

# ТЕРМОРЕГУЛЯЦИЯ



Image from Anne's book 'Miracle'

ANNE GEDDES<sup>®</sup>  
www.annegeddes.com

© 2004 Anne Geddes

Бобин А.О.

# СИТУАЦИЯ

- 18 месяцев
- В течение 2-х суток подъемы температуры 39-39,5С; 3-кратно в сутки
- м/у подъемами температуры ребенок активен, хороший аппетит, положительные эмоции
- Сознание ясное, слизистые влажные, кожные покровы чистые, отс-вие локальных признаков инфекции
- ОАК: Le = 4,5 тыс/мкл, Ly = 75%, Tr = 280 тыс/мкл

# СИТУАЦИЯ: 2-года

- Анамнез: лихорадка, нарастающая летаргия, головокружение. Рвоты или диареи не было. Отказ от еды и питья за последние 12 часов. 5 дней назад появились типичные элементы ветрянки; за последние 18 часов "ветряночные" элементы стали ярко-красными, отечными, напряженными.
- Осмотр:
  - 1) сознание: отвечает на голос и болевые раздражители, но дезориентирована в пространстве
  - 2) дыхание: 60/минуту, аускультативно "чистые" легкие, везикулярный характер
  - 3) гемодинамика: ЧСС 175/мин, АД 90/30 мм Hg, конечности теплые розовые, легко пальпируется периферический пульс, "капиллярное пятно"  $\leq 1$  секунды
  - 4) ректальная температура 39,4°C

# Ситуация: 2 года

- Без сознания
- Ректальная температура 40,5°C
- Тахикардия, гипотензия, централизация
- Тахипное без ретракции
- Никаких признаков заболевания накануне

# СИТУАЦИЯ: ???

- диагноз?
- госпитализация?
- лечение?



# СИТУАЦИЯ: ОТВЕТ

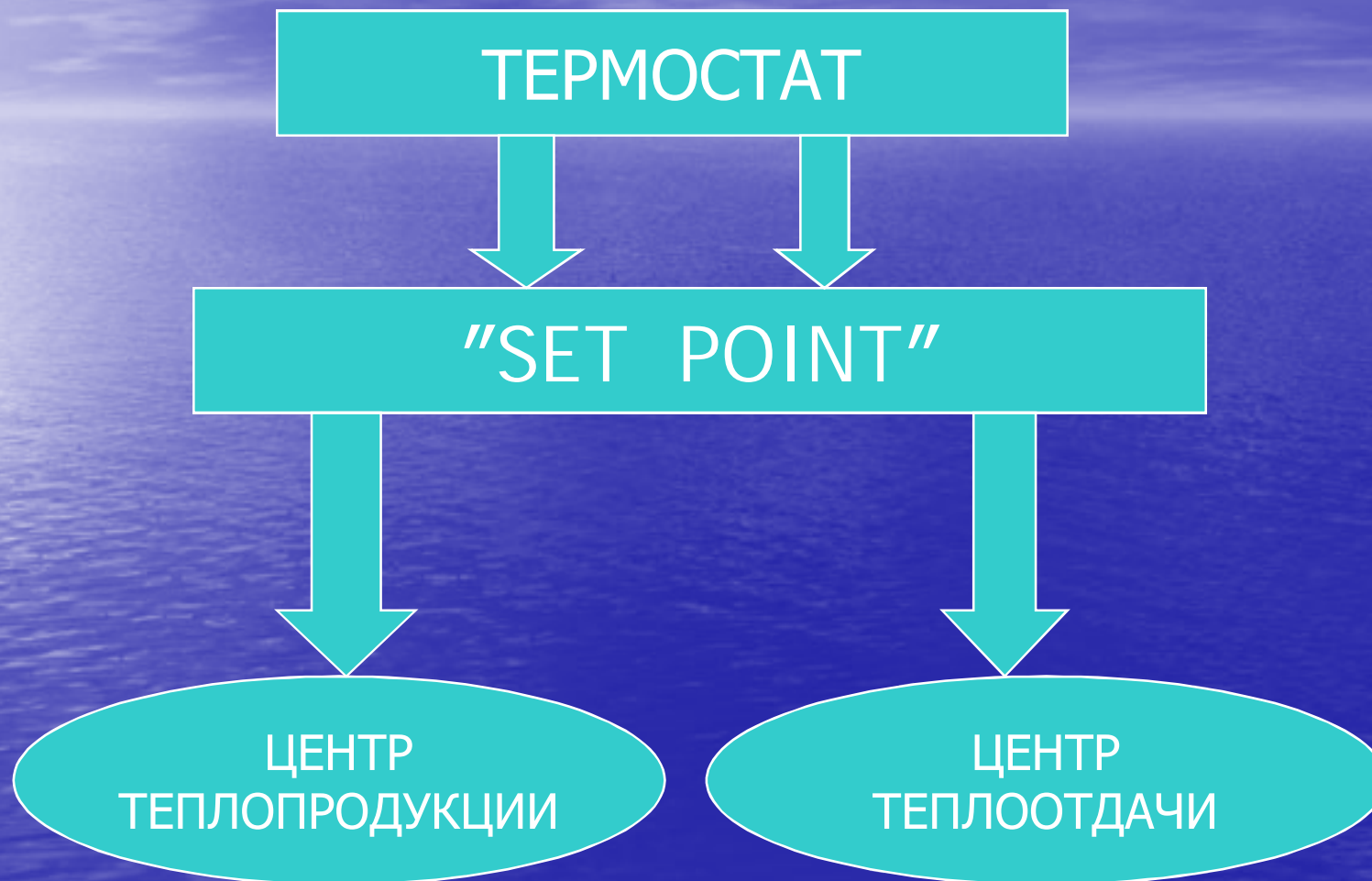
- ROSEOLA INFANTUM  
(exantema subitum,  
sixth disease)  
(Human Herpesviruses  
6 and 7 )
- Амбулаторное  
наблюдение
- Симптоматическое  
лечение



# ФИЗИОЛОГИЯ

- Принцип отрицательной обратной связи с целью минимизации отклонений от нормального статуса
- Стадии терморегуляции: (функциональная система)
  1. афферентация термосигналов
  2. центральная регуляция
  3. эфферентный ответ
- Афферентация:
  1. холодные сигналы → А-delta нервные волокна → гипоталамус
  2. тепловые сигналы → С-нервные волокна (немиелизированные) → гипоталамус

# ЦЕНТРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ



# ГИПОТАЛАМУС: ТЕРМОСТАТ

- **Функции:**
  1. прямая регистрация температуры артериальной крови
  2. регистрация импульсов с периферии
  3. непрерывное определение средней температуры ядра
  4. передача данных на установочную точку
- чувствительность:  $0,011^{\circ}\text{C}$
- медиаторы: норадреналин и 5-гидрокситриптамин

# "SET POINT" = "REFERENT POINT"

- Скопление нейронов, определяющее необходимую температуру тела в каждый момент времени
- Референтная точка для механизма терморегуляции, – дает сигнал о желаемой температуре
- Производит тонкую настройку центров теплопродукции и теплоотдачи с целью довести фактическую температуру тела до желаемого уровня  
(Медиатор: ацетилхолин)

# ГИПОТАЛАМУС

- Если центральная температура  $\leq$  заданного значения  $\rightarrow$  механизмы генерации тепла (задний гипоталамус)
- Если центральная температура  $\geq$  заданного значения  $\rightarrow$  механизмы потери тепла
- Пирогены увеличивают значение "set point"  $\rightarrow$  центральная температура определяется как низкая для нового значения "set point"  $\rightarrow$  генерация тепла

# ТЕРМОГЕНЕЗ: МЕХАНИЗМЫ

- Дрожание: основной механизм увеличения продукции тепла (за исключением новорожденных)
- Непроизвольные ритмические сокращения скелетной мускулатуры: минимум механической работы, максимум энергии в виде тепла
  1. активация  $\alpha$ - и  $\gamma$ - мотонейронов  $\rightarrow$  сокращение скелетных мышц
  2. увеличивает продукцию тепла на 200-600%
  3. мышечный метаболизм увеличивает скорость периферического кровообращения  $\rightarrow$  увеличение потерь тепла
  4. медиатор: ацетилхолин

# ТЕРМОГЕНЕЗ: МЕХАНИЗМЫ

- Недрожательный термогенез:
  1. активация  $\beta$ -рецепторов жировой ткани → окисление бурого жира
  2. увеличивает продукцию тепла на 100%
  3. медиатор: норадреналин
- Гормоны щитовидной железы: увеличение скорости метаболизма и продукции тепла посредством стимуляции Na, K- АТФазы
- Поведенческие реакции: двигательная активность

# Механизмы теплоотдачи

- Конвекция: перенос тепла ламинарным потоком воздуха у поверхности кожи
- Радиация: теплоотдача с помощью инфракрасного излучения
  1. увеличение внешней температуры → снижение симпатического тонуса сосудов кожи → увеличение кровотока ч/з артериолы и ↓ артериовенозного шунтирования → увеличение теплоотдачи посредством конвекции и радиации
  2. медиатор: норадреналин
- Проведение: соприкосновение с плотным субстратом.

# ИСПАРЕНИЕ

- 20% теплоотдачи в условиях нейтральной температуры за счет испарения воды с поверхности кожи и слизистой оболочки дыхательных путей
- Испаряющаяся вода поглощает 2400 кДж на 1 литр (1/3 тепла, выделяемого в состоянии покоя за сутки)
- Потери воды:
  1. неощутимые: диффузия ч/з кожу и слизистые (бесконтрольно)
  2. железистые: потовые (контроль системы терморегуляции)

# ИСПАРЕНИЕ

- Единственный способ теплоотдачи при температуре среды  $\geq$  температуры тела
- Перенос тепла путем испарения описывается уравнением:
$$N = h \times (P_{\text{кожи}} - P_{\text{среды}}) \times A$$
  1.  $P$  – давление водяных паров
  2.  $A$  – площадь поверхности тела
  3.  $h$  – коэффициент переноса тепла
- Вывод из уравнения:
  1. теплоотдача путем испарения происходит даже тогда, когда относительная влажность достигает 100%, но  $P_{\text{кожи}} \geq P_{\text{среды}}$
  2.  $P_{\text{кожи}} \geq P_{\text{среды}}$  пока температура кожи  $\geq$  температуры среды, и кожа полностью увлажнена благодаря достаточному выделению пота

# Нормальная температура тела

- Результат равновесия м/у теплопродукцией и теплоотдачей
- Широкий диапазон нормы:
  1. оральная: 35.8 – 37.3°C
  2. ректальная: 36.1 – 37.8°C
  3. новорожденные:  
(аксиллярная)  
36.5 – 37.5°C (доношенные)  
36.3 – 36.9°C (недоношенные)
- Факторы влияния:
  1. циркадный ритм
  2. возраст
  3. физическая активность
  4. температура среды, влажность воздуха, скорость движения воздуха
  5. эмоции

# ТЕМПЕРАТУРА ЯДРА ТЕЛА

- RECTUM: независима от тем-ры окр. среды; на десятые доли градуса выше тем-ры артериальной крови
- TONGUE: зависит от тем-ры среды; на  $0.4 - 0.5^{\circ}\text{C}$  ниже ректальной тем-ры
- EAR: широкий диапазон; на  $3-6^{\circ}\text{C}$  ниже ректальной тем-ры при гипертермии, зависит от тем-ры окр. среды

# Циркадный ритм

- Регулярные изменения температуры тела в течение 24-часового цикла
- Минимум в 3 часа, максимум в 17-18 часов дня
- У ребенка разница температур может достигать  $1.4^{\circ}\text{C}$
- Отсутствует у новорожденных и детей 1-го года жизни
- Сохраняется во время лихорадочных заболеваний → более высокая лихорадка вечером

# ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

1. ЛИХОРАДКА: состояние, при котором центр терморегуляции стремится к увеличению температуры тела

ЛИХОРАДКА: терморегуляторное повышение температуры ядра, представляет собой организованный и координированный ответ организма на повреждение

ЛИХОРАДКА: ректальная температура  $\geq 38^{\circ}\text{C}$   
( $100,4^{\circ}\text{F}$ )

2. ТЕПЛОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: состояния, при которых температура тела повышается в результате действия внутренних или внешних факторов вопреки попыткам центра терморегуляции удержать нормальную температуру

# Лихорадка: патогенез

- Эндогенные пирогены (ЭП): IL-1,6; TNF $\alpha$ ; INF  $\beta$ , $\gamma$  конечное общее звено у большинства фебрильных заболеваний
- Пусковой механизм выделения ЭП: фагоцитоз микроорганизмов, комплексов АГ-АТ, поврежденных клеток или их фрагментов
- Источник ЭП: фагоцитирующие клетки (гранулоциты, моноциты, макрофаги, клетки РЭС)
- ЭП вызывает лихорадку в течение нескольких минут (бактериальный эндотоксин только после латентного периода ~ 90 минут)
- ЭП стимулирует синтез ПГЕ2 в гипоталамусе → увеличение установочной температуры (ПГЕ2 = простагландин E2)



# Лихорадка: патогенез

- Увеличение теплопродукции:
  1. рост метаболической активности
  2. увеличение мышечного тонуса → дрожание
- Снижение теплоотдачи:
  1. вазоконстрикция сосудов кожи
  2. снижение потоотделения
- **Снижение температуры кожи воспринимается как ощущение холода и ребенок старается согреться, несмотря на рост внутренней температуры!**

Физическое охлаждение кожи в такой ситуации по механизму отрицательной обратной связи усиливает термогенез → температура ядра увеличивается

# Лихорадка: патогенез

- Температура тела растет до новой установочной точки  
(максимум "set point" - 42°C ректально)
- Теплопродукция приходит в равновесие с теплоотдачей при более высокой температуре
- Увеличивается температура кожи → прилив тепла, исчезает ощущение холода

# Снижение температуры

- Восстановление установочной температуры до нормы (жаропонижающие или самостоятельно)
  1. ↓ теплопродукции
  2. ↑ теплоотдачи: ощущение жара, обильное потоотделение, увеличение температуры кожи

# Типы лихорадки

- Интермиттирующая: падение температуры до нормального уровня минимум один раз в сутки (бактериальные процессы)
- Гектическая (септическая): большой диапазон температур
- Ремиттирующая: температура колеблется, но не возвращается к норме (большинство вирусных инфекций)
- Постоянная: стойкий подъём температуры с колебаниями или без (сыпной тиф)

# Типы лихорадки

- Возвратная: фебрильные эпизоды с интервалами нормальной температуры ч/з 3-4 дня (малярия)
- Бифазная: 2 эпизода лихорадки ч/з 1- и более недель (полиомиелит)
- Периодическая: эпизоды лихорадки с регулярной периодичностью (циклическая нейтропения)

# ЛИХОРАДКА: АКТУАЛЬНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- Лихорадка у детей до 3-летнего возраста
- Лихорадка без локальных признаков
- Лихорадка неустановленной этиологии

# Лихорадка у детей $\leq$ 3-х лет

- Средний отит 37%
- Неспецифические заболевания 25%
- Пневмония 15%
- Диагностируемые вирусные инфекции 13%  
(экзантемы, круп, гастроэнтерит, асептический менингит)
- Диагностируемые бактериальные инфекции 10%  
(целлюлит, менингит, бактериемия, инфекции МВП)

# АНАМНЕЗ

- Лихорадка:
  - 1) продолжительность?
  - 2) уровень и амплитуда?
  - 3) место измерения?
- Уровень активности: во время и до болезни?
- Летаргия?
- Качество аппетита: во время и до болезни?
- Рвота или диаррея?
- Контакты?
- Иммунизация? Медикаменты?

# КЛИНИЧЕСКИЙ СТАТУС

“ВНЕШНОСТЬ”

```
graph TD; A["ВНЕШНОСТЬ"] --> B(ГИДРАТАЦИЯ); A --> C(“ТОКСИЧНОСТЬ”); A --> D(РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС); E["ПОВЕДЕНИЕ"] --> F(ВОЗБУЖДЕНИЕ); E --> G(АКТИВНОСТЬ); E --> H(АППЕТИТ)
```

The diagram illustrates the clinical status, divided into two main categories: "ВНЕШНОСТЬ" (Appearance) and "ПОВЕДЕНИЕ" (Behavior). "ВНЕШНОСТЬ" is further divided into three sub-components: "ГИДРАТАЦИЯ" (Hydration), "ТОКСИЧНОСТЬ" (Toxicity), and "РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС" (Respiratory Distress). "ПОВЕДЕНИЕ" is divided into three sub-components: "ВОЗБУЖДЕНИЕ" (Excitement), "АКТИВНОСТЬ" (Activity), and "АППЕТИТ" (Appetite).

ГИДРАТАЦИЯ

“ТОКСИЧНОСТЬ”

РЕСПИРАТОРНЫЙ  
ДИСТРЕСС

ПОВЕДЕНИЕ

ВОЗБУЖДЕНИЕ

АКТИВНОСТЬ

АППЕТИТ

# Факторы риска тяжелого заболевания

- Лихорадка  $\sim 40^{\circ}\text{C}$  и более
- "токсичный" ребенок
- Возраст  $\leq 3$ -х месяцев
- Петехии
- Лейкоциты  $\geq 15000/\text{мкл}$  или  $\leq 5000/\text{мкл}$
- Тромбоциты  $\leq 100000/\mu\text{L}$

# ИССЛЕДОВАНИЯ

- Показаны, если:
  1. есть клинические факторы риска
  2. не установлена очевидная причина лихорадки
  3. тяжесть состояния не соответствует предполагаемому диагнозу

# ИССЛЕДОВАНИЯ

- Воспаление: ОАК, ОАМ, СРБ
- Детекция антигена:
  1. исследование ликвора
  2. посевы крови (если лейкоцитоз или лейкопения)
  3. посев мочи (если ОАМ аномален)
  4. мазок из зева или Strep-A test
  5. вирусология (прямые и непрямые методы)
- R-графия грудной клетки (особенно для ребенка  $\leq 3$ -х месяцев с респираторной симптоматикой)

# R-графия ОГК: показания

- Тахипное, ретракция, фокальные аускультативные изменения
- $\text{SatO}_2 \leq 95\%$  при  $\text{FiO}_2 = 0,21$
- $\text{WBC} \geq 20$  тыс/мкл: высокая корреляция с пневмонией

# Лихорадка без локальных признаков

- ЛБЛП: необъяснимая лихорадка ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) с коротким периодом, — 5-7 дней
- 5-20% от общего числа детей с лихорадкой
- Возраст до 5 лет, пик 6-24 месяца

# ЛБЛП: ЭТИОЛОГИЯ

- Вирусные инфекции: varicella, roseola infantum, CMV, EBV
- Бактериальные (5% скрытая бактериемия)
- Начало хронических процессов (ЮРА)
- Реакции гиперчувствительности, тепловые заболевания
- Kawasaki синдром  
(фебрильное мультисистемное заболевание неизвестной этиологии)

# EPSTEIN-BARR VIRUS (EBV)

- Генерализованная лимфаденопатия: 90%
- Спленомегалия: 50%
- Гепатомегалия: 10%
- Фарингит: "стрептококковый"
- Макулопапулярная сыпь: 3-15% случаев
- ОАК:
  - 1) лейкоциты 10-20 тыс/мкл ( $\geq 90\%$  случаев)
  - 2) лимфоциты  $\geq 2/3$
  - 3) атипичные лимфоциты 20-40% от общего числа

# КАWASAKI D-SE: КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА

- Лихорадка не менее 5 дней
- Наличие 4-х из 5-ти симптомов:
  - 1) билатеральные инъекции конъюнктивы
  - 2) ротоглотка: инъекции глотки, "малиновый" язык
  - 3) отек/эритема кистей или стоп (острая стадия)
  - 4) полиморфная сыпь (невезикулярная)
  - 5) цервикальная лимфаденопатия:  $\geq 1,5$  см

# Скрытая бактериемия

- Критерии диагноза:
  1. положительный посев крови
  2. отсутствие любых локальных знаков инфекции
  3. отсутствие ССВО
- Этиология: 3-24 месяца
  1. *Str. pneumoniae* – 80%
  2. *H. influenzae b*, *N. meningitidis*, *Salmonella*
- 50% бактериемий афебрильны

# Бактериемия ( $\leq$ 3-х месяцев)

- GBS (*Str. agalactiae*) , *Listeria mon.*  
(поздний неонатальный сепсис и менингит)
- *Salmonella* (энтериты)
- *E. coli* (инфекции МВП)
- *N. meningitidis*, *Str. pneumoniae*, *H. influenzae b* (сепсис и менингит)
- *Staph. aureus* (остеомиелит)

# Факторы риска ( для ЛБЛП)

| факторы       | Низкий риск                 | Высокий риск  |
|---------------|-----------------------------|---|
| Возраст       | $\geq 3$ -х лет             | $\leq 2$ -х лет   |
| Температура   | $\leq 39.4^{\circ}\text{C}$ | $\geq 39.4^{\circ}\text{C}$   |
| Лейкоциты/мкл | 5 - 15000                   | $\leq 5000$ или<br>$\geq 15000$   |
| Другие        |                             | Контакт с <i>H. influenzae</i><br>или <i>N. meningitidis</i><br>Перенесенная<br>бактериемия |
| Тромбоциты    |                             | иммунодефицит<br>$\leq 100000/\mu\text{L}$  |

# ТАКТИКА ПРИ ЛБЛП

$\leq 3$ -Х МЕСЯЦЕВ

$\geq 3$ -Х МЕСЯЦЕВ

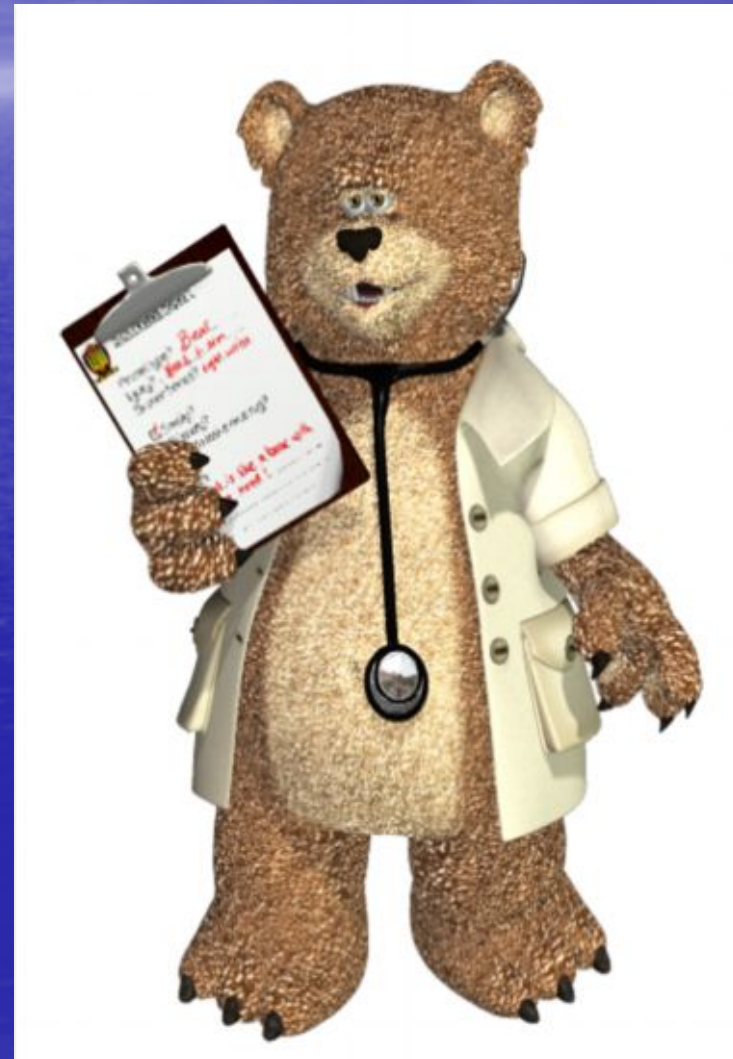
"ТОКСИЧНЫЙ"

"НЕТОКСИЧНЫЙ"

"НЕТОКСИЧНЫЙ"

# ТАКТИКА: $\geq$ 3-х месяцев

- "нетоксичный ребенок":
    - нормальная гидратация
    - активен
    - хороший аппетит
    - нет факторов риска
- амбулаторное наблюдение



# ТАКТИКА: $\geq$ 3-х месяцев

- “токсичный” ребенок, лихорадка, факторы риска бактериемии: → упреждающая АБ-терапия
  1. амоксициллин 40-60 мг/кг/сутки (препарат выбора)
  2. цефтриаксон 50-75 мг/кг разово
  3. если Hiv устойчива к ампициллину: эритромицин, амоксиклав, TMP-SMX

# ТАКТИКА: $\leq$ 3-х месяцев

- “нетоксичный” ребенок,  
нет локальных очагов инфекции,  
лейкоциты 5-15000/ $\mu$ L  
палочкоядерные  $\leq$  1500/MI ( $\leq$ 10%)  
нормальный ОАМ
- 98% отсутствия тяжёлых бактериальных инфекций
- 99% вероятность отсутствия бактериемии

# ТАКТИКА: ≤ ДО 3-Х МЕСЯЦЕВ

- "токсичный" ребенок:
  1. госпитализация
  2. этиологическая диагностика
  3. парентеральная АБ-терапия:
    - а) цефтриаксон 50 мг/кг/сутки при нормальной СМЖ, 80 мг/кг/сутки СМЖ с плеоцитозом
    - б) цефотоксим 50 мг/кг/6ч + ампициллин 50 мг/кг/6ч

# Лихорадка + петехии

- Высокий риск жизнеугрожающих бактериальных инфекций в любом возрасте: до 20%
- Этиология:
  1. *N. meningitidis* (50 – 60% - петехии)
  2. *H. influenzae* type b
  3. *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *N. gonorr.*
- Срочная госпитализация

# N. meningitidis: неблагоприятные факторы прогноза (Niklasson et al.)

- Отс-вие менингита:  $\leq 100 \text{ WBC/mm}^3 \text{ CSF}$
- Низкое среднее АД
- Наличие петехий до 12 часов от начала заб-ния
- Гиперпирексия: ректальная температура  $\geq 40^\circ\text{C}$  (60%)
- Отс-вие лейкоцитоза:  $\leq 15\,000 \text{ WBC/mm}^3$
- Тромбоцитопения:  $\leq 100.000 \text{ Tr/mm}^3$

# Лихорадка неустановленного происхождения (ЛНП)

- Лихорадка  $38,5^{\circ}\text{C} \geq 8$  дней; после анамнеза, осмотра и предварительной лабораторной диагностики причина лихорадки не установлена
- Большинство пациентов с ЛНП не имеют редких или экзотических заболеваний (Children's Hospital Medical Center in Boston: из 100 детей с ЛНП только 3 имели редкие проблемы: недифференцированный васкулит, синдром Бекета, ихтиоз)

# ЭТИОЛОГИЯ ЛНП

- Необычная презентация обычных заболеваний – 30%
  1. инфекции ВДП (синусит, отит, тонзиллит)
  2. инфекции МВП
  3. пневмония
  4. хрон. мастоидит
  5. CMV, EBV (мононуклеоз)
  6. аллергические проблемы
  7. ревматическая лихорадка
  8. менингит

# ЭТИОЛОГИЯ ЛНП

- Инфекции:  $\geq 50\%$  ЛНП
  - остеомиелит, септич. артрит
  - скрытые абсцессы (абдоминальные, тазовые)
  - гепатит (хронически активный)
  - пиелонефрит, эндокардит
  - туберкулез, сальмонеллез, бруцеллез
  - спирохетозы (сифилис, б-нь Лайма)
  - малярия, риккетсиозы

# ЭТИОЛОГИЯ ЛНП

- Заб-ния соедин. ткани: СКВ, ЮРА
- Новообразования: лейкемия, лимфома, нейробластома
- Другие причины:
  1. б-нь Крона
  2. сывороточная б-нь
  3. саркоидоз
  4. искусственная лихорадка
  5. медикаментозная лихорадка
  6. тиротоксикоз

# ДИАГНОСТИКА ЛНП

- 1-я стадия: все пациенты (амбулаторно)  
ОАК, СОЭ,; ОАМ и посев, R-графия ОГК  
посев крови, АСЛО, АНА, серология EBV, ТВ-  
тест, СМЖ (грудной возраст)
- 2-я стадия: госпитализация  
повторные посевы, R-графия пазух и  
сосцевидного отростка,  
серология (CMV, токсоплазма, гепатиты)  
абдоминальное УЗИ или КТ  
биопсия ЛУ, печени  
костный мозг (гистология и посев)

If there are no clues in the patient's history or on physical examination that suggest a specific infection or area of suspicion, it is unlikely that diagnostic studies will be helpful !!!

# СИТУАЦИЯ

- Ребенку 1.5 года, болеет 2-е сутки. Температура  $39,5^{\circ}\text{C}$ . Кожные покровы горячие. Клинически: герпетический стоматит.
- Какой антипиретик показан? Доза?
  1. аспирин
  2. анальгин
  3. парацетамол
  4. "литическая смесь"
- Нужно ли физическое охлаждение?

# ЛИХОРАДКА: ТАКТИКА

- Температура  $\leq 39^{\circ}\text{C}$ , ребенок "нетоксичен"  $\rightarrow$  лечение не требуется
- Температура  $\leq 39^{\circ}\text{C}$ , интоксикация  $\rightarrow$  антипиретики, гидратация
- Температура  $\geq 39^{\circ}\text{C}$   $\rightarrow$  антипиретики, гидратация, физическое охлаждение
- Снижение температуры – универсально, не отличается при бактериальных и вирусных инфекциях

# АНТИПИРЕТИКИ

- Механизм: блок циклооксигеназы (гипоталамус) → угнетение синтеза PGE2 → установка "set point" на нормальный уровень
- Стероиды: блок арахидоновой кислоты → угнетение синтеза всех простагландинов
- Аспирин: п/показан до 16 лет, → высокий риск Реуе-синдром
- Ибупрофен: 5-10 мг/кг/доза каждые 6-8ч

# АЦЕТАМИНОФЕН

- До 12 лет: 10-15 мг/кг/доза каждые 4-6 ч
- $\geq 12$  лет: 325-650 мг каждые 4-6 ч
- Эффект ч/з 30-60 мин, максимальное снижение температуры ч/з 3 часа
- Биодоступность per rectum до 90%
- Метаболизм: печень, 94%
- Побочные эффекты: только при передозировке – 150мг/кг/разово →
- Гепатотоксичность, острый канальцевый некроз
- Активированный уголь в первые 2 часа после приема; N- ацетилцистеин (антагонист)

# ПЕРФАЛГАН: свойства

- Эффект ч/з 5 минут
- Максимальный обезболивающий эффект ч/з 1 час
- Длительность 4-6 часов
- 15-минутная в/в инфузия
- Механизм: блок ЦОГ I-II типа
- Проникает ч/з ГЭБ

# ПЕРФАЛГАН: дозировка

- Разовая: 15 мг/кг
- Суточная: 60 мг/кг (максимальная)
- п/показан у детей до года
- 1% раствор

# Физическое охлаждение

| метод                                  | показания   |
|--|---|
| “Теплое”<br>обтирание<br>(вода 30°C)   | Грудной возраст<br>Заб-ния печени<br>Гиперчувст-ть к антипиретикам                                |
| “теплое”<br>обтирание и<br>антипиретик | Температура $\geq 40^\circ\text{C}$<br>Фебрильные судороги,<br>повреждение ЦНС<br>Септический шок |
| “холодное”<br>обтирание                | Тепловые заболевания  |

# МЕТАМИЗОЛ НАТРИЯ (АНАЛЬГИН)

- В США снят с производства в 1977 году в связи со способностью вызывать фатальный агранулоцитоз (2%/ млн человеко-дней = 1 случай на 20 000 пациентов)
- Развитие агранулоцитоза не зависит от длительности приема и дозы препарата
- Другие компоненты "литической смеси", - димедрол, папаверин, - не имеют никакого отношения к лихорадке!
- в/мыш. инъекция → негативная реакция

# СИТУАЦИЯ

- В ОИТР доставлен ребенок с ректальной температурой 42°C.

Сознание отсутствует, кожные покровы сухие и горячие.

Из анамнеза: нашли ребенка в машине, температура воздуха 28°C.

- Диагноз? Тактика?

# Гипертермический синдром

- Бесконтрольное увеличение температуры тела, превышающее возможности организма отдавать тепло
- Причины:
  1. пролонгированное действие высокой температуры среды (тепловой удар)
  2. резкое увеличение эндогенной температуры (злокачественная гипертермия)
- В отличие от лихорадки требует быстрой диагностики и агрессивного лечения

# Тепловой удар

- Критерии диагноза:
  1. ректальная температура  $\geq 40^{\circ}\text{C}$
  2. изменения ментального статуса  
(делирий, ступор, судороги, кома)
  3. тепловой стресс в анамнезе
- Условия:
  - 1) температура среды  $\geq 32\text{C}$
  - 2) влажность  $\geq 60\%$
- 4000 летальных исходов ежегодно (USA)

# ФАКТОРЫ РИСКА

| ЭКЗОГЕННЫЕ   | ЭНДОГЕННЫЕ  |
|--|---|
| <p>↑ температура среды</p> <p>↑ влажность (<math>\geq 75\%</math>)</p> <p>теплая одежда<br/>(плотная)</p> <p>Медикаменты<br/>(антигистамины,<br/>фенотиазины,<br/>антихолинергические)</p> <p>Алкоголь</p> | <p>дегидратация</p> <p>отс-вие акклиматизации</p> <p>проблемы ЦНС</p> |

# Механизм повреждения

- Дисфункция клеточных ферментов → разобщение окислительного фосфорилирования →
- Низкая продукция энергии на фоне высокого метаболического запроса
- Нарушение целостности клеточных мембран → некроз
- Полиорганность повреждения

# ВАРИАНТЫ

- Классический: пассивное состояние в условиях высокой температуры и влажности → нет теплоотдачи  
(температура ядра растет на  $1^{\circ}\text{C}$  в час)
  1. относительно медленное начало
  2. отсутствует потоотделение
- Пример: ребенок, оставленный в машине (при наружной температуре  $28^{\circ}\text{C}$ , внутри машины  $44^{\circ}\text{C}$ )

# ВАРИАНТЫ

- Напряженный: активная физическая работа в условиях высокой температуры и влажности (активная теплопродукция при минимуме теплоотдачи)
  1. быстрое развитие
  2. есть потоотделение
  3. температура тела до 45°C

# ТАКТИКА

- Агрессивное наружное охлаждение.  
необходимая скорость охлаждения  
 $0,1^{\circ}\text{C}/\text{минуту}$ ,  $\rightarrow$  снижение температуры до  
 $39^{\circ}\text{C}$  в течение 1-го часа
- Эффективные технологии:
  1. погружение в холодную воду
  2. водяной спрей с постоянным обдувом
  3. перитонеальный лаваж холодной жидкостью
  4. экстракорпоральная циркуляция

# ТАКТИКА

- Адекватная вентиляция → ИВЛ
- Коррекция дегидратации (агрессивно)
- Мониторинг инвазивного АД
- Контроль и стимуляция диуреза  
(высокий риск рабдомиолиза → ОПН)
- Коррекция гипогликемии, КОС

# профилактика

- Адекватная гидратация, особенно при физической активности
- Акклиматизация:  $\geq 7$  дней  
(механизм адаптации  $\rightarrow$  раннее потоотделение)
- Образование родителей, воспитателей, нянь
- Соответствующая одежда: должна обеспечивать вентиляцию

# АККЛИМАТИЗАЦИЯ

- Медленное повышение температуры тела в течение 1-2 недель
- Увеличивается объем потоотделения с 1,5 до 4 л/час
- Снижается порог потоотделения и концентрация Na с 30 mEq/L до 5 mEq/L
- Увеличивается уровень АДГ, альдостерона, гормона роста
- Рост ОЦК на 10-25%

# Злокачественная гипертермия

- ЗГ: злокачественное состояние гиперметаболизма скелетных мышц, вызываемое летучими ингаляционными анестетиками, сукцинилхолином, и, вероятно, стрессом и нагрузкой
- 1 на 60000 общих анестезий с применением сукцинилхолина  
1 на 220000 анестезий без сукцинилхолина
- 1 на 4500 анестезий без сукцинилхолина – умеренные и abortивные формы

# ТРИГГЕРЫ

- Галогенизированные анестетики:
  - 1) циклопропан
  - 2) галотан
  - 3) метоксифлюран
  - 4) энфлюран
  - 5) изофлюран
  - 6) десфлюран
  - 7) севофлюран
- Недеполяризующие миорелаксанты:
  - 1) сукцинилхолин
  - 2) дексаметоний

# патофизиология

- Освобождение избыточного количества Са → цепь реакций
  1. активация контрактильных элементов
  2. гидролиз АТФ
  3. образование тепла
  4. поглощение O<sub>2</sub>
  5. образование CO<sub>2</sub> и лактата
  6. разобщение окисления и фосфорилирования
  7. конечное разрушение клетки с освобождением в/клеточного содержимого (креатинкиназа (5-130 ед/л норма), миоглобин, К, Са)

# патофизиология

- Причина: дефект Са-освобождающих каналов, - рианодиновый рецептор (соединяет промежуток м/у Т-трубочками и саркоплазматическим ретикулумом)
- При использовании галотана рецептор остается открытым и выпускает большее количество Са

# Классическая клиника

- Тахикардия, тахипноэ
- Лихорадка (достоверно)
- Генерализованная ригидность мышц  
(истинная ригидность жевательных мышц –  
"невозможно открыть рот" )
- Метаболический и респираторный ацидоз
- ↓ SvO<sub>2</sub>
- ↑ ETСO<sub>2</sub> (достоверно)

# Терапия фульминантного СОСТОЯНИЯ

- Переход к использованию нетриггерных препаратов
- Гипервентиляция 100% O<sub>2</sub>
- Замена наркозного аппарата?  
уходит много времени и не приводит к значимому ускорению элиминации анестетика из организма
- Дантролен – жизнеспасающий препарат!  
Если пациент не отреагировал на введение 2-3 мг/кг  
→ повтор  
Общая доза может достигать  $\geq 10$  мг/кг  
Если не отреагировал на 20 мг/кг → это не ЗГ
- Коррекция ацидоза и гиперкалиемии → основная причина аритмии и остановки сердца

# ДАНТРОЛЕН

- Механизмы:

- 1) увеличение порога возбуждения миоцита → предотвращает деполяризацию мышечной ткани галотаном
- 2) снижает в/клеточное содержание Са (даже при приёме минимальной дозы 2 мг/кг)
- 3) уменьшает освобождение Са из саркоплазматического ретикулума
- 4) не влияет на нервно-мышечное сопряжение, на связь актин-миозин
- 5) неспецифический антипиретик: снижение температуры после дантролена не доказывает наличие ЗГ

# ДАНТРОЛЕН

- Механизмы:
  - 1) увеличение рефрактерного периода миокарда (и предсердия, и желудочки) → антиаритмический эффект
  - 2) снижение контрактильности миокарда (↓ уровня Са)
  - 3) увеличение ОПСС
  - 4) среднее АД без изменений

# Дантролен, профилактика

- Per os: 4-8 мг/кг/сутки ч/з 6 часов в течение 1-2 суток до хирургической коррекции
- в/в: 2,5 мг/кг за 1,5 часа до коррекции

# Терапия фульминантного состояния

- Охлаждение пациента всеми возможными средствами
- ИТ: физиологический р-р 15 мл/кг
- Мониторинг  $\text{ETCO}_2$ , газов артериальной крови
- Диурез на уровне  $\geq 2$  мл/кг/час

# Терапия п/операционного периода

- Наблюдение не менее 24 часов
- Дантролен 1мг/кг каждые 6 часов в течение 2-х суток
- Мониторинг газов (артерия), креатинкиназы, миоглобина, К, Са, системы коагуляции

# Дифф. диагностика состояний с повышением $ET\ CO_2 \geq 5$ мм Нг от исходного уровня

- Снижение элиминации  $CO_2$  ( $\downarrow$  эффективной альвеолярной вентиляции)
  1. углубление анестезии
  2. наркозный аппарат: утечка газа
  3. вентилятор: подбор параметров, неисправности
  4. дыхат. контур: неисправности клапанов, утечка газа
  5. легочные причины
- Поступление экзогенного  $CO_2$  (лапароскопия)
- Повышенное образование  $CO_2$
- Погрешности мониторинга
- Злокачественная гипертермия

# Диагностика предрасположенности к ЗГ

- Галотан-кофеиновый тест на разрыв мышечного волокна, - "золотой стандарт" (мышечное волокно помещают в р-р кофеина, при ЗГ разрыв происходит при большем усилии)
- 100% чувствительность, 78% специфичность
- Пациенты с мышечной дистрофией:  
биопсия, оценка количества дистрофина

# Заболевания, связанные с ЗГ

- Всегда связаны с ЗГ:
  - 1) поражение ядер миоцитов
- Вероятно связаны с ЗГ:
  - 1) мышечная дистрофия Дюшена
  - 2) миопатии: Фукуяма, Веcker
  - 3) периодический паралич, врожденная миотония
  - 4) с-м дефицита АТФ в саркоплазматическом ретикулуме и митохондриальная миопатия
  - 5) дефицит карнитин-пальмитиловой трансферазы

# Заболевания, связанные с ЗГ

- Имеют сходство с ЗГ:
  - 1) с-м внезапной смерти младенца
  - 2) злокачественный нейролептический с-м
  - 3) лимфомы
  - 4) несовершенный остеогенез
  - 5) б-ни накопления гликогена

# Другие виды гипертермии

- Злокачественный нейролептический с-м
  1. 1,5% пациентов, получавших нейролептики, летальность 20%
  2. симптоматика нарастает за 24-72 часа, → гиперметаболизм скелетных мышц
  3. лечение: дантролен
- Серотониновый с-м: состояние гиперметаболизма в ответ на препараты, ↑ уровень серотонина в ЦНС (флюоксетин)

# ИСТОЧНИКИ:

- Oski's Essential Pediatrics, 1997
- Red Book, 2006
- Textbook of Pediatric Intensive Care,  
Mark C. Rogers, 1996
- [http\ e.medicine](http://e.medicine)

# CLASSIC INFLUENZA:symptoms

|                  |      |
|------------------|------|
| Chilly sensation | ++++ |
| Cough            | +++  |
| Headache         | +++  |
| Sore throat      | +++  |
| Prostration      | ++   |
| Nasal stuffiness | ++   |
| Diarrhea         | ++   |
| Dizziness        | +    |
| Eye irritation   | +    |

|                          |      |
|--------------------------|------|
| Fever                    | ++++ |
| Pharyngitis              | +++  |
| Conjunctivitis           | ++   |
| Rhinitis                 | ++   |
| Cervical lymphadenopathy | +    |
| Pulmonary rales          | +    |
| Vomiting                 | +    |
| Myalgia                  | +    |