осуществлена. Теперь высокой теплопродукции соответствует усиленная теплоотдача. Кожные покровы пациента гиперемированы из-за расширения сосудов, но субъективное ощущение жара либо холода отсутствует. Диурез снижен в соответствии со снижением ОЦК в центральном русле.

Длительность фазы стояния температуры определяется наличием токсинов в организме, эффективностью применения антибактериальных либо противовирусных средств и/или антипиретических препаратов, а также активностью эндогенной антипиретической системы.

Фаза снижения температуры (*stadium decementi*) характеризуется преобладающими в системе терморегуляции реакциями теплоотдачи и снижения производства тепла в организме. *Критическое* снижение температуры за короткий интервал времени сопровождается столь большим перераспределением объемов крови в сосуды кожи, что это существенно уменьшает ОЦК и снижает артериальное давление в центральном русле. ОЦК снижается также из-за энергичного потоотделения и усиления диуреза. Компенсаторное усиление работы сердца в этот период на фоне предшествующих его заболеваний может способствовать развитию острой сердечной недостаточности. Постепенное (*литическое*) снижение температуры, происходящее в течение нескольких суток, переносится пациентом более благоприятно. Оно сопровождается усилением выведения с мочой солей натрия, воды, а также потоотделением.

Система антипиреза играет существенную роль в этот период лихорадки, поскольку молекулы антипиретиков подавляют производство тепловой энергии. Подобно противосудорожной, антиноцицептивной, стресс-лимитирующей системам, антипиретическая система представляет собой преформированную организацию контроля интенсив-

ности лихорадочной реакции. Совокупность молекулярных агентов разной биохимической природы, производимых клетками нервных и эндокринных структур, ограничивает процессы теплопродукции путем блокирования возбуждения симпатoadrenalовой, гипоталамической и других структур системы терморегуляции. Эффекторными молекулами антипиретической системы являются кортиколиберин, эндорфины и энкефалины гипоталамуса, аргинин-вазопрессин, соматостатин, адренокортикотропин, α -меланоцит-стимулирующий гормоны гипофиза, кортикоиды надпочечников. По сути, это смысловые антагонисты эндогенных пирогенов [2].

Лихорадоподобные состояния также сопровождаются повышением температуры тела, однако ее повышение не связано с действием пирогенов. Кровоизлияния, травмы с отеком-набуханием, опухоли головного мозга приводят к изменению активности центров терморегуляции в ответ на ишемию и набухание нейронов. Повышение температуры тела при тиреотоксикозе обусловлено разобщающим действием избытка тиреоидных гормонов к клеткам-мишеням возбудимых тканей. Рост теплопродукции при тиреотоксикозе не связан с изменением функционирования терморегуляторных центров гипоталамуса. Гипернатриемия и обезвоживание влияют на активность нейронов головного мозга через изменение возбудимости их мембраны, в том числе нейронов терморегуляторного центра гипоталамуса, и приводят к повышению температуры тела [4].

Перегревание — патологическое состояние организма, возникающее вследствие нарушения теплоотдачи при задержке в организме большого количества тепловой энергии внешней среды, не связанное с действием пирогенов [2, 5]. Существенными отличиями лихорадки от перегревания являются следующие:

- Независимость повышения температуры тела при лихорадке от температуры окружающей среды и от условий, влияющих на теплопотери. Перегревание сопровождается прямой зависимостью накопления тепла от условий окружающей среды и теплопотерь.
- Общая деятельность центров терморегуляции при лихорадке направлена на выведение тепла, этот процесс протекает фазно.
- Повышение температуры тела при перегревании пассивное, зависимое от условий теплоотдачи. Нарушение (или недоразвитие) центров или функций, обеспечивающих теплоотдачу, — прямое условие перегревания. Лихорадка — процесс активный, недоразвитие функции терморегуляции делает в ряде случаев формирование лихорадки невозможной или слабо выраженной.

- При перегревании быстро выключается реакция метаболического теплопроизводства, холодовые раздражения не вызывают прироста теплопродукции. При лихорадке метаболический термogenesis не выключается, холодовые стимулы вызывают прирост производства тепла.
- Водный баланс при остром перегревании в связи с усиленным испарением отрицательный. Вслед за дефицитом воды при перегревании возникают нарушения электролитного баланса. Лихорадка не сопровождается выраженными потерями жидкости.
- Жаропонижающая терапия эффективна только при лихорадке.

ЗНАЧЕНИЕ ЛИХОРАДКИ

Временный более высокий уровень температуры стимулирует обменные процессы во всех клетках, повышая их функциональную активность. Особенно важно повышение активности клеток иммунной системы, выполняющих фагоцитарную и антителопродуцирующую, киллерную функции. Усиление кровоснабжения внутренних органов способствует активизации антитоксической функции печени. Высокая температура тормозит размножение вирусов гриппа, полиомиелита, спирохет, пневмококков, а также снижает их устойчивость к бактериостатическим препаратам. Одним из механизмов этого эффекта может быть уменьшение в крови уровня железа и цинка из-за уменьшения выработки печенью соответствующих белков-транспортёров металлов. Клетки опухолей становятся более чувствительными к химио- и радиотерапии при лихорадке. Пирогены активируют не только систему терморегуляции, но и симпатическую, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую системы, способствуя повышению общей резистентности организма.

НЕГАТИВНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ЛИХОРАДКИ

Любая приспособительная реакция, лихорадка в том числе, может быть чрезмерной относительно стимулов, вызывающих ее появление [5]. Чрезмерность приспособительной реакции может быть обусловлена ограниченными возможностями исполнительных органов и систем, вовлеченных в процесс. Тахикардия, возникающая при лихорадке в силу активизации сосудодвигательного центра, симпатoadреналовой системы, а также в силу прямого стимулирующего действия крови с высокой температурой на синоатриальный узел, может быть опасна развитием аритмий, а для сердца, измененного гипертрофией, ишемической болезнью или пороками перегрузочного и миокардиального типов — острой сердечной недостаточностью. Критическое падение

температуры с обильным потоотделением, перераспределением крови в сосуды кожи может вызвать коллапс из-за уменьшения объема циркулирующей в центральном русле крови.

Лихорадка у беременных женщин в ранних сроках провоцирует нарушения плацентации и опасна дефектами развития нервной трубки зародыша (spina bifida, гидроцефалия).

Энергичный гидролиз бурого жира во время подъема температуры у маленьких детей, а также липидов у взрослых пациентов, страдающих сахарным диабетом обоих типов, опасен увеличением в крови продуктов неполного липолиза — кетонных тел, и их токсическим воздействием на нейроны двигательных зон коры головного мозга, приводящим к усилению в них биоэлектrogenеза. Кетоацидоз при лихорадке — одна из причин фебрильных судорог у маленьких пациентов.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ЖАРОПОНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Защитное значение лихорадки столь очевидно, что сама по себе лихорадка не должна ассоциироваться с явлением, требующим купирования. Однако негативные эффекты быстрого или чрезмерного повышения температуры тела у детей и взрослых, а также потенциальная опасность критического снижения температуры тела у лихорадящих пациентов заставляют прибегать к жаропонижающей терапии [1, 6]. Снижение температуры необходимо в следующих случаях:

- у детей до 6 месяцев при температуре более 38 °C;
- у детей от 6 месяцев до 6 лет при внезапном повышении температуры более 39 °C;
- во всех случаях бледной лихорадки при температуре 38 °C и более;
- у детей и взрослых с заболеваниями сердца и легких, с судорожным синдромом (любой этиологии), с заболеваниями ЦНС при температуре 38 °C и выше;
- у беременных при температуре более 38 °C.

При «розовой лихорадке» для улучшения теплоотдачи ребенка необходимо раздеть. Обтирание тела способствует отдаче тепла, при этом проводить его следует, избегая спазма периферических сосудов (возникающего, например, при использовании прохладной воды для обтирания). Уменьшения теплопродукции достигают применением жаропонижающих препаратов (в большинстве своем — ингибиторов синтеза простагландинов, блокаторов PGE₁-синтазы в нейронах гипоталамуса).

При «бледной лихорадке» неотложная помощь заключается во введении жаропонижающих средств с миотропными спазмолитиками для достижения

сосудорасширяющего эффекта, способствующего усилению теплоотдачи. При гипертермическом синдроме специалисты лечебного учреждения, помимо мер усиления теплоотдачи, применяют антипиретики, спазмолитики, антигистаминные или нейролептики в возрастных дозировках [6].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ветров В.П., ред. Рациональное применение антипиретиков у детей: пособие для врачей. М.: МИА. 2002.
2. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология. СПб.: ЭЛБИ. 2001.
3. Судаков К.В. ред. Нормальная физиология: Курс физиологии функциональных систем. М.: МИА. 1999.
4. Литвицкий П.Ф. ред. Патофизиология. Курс лекций. М.: Медицина. 1995.
5. Шанин В.Ю. ред. Патофизиология. СПб.: ЭЛБИ-СПБ. 2005.
6. Тимченко В.Н., Павлова Е.Б. Современные подходы к терапии лихорадки у детей с инфекционной патологией. Лечащий врач. 2008: 8. Доступен по:

<http://www.lvrach.ru/2008/08/5618933> (дата обращения 02.07.2012).

REFERENCES

1. Vetrov V.P., red. Ratsional'noe primenenie antipiretikov u detey [Rational use of antipyretics in children]: posobie dlya vrachev. M.: MIA. 2002.
2. Zaychik A.Sh., Churilov L.P. Obshchaya patofiziologiya [General pathophysiology]. SPb.: ELBI. 2001.
3. Sudakov K.V. red. Normal'naya fiziologiya: Kurs fiziologii funktsional'nykh sistem [Normal physiology: a Course in physiology of functional systems]. M.: MIA. 1999.
4. Litvitskiy P.F. Patofiziologiya. Kurs lektsiy [The pathophysiology. A course of lectures]. M.: Meditsina. 1995.
5. Shanin V.Yu. red. Patofiziologiya [Patofiziologiya]. SPB.: ELBI-SPB. 2005.
6. Timchenko V.N., Pavlova E.B. Sovremennye podkhody k terapii likhoradki u detey s infektsionnoy patologiyey [Modern approaches to the treatment of fever in children with infectious pathology]. Lechashchiy vrach. 2008: 8. Available at: <http://www.lvrach.ru/2008/08/5618933> (accessed 02.07.2012).

◆ Информация об авторах

Калюжная Лидия Ивановна — д-р мед. наук, доцент. Кафедра патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: terrestra@mail.ru.

Земляной Дмитрий Алексеевич — ассистент. Кафедра общей гигиены. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: zemlianoj@mail.ru.

Kalyuzhnaya Lidiya Ivanovna — MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor. Department of Pathologic physiology courses immunopathology and Medical Informatics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: terrestra@mail.ru.

Zemlyanoy Dmitriy Alekseevich — Assistant Professor. Department of General Hygiene. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: zemlianoj@mail.ru.