

## ПАТОГЕНЕЗ ЛИХОРАДКИ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННЫЙ ВЫБОР АНТИПИРЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

**В. Делягин**, доктор медицинских наук, профессор  
Федеральный научно-клинический центр детской гематологии,  
онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва  
**E-mail:** delyagin-doktor@yandex.ru

*Лихорадка возникает под действием экзогенных и эндогенных пирогенов и может вызвать глубокие (иногда необратимые) изменения во многих органах и системах, что свидетельствует о необходимости активного снижения гипертермии.*

**Ключевые слова:** педиатрия, лихорадка, патогенез, воспаление, лечение, Нурофен.

По утверждению W. Osler, у человечества лишь 3 больших врага: лихорадка, голод и войны, и самый страшный из них, с которым мы сталкиваемся чаще всего, — лихорадка.

Все биологические проблемы человека (а также психологические и социальные) возникли задолго до его появления. Повышение температуры как ответ на разные раздражители возникло еще у кольчатых червей. Реакция продолжала совершенствоваться у членистоногих, затем усложнялась у позвоночных: рыб, амфибий, рептилий, птиц — к млекопитающим и в итоге — к человеку [1].

Первые письменные упоминания о лихорадке (как «пылающей жаровне») есть в аккадских клинописях (VI век до н.э.) и даже более ранних шумерских текстах. Попытки объяснить это явление известны со времен Гиппократов, считавшего лихорадку результатом избытка «желтой желчи» при нарушении равновесия между ней, кровью, флегмой и черной желчью. После открытия Галеном кровообращения (XVIII век) объяснить повышение температуры тела попытались трением крови о сосуды и гниением в крови и кишечнике [2, 3], однако материалистическое объяснение температуры тела как результат обмена веществ появилось только в XIX веке после работ К. Бернара.

Попытки объективно измерить температуру тела также предпринимались неоднократно и очень давно. В X веке первым заговорил о температурной кривой персидский ученый Аквайяни [4]. Но эра клинической термометрии начинается с публикации К.Р. Ваундерлиха [5], в которой он назвал температуру 37°C нормальной и описал ее дневные колебания у здоровых.

### ТЕРМИНОЛОГИЯ

Международное медицинское сообщество определяет лихорадку как «состояние повышения температуры ядра тела, которое часто, но не обязательно является одним из ответов макроорганизма (хозяина) на живые организмы или неживые субстанции, опознаваемые макроорганизмом как патогены» [6]. Такое определение лихорадки сразу отделяет ее от

локального повышения температуры или гипертермии при тепловом ударе и других состояний, при которых возможности организма по выделению тепла превосходят его приток. Тепловой удар и другие формы пассивного повышения температуры приводят к повышению температуры ядра тела, но они не соответствуют физиологическим колебаниям температуры и не отвечают на жаропонижающие препараты, т.е. лихорадка в определении международного союза физиологов — это регулируемое повышение температуры ядра тела. Повышение температуры — только один из компонентов лихорадки. Лихорадка — комплекс физиологических реакций на заболевание, включающий, кроме того, образование острофазовых реактантов с активацией множества систем (физиологических, иммунных, эндокринологических и т.д.) [7]. В клинической практике лихорадку определяют как обусловленное пирогенами повышение температуры тела.

### КЛИНИЧЕСКАЯ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИЗМЕРЕНИЯ ТЕМПЕРАТУРЫ У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

Нормальная температура в подмышечной впадине составляет 36,6–36,8°C, (но не выше 37,1°C), во рту — 37,8°C, в прямой кишке — 38,2°C. Наиболее постоянная температура — тимпаническая, измеренная в наружном слуховом проходе. Это объясняется близостью точки измерения к центру регуляции температуры — гипоталамусу. Таким образом, есть температура ядра тела (тимпаническая) и температура поверхностная (кожа, слизистые оболочки).

Температура тела варьирует в зависимости от возраста, пола, времени суток, характера пищи, физической нагрузки, особенностей окружающей среды, точки ее измерения на теле. Температура тела у младенцев, особенно маловесных и недоношенных, нестабильная, легко снижается, у стариков она в подмышечной впадине и полости рта ниже, чем у молодых людей, причем разница температуры в указанных точках у стариков значительно меньше, что объясняют изменением у них вегетативного статуса. Температура ядра тела не зависит от возраста.

У женщин температура тела в среднем на 0,5°C выше, чем у мужчин, и повышается в период овуляции. С I триместра беременности она превышает 37,1°C и понижается до 36–36,4°C только через 1 мес после родов. Амплитуда циркадного ритма составляет 0,6°C. Циркадный ритм температуры тела начинает формироваться с 8-й недели жизни. Но при почасовом измерении оральной температуры у здоровых людей она варьировала от 36,4 до 38,2°C, коррелируя с частотой сердечных сокращений. Температура повышается при курении, обильной жирной пище (особенно в сочетании со спиртным), лечении кортикостероидами [8].

### МЕХАНИЗМЫ АУТОРЕГУЛЯЦИИ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА И ТЕРМОГЕНЕЗА

Центр терморегуляции располагается в преоптической области переднего гипоталамуса, около термочувствительных нейронов. Температура тела регулируется по принципу негативной обратной связи. Повышение температуры тела (кожи — поверхностная температура, внутренних органов — температура ядра) приводит к передаче сигнала через срединное преоптическое ядро на дорсомедиальный гипоталамус, далее — к симпатическим нервным волокнам [9]. Происходит расширение сосудов, выделение пота, температура тела снижается. Снижение температуры тела точно так же фиксируется в преоптической зоне гипоталамуса, откуда исходят импульсы к мускулатуре (дрожь), сосудам (вазоконстрик-

ция), бурой жировой клетчатке. Мышечная дрожь как термоденератор типична для взрослых, термогенез без дрожи — для младенцев и животных полярных широт. Бурая жировая клетчатка расположена под лопатками, на шее ближе к затылку, вдоль глубоких сосудов, надпочечников, у младенцев — в толще щек (комочки Биша); эта ткань богата митохондриями, где интенсивно вырабатывается тепло. В покое более половины тепла вырабатывается за счет биохимических процессов, превращающих энергию пищи в свободную энергию (аденозинтрифосфат). Тепло вырабатывается при сокращении сердца, перистальтике кишечника. При физической работе тепло интенсивно вырабатывается в мышцах [10, 11].

### МЕХАНИЗМЫ ГИПЕРТЕРМИИ

По образному выражению Ф. Энгельса, самые сложные биологические реакции распадаются на простейшие физические и химические реакции. Действительно, сложная системная реакция лихорадки происходит из движения мельчайших молекул-пирогенов.

Пирогены, нарушающие гипоталамическую регуляцию температуры тела, подразделяют на экзогенные (например, эндотоксины бактерий) и эндогенные (производные клеток макроорганизма). По мере изучения цитокинов термин «эндогенные пирогены» трансформировался в «пирогенные цитокины».

Инфекция приводит к повышению температуры тела за счет как экзогенных пирогенов (независимых от пирогенных цитокинов, липополисахарида микробной стенки), так и реакции врожденного иммунитета с выработкой цитокинов.

Липополисахарид (ЛПС) — наиболее известный экзогенный пироген. Однократное его попадание в кровь вызывает у человека 2 пика гипертермии: 1-й — максимальный, через 4–6 ч после введения, 2-й — минимальный, более поздний [12, 13].

Основные пирогенные цитокины — интерлейкин-1 (ИЛ1 $\alpha$  и ИЛ1 $\beta$ ), ИЛ6, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , цилиарный нейротропный фактор, интерферон- $\gamma$  [13]. Синтез пирогенных цитокинов запускается и неинфекционными агентами (мочевая кислота, продукты распада клеток). Цитокины в базальных условиях не обнаруживаются, но их концентрация взрывообразно нарастает при действии соответствующих стимулов. Длительность жизни пирогенных цитокинов в крови очень мала, но эффект плейотропный и наступает стремительно, так как цитокины связываются с рецепторами на всех клетках макроорганизма.

Важнейший результат пирогенного действия ЛПС и цитокинов — стимуляция синтеза на периферии и в мозге простагландина E<sub>2</sub> (PgE<sub>2</sub>). Первый пик лихорадки обусловлен связыванием собственно ЛПС с Толл-подобными рецепторами-4 (TLR4) на макрофагах и освобождением PgE<sub>2</sub>. Последний запускает синтез циклооксигеназы-2 (COX2). В мозг, к центру терморегуляции, PgE<sub>2</sub> попадают в незначительных количествах, но высвобождают провоспалительные (пирогенные) цитокины. Пирогенные цитокины активируют рецепторы PgE<sub>2</sub> на эндотелии капилляров, синтез COX2 начинается непосредственно в мозге. Так создается нейрогенный (центральный) механизм лихорадки. Через блуждающий нерв сигнал передается на периферию, возникает озноб (мышечная дрожь), выработка тепла резко усиливается. Нарушение симпатического равновесия сопровождается спазмом периферических сосудов и задержкой выделения тепла в окружающую среду. Становится понятным ощущение невероятного холода и озноба при надвигающейся гипертермии.

Казалось бы, все ясно, но почему при постоянной циркуляции пирогенов (например, при эндокардите) мы наблюдаем интермиттирующую лихорадку? Спровоцированное цитокинами повышение температуры ядра тела — только часть генеза лихорадки. В частности, существует связь острофазовых реактантов и лихорадки. Те же агенты, которые вызывают гипертермию, являются инициаторами каскада реакций и обозначаются как острофазовые. Инициаторами острофазовых реакций могут быть бактерии и вирусы, травма, ожог, злокачественные опухоли, инфаркты тканей, иммунное и кристалл-индуцированное воспаление, а также пирогенные цитокины. Острофазовые реакции регистрируются при депрессии, шизофрении, психологических стрессах [14, 15]. Острофазовые реакции получили свое название по резкому возрастанию в крови концентрации протеинов, высвобождаемых из гепатоцитов. Многие из острофазовых агентов, в частности, компоненты комплемента, усиливают секрецию пирогенных цитокинов, PgE<sub>2</sub>, расширение и проницаемость сосудов, обладают цитотоксичностью.

Таким образом, проблема лихорадки, известная на протяжении всего существования человека как биологического вида во многом остается (по Канту) «вещью в себе».

### СИСТЕМНЫЙ ЭФФЕКТ ЛИХОРАДКИ

Молекулярная масса пирогенных цитокинов мала — 17–30 кДа. Но биологический эффект пирогенных (по сути — провоспалительных) цитокинов несоизмерим с ней. Крайне отрицательно сказывается на деятельности организма и само повышение температуры тела. Системный эффект гипертермии обусловлен цитотоксическим в результате действия провоспалительных цитокинов. Отмечаются повреждения ДНК и мембран митохондрий, денатурация белков, выброс в кровь экзотоксинов, стимуляция апоптоза, гибель клетки.

**Головной мозг.** Патолофизиологический механизм — общий для любой гипертермии, но усугубляется нарушением гематоэнцефалитического барьера с прорывом в ткань мозга токсинов. После выраженной гипертермии у 50% выживших остаются нарушения. Даже если со временем значительно улучшается состояние больших полушарий, сохраняются мозжечковые нарушения, так как клетки Пуркинье очень чувствительны к гипертермии [16].

**Сердечно-сосудистая система.** В остром периоде развивается гипотензия с гипердинамическим типом кровообращения. Причины — индуцированное оксидом азота расширение сосудов, перераспределение крови. При тепловом шоке возможны нарушения проводимости, изменения желудочкового комплекса, фатальные аритмии. Все это усугубляется сопутствующим отеком легкого. Сосуды миокарда расширены, интерстиций отечен, миофибриллы фрагментированы. Сывороточная концентрация тропонина-I повышена и коррелирует с вероятностью летального исхода [17].

**Гемостаз** нарушен почти у половины людей при классическом тепловом шоке. Характерны тромбоцитопения, повышение концентрации продуктов деградации фибрина, удлинение времени свертывания, кровотечения. Уже при температуре 38°C блокируется агрегация тромбоцитов. Гипертермическое поражение мышц высвобождает внутриклеточный прокоагулянт, вследствие чего резко повышается вероятность синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [18]. Гемостаз во многом нарушается из-за теплового поражения печени — без гепатопатии коагулопатия встречается редко.



**Печеночная недостаточность** отмечается при температуре выше 40°C, повышается концентрация трансаминаз. В печени выявляются расширение мелких и больших сосудов, гемостаз и геморрагии, обеднен кровоток. Нарушение функции печени может сохраняться и после нормализации температуры [19].

**Почки.** Повышение температуры всего на 2°C приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации, в плазме повышается концентрация креатинина и мочевины. Гипертермия активирует ренин-ангиотензиновую систему, что также приводит к обеднению почечного кровотока. Морфологически обнаруживают расширение клубочковых капилляров, выпот в интерстиций, стаз, геморрагии. Состояние усугубляется температурным повреждением почек и гипертермическим поражением мышц с высвобождением миозина [20].

**Желудочно-кишечный тракт.** Гипертермия повышает проницаемость стенки кишечника, в кровь устремляются бактерии. Транслокация бактерий, эндотоксемия резко ухудшают состояние пациента, в крови повышается концентрация ЛПС. Все это стимулирует и без того усиленный синтез провоспалительных цитокинов [21].

#### ЖАРОПОНИЖАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

С учетом крайне неблагоприятного действия лихорадки возникает необходимость ее своевременного и эффективно-го снижения. Это требование особенно актуально у детей с их незавершенным формированием организма. Первоначально

в распоряжении врача были только симптоматические средства снижения температуры: обильное питье, прохладное обтирание, прохладные компрессы. Требовалось средство, которое бы могло блокировать пирогены, цитокиновый каскад, вмешиваясь в патогенез лихорадки. Первым широко используемым антипиретиком стало производное салицилина, выделенное из коры ивы (см. рисунок).

Однако требовался препарат, избирательно блокирующий синтез провоспалительных, пирогенных соединений, сочетающий эффективность и безопасность с возможностью создания различных лекарственных форм и, соответствен-



Кристаллы салицилина. Фото D. Maithland (интернет-ресурс)

**НУРОФЕН**  
ДЛЯ ДЕТЕЙ  
ибупрофен 100 мг/5 мл

**НУРОФЕН**  
ДЛЯ ДЕТЕЙ  
с 3х месяцев  
до 8 часов  
от жара и боли  
САДЕЛЬСОНОВЫЙ КОМПЛЕКС  
200 мл

**НУРОФЕН**  
ДЛЯ ДЕТЕЙ.  
До 8 часов от  
жара и боли для  
спокойного сна  
мамы и малыша

Рег. уд. - П N014745/01. Фармакотерапевтическая группа: НПВП.  
Представитель в России: ООО «Рекитт Банкизер Хэлскаэр», Россия,  
115114, г. Москва, Шлюзовая наб., д.4, тел. 8-800-200-82-20  
(звонок бесплатный). Номер материала: 525; дата выхода: сентябрь, 2016

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

Реклама

но, пригодный к применению в разных возрастных группах при лихорадке различного генеза. При назначении препарата ребенку, в том числе жаропонижающего, необходимо взвешивать соотношение пользы и риска, основываясь на принципах доказательной медицины, выбирать по результатам рандомизированных контролируемых исследований. Важным фактором при выборе лекарственного препарата у детей является наличие у препарата педиатрических лекарственных форм и их органолептические свойства (вкус, запах), удобство дозирования и применения, т.к. приверженность лечению, особенно у детей, во многом определяется вкусом, цветом, запахом, консистенцией препарата и частотой применения. Соблюдение указанных требований позволяет улучшить комплаенс и предотвратить медицинские ошибки [22–24]. Последнее достигается и наличием шприца-дозатора.

В качестве примера такого препарата можно рекомендовать Нурофен для детей – препарат выбора при лечении лихорадки в детском возрасте. Действие препарата начинается через 15 мин, концентрация в крови достигает максимума через 1 ч после приема. Скорость наступления эффекта и его длительность принципиально важны для педиатра. В частности, эффект действия ибупрофена в первые 2 ч после приема выше, чем у парацетамола, а длительность – действия на 2 ч дольше. Снижение лихорадки до 37,2°C после приема ибупрофена происходило за 42 мин, после приема парацетамола – через 71 мин. При сопоставительных исследованиях эффекта ибупрофена и парацетамола в течение суток отсутствие дискомфорта отмечено у 69% детей, получавших ибупрофен, против 44% – парацетамол, достаточная активность – соответственно у 58 и 40%, нормальный сон – соответственно у 50 и 37% [25]. Нурофен для детей (ибупрофен) малотоксичен по отношению к желудочно-кишечному тракту, печени и почкам, не повышает риск синдрома Рейе и анафилаксии; в том числе [26–29], является нестероидным противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим препаратом, применение которого оправдано в детском возрасте [30, 31]. Нурофен для детей обладает широким диапазоном терапевтического действия, что обуславливает низкий риск развития побочных реакций при его случайной передозировке. Препарат, наряду с жаропонижающим действием, действует и как противовоспалительное средство. Ибупрофен – блокатор циклооксигеназы и провоспалительных цитокинов. Он эффективен при инфекциях с выраженным воспалительным компонентом и при болевой реакции. Препарат уменьшает проницаемость сосудов, улучшает микроциркуляцию, снижает выход из клеток медиаторов воспаления. Благодаря действию препарата нет смысла комбинировать его с другими антипиретиками [26, 27, 30]. Например, не рекомендуется комбинирование или чередование парацетамола и ибупрофена. Оба препарата – эффективные антипиретики, но длительный срок действия ибупрофена (в частности, в составе препарата Нурофен для детей) выводит его в более предпочтительное средство, тем более что нет убедительных доказательств большей эффективности альтернирующей терапии [28–32]. Чем меньше стаж работы, тем чаще педиатры назначают альтернирующую терапию [33–36], хотя научная дискуссия не завершена и требуются дальнейшие исследования [37, 38]. Однако изолированное применение препарата Нурофен для детей позволяет избежать неоправданной полипрагмазии и резко снизить риск побочных эффектов. В частности, сочетанное применение парацетамола и ибупрофена в 2 раза повышает

риск поражения почек за счет развития интерстициального нефрита. Одновременно возможно развитие длительной гипотермии при сохраняющемся воспалении [25].

Лихорадка – одно из наиболее частых состояний, требующее от врача быстрого принятия решения о воздействии на нее и выборе антипиретика. Повышение температуры – сложный многокомпонентный процесс, в основе которого лежит продукция провоспалительных медиаторов. Они же участвуют в формировании боли, интоксикации, поражении внутренних органов. Поэтому возможность управления лихорадкой значительно повышает качество жизни пациента. В качестве препарата выбора для детей можно рекомендовать Нурофен для детей [39], так как он обладает быстрым и длительным эффектом, воздействует на патогенетические механизмы лихорадки, хорошо переносится и имеет удобные лекарственные формы.

## Литература

1. Sajadi M., Mackowiak Ph. Temperature Regulation and the Pathogenesis of Fever. In: Bennet J., Dolin R., Blaser B. (Ed.) *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th Ed. / Saunders, 2015; 708–20e4.
2. Majno G. *The Healing Hand: Man and Wound in the Ancient World* Cambridge: Harvard University Press, 1991; 571 p.
3. Siegel R. (Ed.) *Galen's System of Physiology and Medicine* / New York: Karger; 1968; 420 p.
4. Sajadi M., Bonabi R., Sajadi M. et al. Akhawayni and the first fever curve // *Clin. Infect. Dis.* – 2012; 55 (7): 976–80.
5. Mackowiak P., Worden G. Carl Reinhold August Wunderlich and the evolution of clinical thermometry // *Clin. Infect. Dis.* – 1994; 18 (3): 458–67.
6. Commission for Thermal Physiology of the International Union of Physiological Sciences. *Glossary of terms for thermal physiology* (3rd Ed.) // *Jpn. J. Physiol.* – 2001; 51 (2): 245–80.
7. Делягин В.М. Лихорадка. Многообразие причин и сложность решения // *Consilium Medicum. Педиатрия.* – 2011; 4: 49–52.
8. Делягин В.М., Мальцев В.И., Румянцев А.Г. Лекции по клинической диагностике внутренних болезней / Киев: Морион, 2007; 664 с.
9. Nakamura K., Morrison S. A thermosensory pathway mediating heat-defense responses // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2010; 107 (19): 8848–53.
10. Tan C., Cooke E., Leib D. et al. Warm-sensitive neurons that control body temperature // *Cell.* – 2016; 167 (1): 47–59.
11. McAllen R., Tanaka M., Ootsuka Y. et al. Multiple thermoregulatory effectors with independent central controls // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2010; 109 (1): 27–33.
12. Walter E., Sameer H.-J., Caratallo M. et al. The pathophysiological basis of fever // *Crit. Care.* – 2016, 20: 200. Published online 2016 Jul 14. doi:10.1186/s13054-016-1375-5.
13. Dinarello C. Infection, fever, and exogenous and endogenous pyrogens: some concepts have changed // *J. Endotoxin. Res.* – 2004; 10 (4): 201–22.
14. Kroufol Z. *Cytokines and mental health* / Springer, 2003; 428 p.
15. Chase K., Cone L., Rosen C. et al. The value of interleukin 6 as a peripheral diagnostic marker in schizophrenia // *BMC Psychiatry.* – 2016; doi: 10.1186/s12888-016-0866-x.
16. Vlad M., Ionescu N., Ispas A. et al. Morphological changes during acute experimental short-term hyperthermia // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2010; 51 (4): 739–44.
17. Argaud L., Ferry T., Le Q. et al. Short- and long-term outcomes of heatstroke following the 2003 heat wave in Lyon // *France Arch. Intern. Med.* – 2007; 167 (20): 2177–83.
18. Etulain J., Laponni M., Patrucchi S. et al. Hyperthermia inhibits platelet hemostatic functions and selectively regulates the release of alpha-granule proteins // *J. Thromb. Haemost.* – 2011; 9 (8): 1562–71.
19. Pease S., Bouadma L., Kermarrec N. et al. Early organ dysfunction course, cooling time and outcome in classic heatstroke // *Intens Care Med.* – 2009; 35 (8): 1454–8.
20. Badoer E. Role of the hypothalamic PVN in the regulation of renal sympathetic nerve activity and blood flow during hyperthermia and in heart failure // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2010; 298 (4): F839–46.



21. Hall D., Buettner G., Oberley L. et al. Mechanisms of circulatory and intestinal barrier dysfunction during whole body hyperthermia // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2001; 280: H509–21.
22. Carleton B., Smith M., Gelin M. et al. Paediatric adverse drug reaction reporting: understanding and future directions // *Can. J. Clin. Pharmacol.* – 2007; 14 (1): 45–57.
23. Yewale V., Dharmapalan D. Promoting appropriate use of drugs in children // *Int. J. Pediatr.* – 2012; 2012: 906570.
24. Ушкалова Е.А. Выбор оптимального жаропонижающего средства в педиатрической практике // *Лечащий врач.* – 2012; 8: 66–9.
25. Hay A., Costelloe C., Redmond N. et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): Randomised controlled trial // *BMJ.* – 2008; 337 (a1302): 1–9.
26. Pelen F., Verriere F. Treatment of Fever: Monotherapy with Ibuprofen. Ibuprofen Paediatric Suspension Containing 100 mg per 5 ml. Multi Centre Acceptability Study Conducted in Hospital // *Annales de Pediatrie.* – 1998; 45 (10): 719–28.
27. Yue Z., Jiang P., Sun H. и др. Association between an excess risk of acute kidney injury and concomitant use of ibuprofen and acetaminophen in children, retrospective analysis of a spontaneous reporting system // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2014; 70 (4): 479–82. doi: 10.1007/s00228-014-1643-8. Epub 2014 Jan 21.
28. Vecchio M., Sundel E. Alternating Antipyretics: Is This an Alternative? // *Pediatrics.* – 2001; 108 (5): 1236–7.
29. Lesko S., Mitchell A. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen: a practitioner-based randomized clinical trial // *JAMA.* – 1995; 273 (12): 929–33.
30. Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Лихорадящий ребенок. Протоколы диагностики и лечения (сер. «Клинические рекомендации для педиатров»). Изд. 2-е испр. и дополн. / [www.d22d.ru/load/42-1-0-1103](http://www.d22d.ru/load/42-1-0-1103) и [www.d22d.ru/load/42-1-0-1104](http://www.d22d.ru/load/42-1-0-1104).
31. Lieberthal A., Carroll A., Chonmaitree T. et al. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Management of Acute Otitis Media // *Pediatrics.* – 2013; 131 (3): e964–e99.
32. Vecchio M., Sundel E. Alternating Antipyretics: Is This an Alternative? // *Pediatrics.* – 2001; 108 (5): 1236–7.
33. Chiappini E., Principi N., Longhi R. et al. Management of fever in children: summary of the Italian Pediatric Society guidelines // *Clin. Ther.* – 2009; 31 (8): 1826–43.
34. Autret-Leca E. A general overview of the use of ibuprofen in paediatrics // *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* – 2003; 135: 9–12.
35. Pursell E. Treating fever in children: paracetamol or ibuprofen? // *Br. J. Community Nurs.* – 2002; 7 (6): 316–20.
36. Pereira G., Dagostini J., Pizzol T. Alternating antipyretics in the treatment of fever in children: a systematic review of randomized clinical trials // *J. Pediatr. (Rio J.)*. – 2012; 88 (4): 289–96.
37. Mayoral C., Marino R., Rosenfeld W., Greensher J. Alternating antipyretics: is the alternative // *Pediatrics.* – 2000; 105 (5): 1009–12.
38. Wong T., Stang A., Ganshorn H. et al. Cochrane in context: combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children // *Evid. Based Child Health.* – 2014; 9 (3): 730–2.
39. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). CG160 Feverish illness in children. May 2013. Accessed 4th November 2013. Available at: <http://guidance.nice.org.uk/CG160>.

## **FEVER PATHOGENESIS AND PATHOGENETIC JUSTIFY THE CHOICE OF ANTIPIRETTICS**

*Professor V. Delyagin, MD*

*Federal Scientific and Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow*

*There are a number of reasons fever. But the mechanism of its occurrence there is one effect of exogenous and endogenous pyrogens. Pyrogens disrupts the thermoregulatory center. Pyrogenic are pro-inflammatory agents. Fever can cause deep, sometimes irreversible changes in many organs and systems, which requires the active reduction of hyperthermia. As the choice of the drug is recommended Nurofen.*

**Key words:** pediatrics, fever, pathogenesis, inflammation, treatment, Nurofen.