

ИММУНО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛИХОРАДКИ У ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЬНЫХ

К.В. Жданов, М.В. Яременко, Ю.П. Финогеев, С.М. Захаренко
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Clinical and pathogenetic aspects of fever in patients with infectious diseases

K.V. Zhdanov, M.V. Yaremenko, Yu.P. Finogeev, S.M. Zakharenko
Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg

Резюме. О диагностическом значении лихорадки у инфекционных больных врачи знали со времен Гиппократа. Большой вклад в ее изучение внесли С. Libermeister, С.П. Боткин, А.А. Остроумов, И.П. Павлов, И.И. Мечников и др.

Основным центром терморегуляции является гипоталамус. Выделяют три источника температурной рецепции – терморецепторы кожи, термочувствительные интерорецепторы и специфические термочувствительные нейроны ЦНС (нейроны ядер переднего, среднего и заднего гипоталамуса). Терморецепторам кожи и термальными интерорецепторами являются каналы с транзиторным рецепторным потенциалом (temperature-sensitive transient receptor potential (TRP) channels) свободных нервных окончаний, например, блуждающего нерва.

Современные экспериментальные исследования показывают, что существует несколько путей инициации лихорадки. Основной классический путь развития лихорадки связан с повышением синтеза простагландинов под действием эндогенных пирогенов. К эндогенным пирогенам относят ряд цитокинов: интерлейкин-1 (ИЛ-1); интерлейкин-6 (ИЛ-6); фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α); интерферон (ИФН). Основным вторичным пирогеном принято считать ИЛ-1β. Синтез ИЛ-1β стимулируется структурами PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) и DAMPs (danger-associated molecular patterns), зависит от активации каспазы 1 инфламмасомой.

Состояние терморегуляции и сегодня оценивается термометрией. Основоложником клинической термометрии является немецкий врач С. Wunderlich. За рубежом «золотым стандартом» является измерение ректальной температуры тела как наиболее стабильной и надежной. В нашей стране на практике, как правило, измеряют подмышечную температуру тела.

По типам лихорадки и температурным кривым у инфекционных больных можно предварительно определить нозологическую форму инфекционного заболевания. Среди инфекционных заболеваний есть наиболее типичные, а иногда почти патогномичные (малярия) для той или иной нозологической формы температурные реакции.

Ключевые слова: лихорадка, терморегуляция, температура тела, терморецепторы, пирогены, инфекционный больной, температурная кривая.

Abstract. About diagnostic value of fever, in infectious patients physicians knew from the time of Hippocrates. Significant contribution to the study made by S. Libermeister, SP Botkin, AA Ostroumov, IP Pavlov, II Metchnikoff and others.

The main center of thermoregulation is the hypothalamus. There are three sources of temperature reception – thermoreceptors of the skin, thermosensitive of interoreceptors and specific thermosensitive neurons of the CNS (neurons nucleus anterior, middle and posterior hypothalamus). Thermoreceptors of the skin and thermal of interoreceptors are channels with transient receptor potential (temperature-sensitive transient receptor potential (TRP) channels) of the free nerve endings, such as the vagus nerve.

Current experimental studies show that there are several ways to initiate fever. The main classical pathway of fever is associated with increased prostaglandin synthesis by the action of endogenous pyrogens. Endogenous pyrogens include a number of cytokines: interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF-α); interferon (IFN). The main secondary pyrogen is considered to be IL-1β. Synthesis of IL-1β stimulated structures PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) and DAMPs (danger-associated molecular patterns), depends on the activation of caspase – 1 with inflammasom.

The state of thermoregulation and is now estimated thermometry. The founder of the clinical thermometer is a German physician C. Wunderlich. Abroad, the «gold standard» is a measurement of rectal body temperature, as the most stable and reliable. In our country, in practice, usually measured axillary body temperature.

According to the types of fever and temperature curves infectious diseases can pre-define nosological form of infectious disease. Among infectious diseases are most common, and sometimes almost pathognomonic (malaria), for a given nosological form of the reaction temperature.

Key words: fever, thermoregulation, body temperature, thermoreceptors, pyrogens, infectious diseases, the temperature curve.

Введение

Лихорадка (*febris*), наряду с синдромом экзантемы, — самый яркий признак инфекционного заболевания. Понимание механизмов развития лихорадки помогает врачу предположить истинный диагноз больного. Проникновение в кровь возбудителя, продуктов его жизнедеятельности и распада является ключевым фактором повышения температуры внутренней среды (возникновения лихорадки) у инфекционного больного.

Недооценка синдрома общей инфекционной интоксикации и лихорадки зачастую приводит к поздней диагностике инфекционного заболевания и, как следствие, влияет на исход болезни. Адекватная оценка этих синдромов, полное обследование больного, правильное планирование диагностических исследований позволяют уже в начальном периоде заболевания установить верный диагноз.

Лихорадка с давних времен считалась одним из основных признаков морвых (инфекционных) болезней. Если во времена Гиппократов изучение лихорадки в основном носило описательный характер, то в XVIII в. появляются научные труды о лихорадке. В 1735 г. всемирно известный шведский естествоиспытатель, ботаник, врач Карл Линней защитил диссертацию на тему: «О лихорадке» [1]. Вплоть до середины XIX в. многие инфекционные болезни носили название «лихорадок» и «горячек». В XIX в. зарубежными и отечественными клиницистами проводилось детальное описание ряда инфекционных болезней. Например, в 1829 г. Шарль Луи дал весьма подробное описание клинической картины брюшного тифа. В лекциях С.П. Боткина и А.А. Остроумова давалась четкая клиническая характеристика брюшного, сыпного и возвратного тифов, ранее относящихся к группе «горячечных болезней» [2]. В этот период С. Libermeister (1875) выдвинул теорию, согласно которой пирогенные агенты изменяют регуляцию T° тела гомойотермного организма с установкой ее на новый, более высокий уровень. С. Libermeister впервые высказал предположение, что в организме тепло задерживается вследствие усиления теплопроизводства при отсутствии адекватного увеличения теплоотдачи. С. Libermeister, С.П. Боткин, И.П. Павлов и др. высказывали гипотезы о существовании нервных центров регуляции теплообмена, изменение активности которых под влиянием пирогенов приводило к развитию лихорадки [3, 4, 5]. Нобелевский лауреат И.П. Павлов в 1887 г. в своей лекции «Нервные теплотные центры и их участие в лихорадке» писал: «Жизнь есть сложный химический процесс. А так как теплота есть один из существенных агентов химических реакций, то понятно, что ход, энергия жизненного процесса должны в

высшей степени зависеть от теплоты» [6]. Другой нобелевский лауреат И.И. Мечников оценивал лихорадку как защитную реакцию: «Воспаление, лейкоцитоз и повышение температуры составляют рука об руку идущие три момента, противодействующие бактериям в случае их нашествия на организм» [7]. Взгляды И.И. Мечникова разделял профессор кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии Н.Я. Чистович, он установил закон обратной зависимости между вирулентностью возбудителя и тяжестью инфекции с одной стороны, и силой фагоцитарной реакции — с другой [8]. В 1902 г. сотрудники кафедры патофизиологии Военно-медицинской академии А.А. Лихачев и П.П. Авроров, применив калориметр системы академика В.В. Пашутина, в исследованиях лихорадящих больных показали, что повышение общего уровня обмена и теплопроизводства при лихорадке не так значительны и постоянны, чтобы обеспечить имевшийся подъем температуры у больных [5, 7]. Например, во время приступа малярии теплопроизводство увеличивается на 63%, а температура повышается до 40°C. Между тем даже при умеренной мышечной работе теплопродукция возрастает на 100–200%, а температура меняется незначительно (на десятые доли градуса) вследствие адекватного прироста теплоотдачи [7].

Существует несколько определений лихорадки, подчеркивающих, с одной стороны, физиологический ее характер, с другой — сложность и многоуровневость ее развития. Так, в книге «Врачу о лихорадке» [5] лихорадка описывается как типовая реакция высших гомойотермных животных и человека на пирогенные вещества, которая характеризуется повышением температуры внутренней среды организма.

В «Энциклопедическом словаре медицинских терминов» под редакцией академика В.И. Покровского (2001 г.) лихорадка определяется как защитно-приспособительная реакция организма, возникающая в ответ на действие патогенных раздражителей и выражающаяся в перестройке терморегуляции на поддержание более высокого, чем в норме, уровня теплосодержания и температуры тела [9].

В руководстве по патофизиологии под редакцией профессора В.Ю. Шанина (2005 г.) лихорадка оценивается как защитная реакция теплокровных животных, которая через повышение температуры внутренней среды и цитозоля клеток усиливает реакцию системы иммунитета в ответ на экзо- и эндогенную антигенную стимуляцию и действие других стимулов при инфекциях, злокачественном клеточном росте и некробиотических изменениях собственных тканей организма [10].

Таким образом, к настоящему времени произошли существенные изменения во взглядах ученых на лихорадку. От простого описания важного диагностического признака мы пришли к пониманию физиологического характера этой реакции у инфекционного больного, сложно организованной многоуровневой регуляции температурного гомеостаза и потенциальным возможностям эффективного управления лихорадочной реакцией.

Регуляция системы температурного гомеостаза человека

Система терморегуляции человека функционирует по принципу отрицательной обратной связи между периферическими рецепторами и центральным управляющим звеном. Выделяют три зоны температурной рецепции — терморепторы кожи, термочувствительные интерорецепторы и специфические термочувствительные нейроны ЦНС [11, 12, 13]. Кожные терморепторы, согласно их реакции на температурное воздействие, классифицируются на холодовые и тепловые, они имеют существенные различия как в распределении, так и в строении и механизме активации. Терморепторы, как и механорецепторы в коже, способны к адаптации к длительным стимулам. Холодовые рецепторы располагаются на глубине 0,17 мм от поверхности кожи, их около 250 тысяч. Тепловые рецепторы находятся почти в два раза глубже — 0,3 мм от поверхности, их примерно 30 тысяч. Импульсы от холодовых рецепторов проводятся демиелинизированными А- и С-волоконками, а от тепловых рецепторов — демиелинизированными С-волоконками [11, 13]. Оптимальная температура, при которой проводятся импульсы от холодовых рецепторов, составляет 18,8–28,8°C, а от тепловых рецепторов — 25,8–52,8°C. В А- и С-волоконках обнаружено шесть термочувствительных каналов с транзиторным рецепторным потенциалом (temperature-sensitive transient receptor potential (TRP) channels). В коже находятся преимущественно TRPV1, TRPV3. TRP — это ионные каналы, работа которых регулируется потенциалом напряжения. Агонисты этих каналов ваниллоиды, вызывая депорализацию мембраны, открывают TRP для поглощения ионов Ca^{2+} и Na^{+} . Чувствительность теплового рецептора зависит от притока ионов кальция, а чувствительность холодовых рецепторов зависит от притока ионов натрия. Эти рецепторы находятся как бы в переходном состоянии, зависящем от частоты импульса. При холодовых ощущениях частота импульса снижается, а при тепловых — увеличивается [13]. В литературе хорошо описаны четыре так называемых TRPV1–TRPV4 (transient receptor potential vanilloid) рецептора, агонистами которых являются ваниллоиды (капсаицин и капсаициноиды) [14, 15].

Термочувствительные интерорецепторы, относящиеся, как и кожные, к периферическим рецепторам, находятся и во внутренних органах, в частности, в желудке, кишечнике, матке, мочевом пузыре, дыхательных путях, слизистых, роговице глаза, скелетных мышцах, кровеносных сосудах (артерии, аортальные и каротидные зоны, крупные вены и др.), коре больших полушарий, спинном мозге, ретикулярной формации среднем мозге, гипоталамусе. Термочувствительные интерорецепторы — это вышеупомянутые каналы с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP), расположенные в свободных нервных окончаниях, например, блуждающего нерва внутренних органов. Также известна роль TRPV1-4 как термальных интерорецепторов. В то же время в висцеральной терморепции принимают участие и другие TRP, например TRPM8 и TRPA1 [14, 15]. Наличие внутренних терморепторов является связующим звеном в регуляции температуры ядра тела [11, 13, 16].

Термочувствительные нейроны, которые обнаружены в ЦНС, — третья, особая группа термочувствительных элементов организма. Гипоталамус выполняет функции основного регулятора температуры. Функции модуляторов афферентных и эфферентных сигналов осуществляют другие отделы ЦНС (ретикулярная формация, гиппокамп, миндалевидное ядро, кора больших полушарий, спинной мозг) [11, 16].

Терморегуляция осуществляется при комплексном участии ядер переднего, среднего и заднего гипоталамуса, преимущественно в преоптической области дорсомедиальных и вентромедиальных ядрах. Термочувствительные нейроны подразделяются на нейроны термостата, установочной точки, теплоотдачи и теплопродукции. Установочная точка температурного гомеостаза — это та температура самого гипоталамуса, при которой теплопродукция и теплоотдача в организме уравновешены. Нормальное положение точки приблизительно равно 37,1°C. Как будет представлено далее, внеклеточный натрий «сдвигает» эталонную точку вверх, а внутриклеточный кальций — вниз. Нейроны термостата воспринимают информацию о температуре тела через периферические рецепторы и передают ее нейронам установочной точки. Последние сравнивают поступившую информацию с нормой и передают импульсы нейронам центра теплоотдачи и центра теплопродукции. В норме при снижении температуры тела происходит усиление теплопродукции, а при увеличении — усиление теплоотдачи [4, 5, 16].

Температурный гомеостаз основывается на динамическом равновесии скорости теплопродукции

(термогенез) и скорости теплоотдачи. Термогенез делится на облигатный и факультативный. Облигатный термогенез обусловлен интенсивностью основного обмена на 60–75% от общего расхода суточной энергии, приемом пищи (образуемые при переваривании пищи каждые 159 ккал увеличивают температуру ядра приблизительно на 0,01 °С), физической деятельностью (сон, бодрствование, смена поз, ходьба и др.). Факультативный термогенез обусловлен интенсивностью занятий спортом и другими физическими нагрузками, дрожью (основной источник теплообразования при охлаждении). К факультативному термогенезу относятся и продукция тепла, зависящая от гуморальных факторов. Гуморальный термогенез обусловлен образованием тепла при разобщении окислительного фосфорилирования, при липолизе бурой и белой жировой ткани, а также активацией метаболических процессов при непосредственном участии норадреналина, адреналина, глюкагона, инсулина, тироксина, гормона роста, адренокортикотропного гормона, тестостерона и дегидроэпиандростерона [13].

Теплоотдача складывается как сумма потерь тепла через термооболочку несколькими путями [11, 12, 16]:

- Излучение (radiatio) инфракрасных лучей обеспечивает при комнатной температуре 60% тепловых потерь и зависит от температуры кожи. При температуре окружающей среды выше температуры тела тепловые потери путём излучения затруднены.

- Теплопроводность (conductio) обеспечивает переход тепла от более нагретого тела к более холодному при прямом контакте, скорость теплоотдачи при этом измеряется как линейная функция разности температур тел. Потери тепла теплопроводностью зависят от площади соприкосновения тела со средой, а значит — от позы.

- Конвекция (convectio) обеспечивает замену воздуха или воды, прилегающих к телу, и позволяет продолжить выведение тепла путём теплопроводности. При наличии конвекции до 12% тепла теряется телом через теплопроводность. Тепловые потери путём теплопроводности и конвекции в воде происходят в несколько раз быстрее, чем в воздухе.

- Испарение (evaporatio) бывает неоощуемым и оощуемым. Неощуемое испарение (perspiratio insensibilis) — испарение воды через слизистую дыхательных путей и эпителий кожного покрова. За сутки в норме через дыхательные пути испаряется 400 мл и через кожу 240 мл воды, при этом каждый грамм воды уносит 580 калорий тепла. При оощуемом испарении (perspiratio sensibilis) при комфортных условиях выделяется 400–500 мл пота.

- Тепловые потери с мочой и калом обеспечивают незначительную часть теплоотдачи. Температура свежевыпущенной мочи отражает температуру термического ядра организма.

Человек и высшие животные являются гомойотермными (эндотермными), то есть несмотря на изменения температуры внешней среды и воздействия других факторов, температура тела поддерживается на определённом уровне. Принято выделять ядро организма и его оболочку. Ядро составляют мозг, грудная, брюшная, тазовая полости, а так же ткани человеческого тела, расположенные на глубине 1 см и более от поверхности. В ядре организма температура жестко фиксирована в пределах 37° — т.е. ядро гомойотермно. Температура оболочки зависит от температуры окружающей среды — т.е. она пойкилотермна. Поэтому показателем повышения температуры тела служит температура ядра тела, которую можно измерить в подмышечной области, плотно прижав термометр плечом к туловищу, или в наружном слуховом проходе на расстоянии 2 мм от барабанной перепонки, а также в ротовой полости под языком, в пищеводе на уровне сердца и в прямой кишке примерно на глубине 15 см [5, 11, 16].

В современном виде терморегуляция, представленная К. Nakamura (2011), выглядит следующим образом (рис. 1) [17].

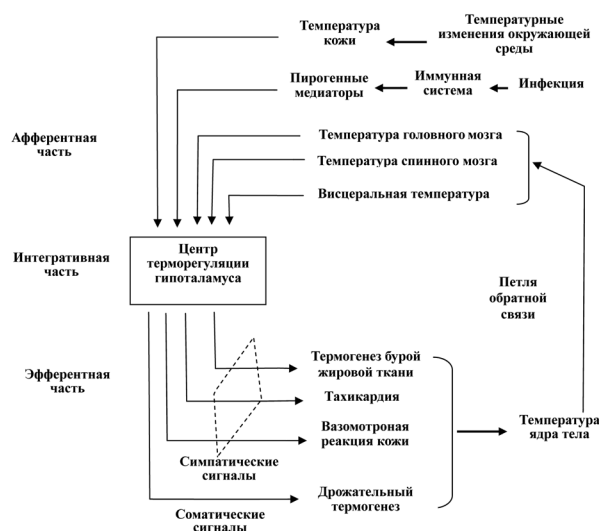


Рис. 1. Схема терморегуляции человека (К. Nakamura, 2011)

Элементами системы терморегуляции человека являются афферентная, интегративная и эфферентная части. Уточнение механизмов терморегуляции, особенностей функционирования рецепторов, способов теплоотдачи позволяет эффективно использовать физические методы воздействия при гипертермических состояниях.

Новые данные, полученные при изучении роли в генезе лихорадки неспецифических факторов иммунитета, экзогенных и эндогенных пирогенов и др., открывают новые горизонты в области не только теории, но и практического влияния на лихорадку у инфекционного больного.

Иммунологические аспекты лихорадки

Более 100 лет назад нобелевский лауреат И.И. Мечников подробно описал фагоцитоз и определил, что макрофаги играют ключевую роль в иммунной защите организма. Именно они первыми воспринимают чужеродные агенты [18]. По данным современных исследований, ведущую роль в восприятии сигналов опасности играют TLR (Toll-like receptors – **сигнальные трансмембранные рецепторы**) и NLR (NOD-like receptors – **внутриклеточный цитозольный связывающий нуклеотид и олигомеризующий белок, домен белков**) рецепторы макрофагов [19]. Семейство трансмембранных TLR-рецепторов насчитывает около 17 белков, а семейство внутриклеточных NLR – 20. Макрофаги имеют и другие рецепторы, играющие важную роль в развитии лихорадки, – **CD 14, рецепторы цитокинов** (интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухолей), ионотропные рецепторы к внеклеточному АТФ (P2X7). Макрофаги присутствуют практически во всех тканях и первыми воспринимают сигналы чужеродных веществ, к которым относятся и пирогены [18–20].

По происхождению пирогенные (жаронесущие) вещества делят на экзогенные (бактериальные, небактериальные) и эндогенные (лейкоцитарные), по механизму действия – на первичные и вторичные. Первичные пирогены, проникая в организм, способствуют выработке вторичных (эндогенных) пирогенов [5, 10, 21].

Наиболее сильными и распространенными экзогенными пирогенами являются капсульные термостабильные липополисахариды (ЛПС) грам-отрицательных бактерий, которые составляют активное начало их эндотоксинов. На 50–60% молекула ЛПС состоит из фосфорилированного полисахарида, обращенного наружу. Стереотипное звено полисахаридной цепи в ЛПС повторяется несколько раз и в инфекционной иммунологии условно называется «О-антиген», так как распознается иммунной системой. Оставшиеся 30–40% составляет гидрофобный компонент (липид А), который взаимодействует с поверхностным рецептором CD14 на макрофагах, других антиген-представляющих клетках и гранулоцитах, вызывая их активацию и синтез эндогенных пирогенов [5, 22, 23]. Введение чистого синтетического липида А животным воспроизводит лихорадку, ответ острой фазы,

а при больших дозах – токсический шок. Грамположительные бактерии и грибы являются источником термолabileных экзогенных пирогенов. Среди них – липотейхоевая кислота, фрагменты пептидогликанов (мурамоилпептиды, в частности, мурамоил-L-аланил-D-изоглутамин (MDP) [19], различные экзотоксины, например дифтерийный, стрептококковый или стафилококковые и др. [24, 25].

Некоторые токсины являются суперантигенами. Например, стафилококковый токсин синдрома токсического шока (TSST-1) является сильным стимулятором цитокинового каскада [19, 26, 27]. Описывались случаи тяжелого шока у женщин, использовавших сорбирующие тампоны в период менструаций. Причиной шока послужило размножение штаммов-продуцентов токсина TSST-1 золотистого стафилококка на тампонах, введенных во влагалище [28].

Вирусы, риккетсии и спирохеты не обладают липополисахаридами или экзо- и эндотоксинами, однако при попадании в макрофаги и взаимодействии с лимфоцитами активируют продукцию пирогенных цитокинов [5, 18]. Особенно активны в этом отношении вирусы, являющиеся поликлональными неспецифическими стимуляторами лимфоцитов, например, вирус Эпштейна – Барр и вирус герпеса.

Все вышеперечисленные экзогенные пирогены входят в так называемую группу патоген-ассоциированных молекулярных структур (PAMPs – pathogen-associated molecular patterns). Наряду с PAMPs, причиной лихорадки могут быть эндогенные молекулы, структуры, образующиеся при гибели клетки, тканевых повреждениях, опухолевых клетках, которые входят в так называемую группу DAMPs (danger-associated molecular patterns) [29, 30].

Примечательно, что повторное введение одного и того же экзогенного пирогена выявляет некоторую степень приобретённой толерантности к его действию, что нехарактерно для эндогенных пирогенов. Внутрицистернальное введение эндогенных пирогенов способно вызвать лихорадку наиболее быстро. В то же время экзогенные пирогены при прямом действии на нейроны гипоталамуса непилогенны [4, 21]. Структуры PAMPs и DAMPs, взаимодействуя с системой комплемента, TLR- и NLR-рецепторами макрофагов, активируют последние с последующим синтезом эндогенных пирогенов и простагландинов (PGE2) [29, 30].

Первым из эндогенных пирогенов, высвобождаемым активированными лейкоцитами, был описан в 1940-х гг. интерлейкин-1 (ИЛ-1). В последующем была доказана роль в развитии и регуляции лихорадки интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора не-

кроза опухолей ФНО- α , интерлейкина-8 (ИЛ-8), макрофаг-воспалительных белков-1 β (MIP-1 β), интерферона- γ (ИФН- γ) [23, 27, 31]. Противостоят эндогенным пирогенам эндогенные жаропонижающие вещества (антипиретики), к которым относят интерлейкин-10 (ИЛ-10), аргинин вазопресин (АВП), α -меланоцит-стимулирующий гормон (α -МСГ) и глюкокортикоиды [22, 32]. Важную роль в уменьшении синтеза ИЛ-1 β также играет его антогонист Ил-1RA.

Лихорадка является следствием каскада событий, опосредованных разнообразием химических и молекулярных взаимодействий биологически активных веществ между периферической иммунной системой и головным мозгом. Это многообразие взаимодействий представлено на схеме, предложенной L.R. Leon (2002) (рис. 2) [32].



Рис. 2. Схема развития лихорадки на инфекцию (L.R. Leon, 2002)

Анализируя результаты исследований на клонированных мышцах, у которых не продуцировались определенные цитокины, в зависимости от условий эксперимента L.R. Leon (2002) пришел к выводу, что при низких дозах ЛПС происходит индукция лихорадки напрямую через ИЛ-6, а при высоких — через выработку ИЛ-1. При этом при высоких дозах ЛПС ФНО выступает в роли антипиретика (рис. 3) [32]. В ответ на низкие дозы ЛПС также синтезируется антипиретик ИЛ-10. На рисунке 3 штрихпунктирной стрелкой отображено подавляющее (жаропонижающее) действие и ФНО- α на лихорадку.

Существует несколько путей инициации лихорадки (рис. 4).

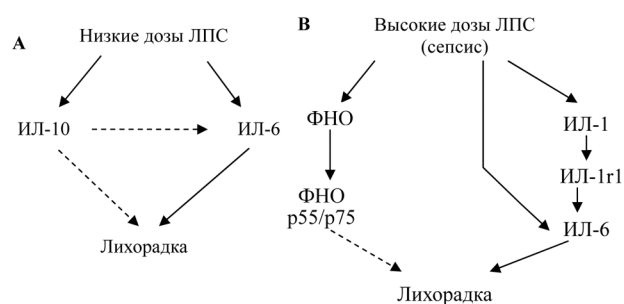


Рис. 3. Схема развития лихорадки при различных дозах ЛПС (L.R. Leon, 2002)

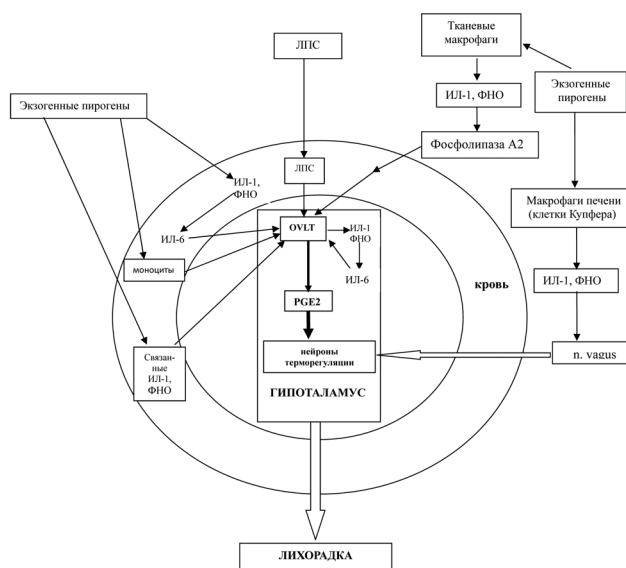


Рис. 4. Схема путей инициации лихорадки

1. Классический. При поступлении в кровь экзогенные пирогены стимулируют выработку лейкоцитами цитокинов ИЛ-1 и ФНО, которые индуцируют синтез ИЛ-6. Последний, достигнув эндотелия сосудистого органа пограничной пластинки ЦНС (один из так называемых циркумвентрикулярных органов — небольшой участок мозговой ткани, как бы вынесенный «за барьер») вызывает экспрессию индуцибельного фермента циклооксигеназы-2 (ЦОК-2) и активирует внутриклеточный фермент — фосфолипазу А₂ [33–35]. В результате образуется большое количество свободной арахидоновой кислоты, из которой при участии ЦОК-2 образуются простагландины, в частности, PGE2. Последний, преимущественно через подтип рецепторов EP3, связывается с нейронами и ингибирует фермент фосфодиэстеразу, разрушающую циклический 3', 5'-аденозинмонофосфат (цАМФ) [5, 36, 37]. цАМФ накапливается в нейронах гипоталамуса и изменяет содержание внутриклеточного кальция. Нейроны эталонного центра теряют кальций, отчего паттерн их импульсации меняется и они повышают установочную точку

температурного гомеостаза. Нормальная температура начинает восприниматься гипоталамусом как пониженная. Далее активируются симпатические центры, ограничивающие теплоотдачу и стимулирующие сократительный и несократительный термогенез. В итоге теплопродукция увеличивается, теплоотдача уменьшается и температура тела повышается [16, 23]. Из арахидоновой кислоты при участии монооксигеназы синтезируется цитохром P-450. При этом активация синтеза цитохрома P-450 приводит к снижению синтеза PGE₂, ИЛ-6 и снижению лихорадки [38].

2. При местном воздействии экзогенных пирогенов местная выработка макрофагами цитокинов (ИЛ-1, ФНО) инициирует секрецию фосфолипазы A₂, которая, достигнув эндотелия сосудистого органа пограничной пластинки ЦНС, участвует в образовании PGE₂, вызывая лихорадку.

3. При местном воздействии экзогенных пирогенов на макрофаги печени (клетки Купфера) последние секретируют ИЛ-1, который, в свою очередь, активирует капсаицин-чувствительные терминальные нервные волокна печени. Полученный сигнал через афферентные волокна блуждающего нерва передается норадренэргическим нейронам с выделением норепинефрина, который индуцирует синтез PGE₂ в **сосудистом органе пограничной пластинки**. PGE₂, воздействуя на нейроны центра терморегуляции, вызывает лихорадку [24, 39, 40].

4. Экзогенные пирогены также могут активировать моноциты крови, которые, достигнув сосудистого органа пограничной пластинки, секретируют цитокины, вызывая синтез PGE₂ и лихорадку [23].

5. Экзогенные пирогены (ЛПС) напрямую, достигнув эндотелия сосудистого органа пограничной пластинки через **TLR-рецепторы (TLR4)**, инициируют продукцию ИЛ-1 и ФНО с последующим выделением ИЛ-6 и синтезом PGE₂, вызывая лихорадку [23, 41].

6. Экзогенные пирогены активируют моноциты, наряду с секретируемыми цитокинами (ИЛ-1β, ФНО), образуются связанные формы цитокинов (ИЛ-1α, ФНО) с мембраной моноцитов (макрофагов), которые при разрушении клеток (травма, дистресс-синдром, тяжелые формы инфекционных заболеваний), достигая эндотелия сосудистого органа пограничной пластинки, индуцируют синтез PGE₂ и лихорадку [23, 42 – 45].

В некоторых экспериментальных моделях показана роль сигнальных молекул **NO** и **CO** в развитии лихорадки. Через ЛПС и провоспалительные цитокины активируются NO-синтаза и гемоксигеназа, синтезируются NO и CO, последние путем увеличения концентрации цГМФ активируют нейроны центра терморегуляции [46].

Следует отметить, что, наряду с циркулирующими цитокинами, лихорадка может быть вызвана и другими путями. Например, при тяжелых инфекциях с септическим шоком провоспалительные цитокины обнаруживались только на короткое время в сравнении с периодом продолжительности лихорадки [25]. У больных сепсисом лихорадка может обуславливать бета-хемокин макрофагальный воспалительный белок-1-альфа (MIP-1 alfa – macrophage inflammatory protein-1 alfa). Причина лихорадки в этом случае не связана с активностью циклооксигеназы и требует дальнейшего изучения. Этот эндопироген также обладает способностью связываться с гепарином, что в сочетании с другими медиаторами воспаления может привести к нарушению системы гемостаза и развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания [10].

Ключевая роль в развитии лихорадки отводится интерлейкину-1 (ИЛ-1). ИЛ-1 является провоспалительным цитокином, стимулирующим локальный и системный иммунный ответ. ИЛ-1 система состоит из мембранного ИЛ-1α, растворимого ИЛ-1β, выделяемого при созревании, и трех изоформ: ИЛ 1Ra (рецепторный антагонист ИЛ-1 существует в виде секретируемой и трех внутриклеточных изоформ), внутриклеточные рецепторы двух типов ИЛ 1RI и ИЛ 1RII. ИЛ-1α в норме редко определяется в крови и других человеческих жидкостях [47 – 49]. Повышение его концентрации происходит при тяжелых заболеваниях, например, он может высвобождаться из гибнущих клеток. ИЛ-1β образуется из биологически неактивного про-ИЛ-1β с участием каспазы 1, активация которой регулируется мультимерным цитозольным белковым комплексом, называемым «инфламмосом» [29, 40, 50].

В 2002 г. F. Martinon et al. описали молекулярную платформу, необходимую для олигомеризации и активации провоспалительных протеаз (каспаз), которую называли инфламмосомой. Инфламмосомы сосредоточены в эндоплазматическом ретикулуме. На сегодняшний день описана структура NLRP1, NLRP3, IPAF и AIM2 инфламмосом. Это сложные мультимерные структуры, состоящие из каспазы 1, адаптерного белка PYCARD (PYRIN-caspase recruitment domain, также известный как Apoptosis-associated Speck-like protein containing CARD, ASC) и сенсорного белка, принадлежащего к семейству NOD-подобных рецепторов (NOD-like receptor, NLR) [30, 50]. J. Tschopp et al., описавшие в 2002 г. инфламмосому NLRP3, раскрыли ее роль в формировании врожденного и приобретенного иммунитета, развитии метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа [50]. В настоящее время широко изучается активация инфламмосом вирусами, бактериями и грибами. Инфламмосоме

NLRP3 придают огромное значение в развитии подагры, болезни Крона, семейной средиземноморской лихорадке и ряда других наследственных и аутоиммунных заболеваний. Итогом активации инфламмосомы является образование и высвобождение ИЛ-1 β и ИЛ-18 (рис. 5) [29].

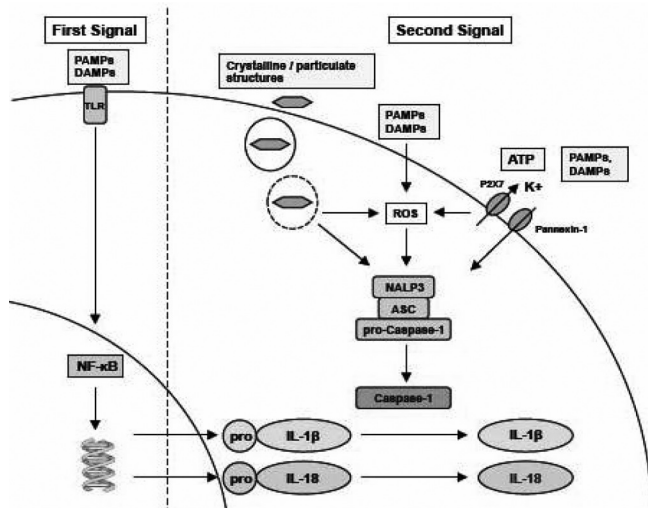


Рис. 5. Первый и второй сигналы активации инфламмосомы (по D. Lissner и B. Sigmund, 2011)

Для высвобождения ИЛ-1 β из макрофагов необходимы два сигнала. Во-первых, активация TLR, приводящая к транскрипции и трансляции про-ИЛ-1 β . Во-вторых, NLR-индуцированный процессинг и высвобождение ИЛ-1 β через каспаз-1-зависимый механизм (активация инфламмосомы). С одной стороны, структурами PAMPs (ЛПС, токсины, флагелины и др.), DAMPs (эндогенные молекулы) стимулируются TLR4- или TLR2-рецепторы макрофагов, присоединяются внутриклеточный белок адаптер MYD 88 (myeloid differentiation primary response gene 88), ИЛ 1R-ассоциированная киназа (IL 1R associated kinase, IRAK), ФНО рецептор-ассоциированный фактор 6 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF 6), что приводит к активации NF- κ B (нуклеарный фактор), вызывающего экспрессию генов, ответственных за синтез про-ИЛ-1 β . С другой стороны, структуры PAMPs, DAMPs, кристаллические частицы, АТФ через P2X7 рецепторы, pannexin-1 каналы, путем образования внутриклеточных лизосом, посредством NLR рецепторов активируют инфламмосому и каспаз-1-зависимый механизм расщепления про-ИЛ-1 β с образованием ИЛ-1 β (см. рис. 5) [19, 29, 50]. Связывание одной молекулы ЛПС из грам-отрицательных бактерий может привести к синтезу приблизительно 10 000 молекул ИЛ-1 β , выделяемых макрофагами после активации TLR4. Синтезированный ИЛ-1 β биологически активен и является одним из основных эндогенных пирогенов. Следует отметить, что ИЛ-1 α ,

ИЛ-1 β вырабатываются не только фагоцитами, как считали раньше, но и эндотелиальными клетками, В-лимфоцитами, НК-лимфоцитами, фибробластами, гладкомышечными клетками, кератиноцитами и клетками глии [48].

В последние годы активно изучается роль многих бактерий и вирусов в активации инфламмосом, что должно позволить найти новые точки приложения в раскрытии патогенеза многих инфекционных заболеваний.

Таким образом, провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , ИФН), наряду с другими многочисленными функциями, играют важную роль в развитии лихорадки. Изучение механизмов их секреции позволяет по-новому оценить роль антицитокиновой терапии, особенно при ряде аутовоспалительных заболеваний. Однако лихорадка может возникнуть и без участия циркулирующих цитокинов путем опосредованного (через блуждающий нерв) или прямого влияния ЛПС на центр терморегуляции, а также воздействия мембраносвязанных цитокинов (например, при сепсисе) на этот центр. Удельный вес альтернативных путей в развитии лихорадки требует дальнейшего изучения.

Яркий пример практического воплощения знаний иммунологии — это назначение при лихорадке ингибиторов ЦОК — нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Кроме НПВС, существуют и другие антипиретики. Одним из мощных антипиретиков являются глюкокортикоиды, ингибирующие синтез ИЛ-6 и ФНО- α . Кроме того, существуют препараты антицитокиновой терапии: анакинр (рекомбинантная, негликозилированная форма человеческого рецепторного антагониста ИЛ 1Ra), рилонацепт (димерный гибридный белок, состоящий из лиганд-связывающих доменов внеклеточной части рецепторов ИЛ 1RI и ИЛ 1RAcP, связанных с Fc-частью человеческого IgG1), канакинумаб (моноклональные антитела к ИЛ-1 β длительного действия), инфликсимаб (химерные моноклональные антитела к ФНО- α), цертолизумаб пэгол (Fab'-фрагмент молекулы IgG антител к ФНО- α , соединенный с полиэтиленгликолем (ПЭГ)) и др. Вышеуказанные препараты применяются для лечения аутовоспалительных заболеваний, например, семейной средиземноморской лихорадки, периодического синдрома, ассоциированного с рецептором 1 ФНО, гипер-IgD-синдром и др.

Понимание физиологических и иммунологических процессов терморегуляции, как подводная часть айсберга, неразрывно связано с ее надводной частью — клинической картиной заболевания.

Клиническое значение лихорадки

В давние времена каждая из лихорадок имела свое собственное название, связанное с теми муками, которые она доставляла человеку [51]:

1. Трясица (от глагола «трясти») — производящая тряску в организме.

2. Огня (огненная) — производящая внутренний жар («кого человека поймаю, тот разгорится, аки пламень в печи»).

3. Ледея (озноба, знобоя, знобуха) — злобящая род людской, словно лед, и не позволяющая согреться даже у печи.

4. Гнетя — гнетет человека, вызывает у него рвоту, потерю аппетита.

5. Грудница — ущемляет грудь, вызывает хрипоту и харканье.

6. Глухья — ломит голову, закладывает уши.

7. Ломья (костоломка) — ломает кости и спину, «аки цвет в поле».

8. Пухня — пускает по телу опухоль.

9. Желтя — пускает по телу желтизну, «аки цвет в поле».

10. Коркуша (коркея) — корчит ручные и ножные жилы.

11. Глядея — не дает спать человеку, призывает к нему бесов во сне и сводит его с ума.

12. Невья (мертвящая) — проклятый удел старшей из сестер-лихорадок, приводящей к смерти человека.

Вплоть до середины XIX в. многие инфекционные болезни носили название «лихорадок» и «горячек». Под термином «лихорадка» понимали не повышение температуры тела, а чувство жара у больного с предшествующим ему ознобом. Во второй половине XIX в. в трудах отечественных и зарубежных врачей придавалось огромное значение измерению температуры тела больного. основоположник клинической термометрии немецкий врач С. Wunderlich в результате кропотливой работы по измерению температуры тела человека в 1868 г. опубликовал свой научный труд «Das Verhalten der Eigenwärme in Krankheiten» [22]. В этот же период в своей работе «Графическое выражение температурных величин при острых лихорадочных болезнях» отечественный клиницист профессор Ф.И. Пастернацкий отразил свои клинические наблюдения по измерению температуры тела у инфекционных больных [52]. С. Wunderlich в результате более одного миллиона измерений температуры тела у около 25 тыс. пациентов полагал, что при комфортных условиях нормальная для человека температура тела подмышечной области в среднем составляет 37°С (98,6° F) и колеблется в диапазоне 36,2°С (97,2° F) — 37,5°С (99,5° F) [35]. Он показал, что температура тела зависит от возраста, пола, состояния, деятельности пациента и времени суток. На современном этапе с внедрением более точных методов измерения температуры тела, наряду с результатами, полученными С. Wunderlich, было установлено, что

она имеет неравные значения в различных точках измерения (полость рта, наружный слуховой проход, подмышечная впадина, прямая кишка и др.). Для мужчин среднее значение и диапазон оральной температуры составляет 36,7°С (35,7–37,7°С), ректальной — 37,0°С (36,7–37,5°С), тимпанической — 36,5°С (35,5–37,5°С). Для женщин среднее значение и диапазон оральной температуры равны 36,2°С (33,2–38,1°С), ректальной — 37,0°С (36,8–37,1°С), тимпанической — 37,0°С (36,8–37,1°С). Среднее значение и диапазон аксиллярной температуры един для мужчин и женщин и составил 36,3°С (35,5–37,0°С). За рубежом «золотым стандартом» является измерение ректальной температуры как наиболее стабильной и надежной [53]. В нашей стране на практике, как правило, измеряют подмышечную температуру.

Следует отметить, что температура тела имеет суточный (циркадный) ритм. Так, наиболее низкий ее уровень определяется между 3 и 6 часами утра, а более высокий (акрофаза) между 16:00 и 21:00 часами [53]. Характерно, что суточный ритм сохраняется при лихорадке, но исчезает при перегреваниях [5, 22].

Наиболее детально лихорадка изучена при инфекционном процессе. В своем развитии лихорадка проходит три стадии [5, 7]: стадия повышения температуры (stadium incrementum); стадия «стояния» температуры на более высоком, чем в норме, уровне (stadium fastigium); стадия снижения температуры (stadium decrementum).

По длительности течения лихорадка может быть острой (до двух недель), подострой (до 6 недель) и хронической (свыше 6 недель).

Для практикующего врача клиническая интерпретация лихорадки имеет важное диагностическое значение. Прежде всего оценивают начало, выраженность, длительность лихорадки, тип температурной кривой, сроки появления и характер органических поражений, влияние лекарственных средств на лихорадку.

Начало лихорадки может быть различным. При остром начале лихорадки больные четко помнят день и даже час ее начала. Например, остро повышается температура тела при менингококковой инфекции, гриппе, малярии, лептоспирозе, орнитозе и др. При постепенном развитии лихорадки температура повышается в течение нескольких дней, например, при брюшном тифе, паратифах А и В.

По степени выраженности повышения температуры тела выделяют *субфебрильную* (не выше 37,9°С), *умеренную* (38,0–39,0°С), *высокую* (39,1–41,0°С) и *гипертермическую лихорадку* (более 41,0°С). Повышение температуры тела свыше 42°С может привести к летальному исходу. Как исключение описаны подъемы температуры до 44–45°С

(при столбняке) с последующим выздоровлением. Выраженность (высота) лихорадки имеет определённое диагностическое значение. Так, например, некоторые инфекционные болезни вообще протекают при нормальной температуре тела (холера, кожный лейшманиоз, лямблиоз, шистосомоз и др.). Для других характерен субфебрилитет (токсоплазмоз, ботулизм, парагрипп, риновирусная инфекция, краснуха и др.). Умеренная лихорадка присуща большинству инфекций (ангина, грипп, корь, рожа, сальмонеллёз, шигеллёз, эшерихиоз, тифы и др.). С высокой температурой тела протекают геморрагические лихорадки, жёлтая лихорадка, менингококковая инфекция, сепсис, сепсис, а также лёгочные формы чумы, туляремии, сибирской язвы и др. [2, 54, 55].

Не менее важное значение, чем её высота, для дифференциальной диагностики имеет длительность лихорадки. При многих острых инфекционных болезнях лихорадка длится не более 5 сут (грипп и другие острые респираторные заболевания, ангина, дизентерия, дифтерия, коклюш, скарлатина, ветряная оспа, краснуха, сальмонеллёз и др.). Более длительная лихорадка (6–10 сут) свойственна пневмонии, инфекционному эндокардиту, лептоспирозу, псевдотуберкулёзу и кишечному иерсиниозу, инфекционному мононуклеозу, геморрагической лихорадке с почечным синдромом, трихинеллёзу и др. Реже встречаются инфекционные болезни с длительностью лихорадки до 20 сут – это возвратный, сыпной и брюшной тифы, паратифы А и В, бруцеллёз, орнитоз, малярия и др. Из неинфекционных заболеваний следует упомянуть ревматическую лихорадку. Наконец, очень мало инфекций с лихорадкой, продолжающейся более 20 сут (сепсис, СПИД и др.). Зато в этой группе широко представлены самые различные неинфекционные болезни: дерматомиозит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, узелковый периартериит, хронические гепатиты, панкреатиты и холециститы, туберкулёз, бронхоэктатическая болезнь, саркоидоз, опухоль, лейкозы и др. [54–56].

В клинической практике для многих инфекционных заболеваний характерны специфические особенности температурной кривой. Различают следующие типы лихорадки и температурных кривых при них: постоянная лихорадка (**febris continua**); послабляющая лихорадка (**febris remittens**); перемежающаяся лихорадка (**febris intermittens**); возвратная лихорадка (**febris recurrens**); волнообразная, или ундулирующая лихорадка (**febris undulans**); истощающая (изнуряющая) лихорадка (**febris hectica**); **неправильная (атипичная) лихорадка (febris irregularis seu atipica)**. Помимо приведенных классических типов температурных кривых, профессор ВМА им. С.М. Кирова А.П. Казанцев

(1991) предложил выделять ещё два: острую волнообразную и рецидивирующую лихорадку [54, 55, 57].

Тип температурной кривой зависит от степени суточного колебания температуры тела (постоянная, послабляющая, перемежающаяся лихорадка), от чередования высоколихорадящих периодов с безлихорадочными (возвратная лихорадка), наличия циклических волн лихорадки (волнообразная лихорадка), длительного повышения больших суточных размахов температуры (истощающая лихорадка), нарушения суточного ритма повышения и спада температуры (неправильная лихорадка). Качественные и количественные характеристики типов температурных кривых хорошо изложены в учебниках и монографиях по инфекционным болезням [2, 5, 54]. Следует отметить, что тип температурной кривой играет существенную роль в постановке правильного диагноза. Например, для малярии характерна перемежающаяся лихорадка, для сепсиса и генерализованных инфекций – истощающая (изнуряющая) лихорадка, при брюшном тифе, паратифах – постоянная [54, 55, 58].

Важное диагностическое значение имеют сроки появления и характер развивающихся органных поражений. При некоторых болезнях интервал между началом лихорадки и появлением органных поражений составляет менее 24 ч (менингококковая инфекция, скарлатина, краснуха). При других заболеваниях этот период длится от 1 до 3 сут (ветряная оспа, корь) и, наконец, при ряде инфекций он превышает 3 сут (брюшной тиф, вирусный гепатит). Наиболее частыми органными поражениями являются экзантема (корь, краснуха, скарлатина), диарея (шигеллёз, сальмонеллёз), тонзиллит (ангина, дифтерия, мононуклеоз), воспаление слизистых оболочек (грипп, ОРЗ), лимфаденопатия (токсоплазмоз, СПИД, болезнь кошачьей царапины), увеличение печени и селезёнки (вирусный гепатит, брюшной тиф) и поражение ЦНС (менингиты и энцефалиты) [54, 55, 58].

Оценка влияния на лихорадку лекарственных препаратов – один из важнейших диагностических приёмов. Так, при некоторых болезнях температура тела нормализуется быстро, уже в течение 24–48 ч после назначения этиотропного препарата. Такое действие оказывают тетрациклины при сыпном тифе, хлорохин при малярии (за исключением лекарственноустойчивых форм) и пенициллин при стрептококковых болезнях (ангина, рожа, скарлатина). Отсутствие такой динамики позволяет исключить эти болезни. Кроме того, для вирусных болезней характерна неэффективность антибиотикотерапии (диагностика *ex juvantibus*). Известна так называемая амидопириновая проба (или назначение анальгина), когда приём указанных препаратов приводит к кратковременному

снижению температуры тела у инфекционных больных (или при наличии какого-либо воспаления) и не оказывает никакого влияния на температуру тела при ряде неинфекционных болезней (тиреотоксикоз, коллагенозы) и др. [55].

Одной из особенностей лихорадки при инфекционных заболеваниях является разобщение механизмов, координирующих теплопродукцию и теплоотдачу, вследствие чего даже при относительно небольшом приросте теплопроизводства наблюдается перегрев организма больного. При этом эффективными против перегрева организма в ряде случаев могут быть физические методы охлаждения (применение пузыря со льдом и др.).

В то же время следует отметить, что температурный фактор, в свою очередь, и сам играет важную роль в течении ряда заболеваний. Так, еще в 1876 г. одесский врач-психиатр А.С. Розенблюм заметил, что состояние больных сифилисом улучшалось, когда они заболели возвратным тифом [59]. Австрийский врач-психиатр Юлиус Вагнер-Яурегт в 1887 г. для лечения спинной сухотки заражал больных малярией и достигал хороших результатов, за что впоследствии получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине «за открытие терапевтического эффекта заражения малярией при лечении прогрессивного паралича» [60]. Американский хирург W. Coley наблюдал регресс некоторых опухолей головы и шеи при лихорадке, связанной с рожей. Так, в 1893 г. в Нью-Йорке он впервые продемонстрировал эффект «коктейля Coley» (смесь энзимов гемолитического стрептококка стрептокиназы и стрептодорназы), который при парентеральном введении вызывал лихорадку и обратное развитие опухолей у некоторых больных [10]. Лечебное действие лихорадки лежит в основе применения высокоочищенных препаратов пирогенов (пирогенал и др.) и интерлейкина-1. Преимущество последнего по сравнению с пирогенами микробного происхождения состоит в том, что, способствуя развитию лихорадки, он не оказывает токсического действия [61].

Таким образом, приведенные в статье физиологические и иммунологические механизмы развития лихорадки неразрывно связаны с ее клиническими проявлениями. Понимание процессов развития лихорадки позволяет практическому врачу, с одной стороны, предположить более правильный диагноз, с другой — своевременно назначить комплексную патогенетическую терапию. Инфекционная болезнь может иметь несколько вариантов температурной кривой, однако среди них есть наиболее типичные, а иногда почти патогномичные (малярия) для той или иной нозологической формы температурные реакции. Поэтому практикующий врач должен правильно дать описание лихорадки инфекционного больного, что позволит

своевременно предположить наиболее верный диагноз и назначить правильное лечение.

Литература

1. Финогеев, Ю.П. Инфекционные болезни, лечение без химии / Ю.П. Финогеев [и др.]. — СПб.: Диля, 2009. — С. 4.
2. Лобзин, Ю.В. Учение об инфекционных болезнях / под ред. чл.-корр. РАМН проф. Ю.В. Лобзина // Инфекционные болезни : учебник для мед. вузов. — СПб.: СпецЛит, 2001. — С. 10–13.
3. Боткин, С.П. Разбор открытых исследований фактов / С.П. Боткин // Курс клиники внутренних болезней и клинические лекции. — М.: МЕДГИЗ, 1950. — Т. 1. Выпуск II. — С. 142–196.
4. Весёлкин, П.Н. Лихорадка (очерки по общей патологии терморегуляции и лихорадочной реакции) / П.Н. Весёлкин. — М.: Госиздат, 1963. — 376 с.
5. Марьянович, А.Т. Врачу о лихорадке / А.Т. Марьянович, В.Н. Цыган, Ю.В. Лобзин. — СПб.: ВМедА, 1999. — 120 с.
6. Павлов, И.П. Нервные теплотные центры и их участие в лихорадке / И.П. Павлов // Полное собрание сочинений. — М. — Л.: Издательство Акад. Наук СССР, 1951. — Т.1. — С. 494–524.
7. Ерзикина, Г.А. Лихорадка / Г.А. Ерзикина, А.Д. Адо, Л.М. Ишимова // Патологическая физиология. — М.: Медицина, 1980. — Раздел IX, гл. 2–3. — С. 182–193.
8. Жданов, К.В. Первая в России кафедра инфекционных болезней: от истоков к современности (к 115-летию кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова) / К.В. Жданов [и др.] // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 4. — С. 5–17.
9. Покровский, В.И. Лихорадка геморагическая / В.И. Покровский // Энциклопедический словарь медицинских терминов. — Изд. 2-е. — М.: Медицина, 2001. — С. 441.
10. Шанин, В.Ю. Лихорадка и реакция острой фазы / В.Ю. Шанин // Патофизиология. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. — Гл. 7. — С. 116–123.
11. Агаджанян, Н.А. Терморегуляция / Н.А. Агаджанян [и др.] // Физиология человека. — М.: Медицинская книга, 2009. — Гл. 22. — С. 302–316.
12. Lecroart, J.L. Thermoregulation / J.L. Lecroart, G. Deklunder. — Lille, 2001. — 96 p.
13. Van Someren, E.J.W. Circadian and age-related modulation of thermoreception and temperature regulation: mechanisms and functional implications / E.J.W. Van Someren [et al.] // Ageing Research Rev. — 2002. — V. 1. — P. 721–778.
14. Fajardo, O. TRPA1 Channels Mediate Cold Temperature Sensing in Mammalian Vagal Sensory Neurons: Pharmacological and Genetic Evidence / O. Fajardo [et al.] // J. Neurosci. — 2008. — V. 28, № 31. — P. 7863–7875.
15. Venkatachalam, K. TRP Channels / K. Venkatachalam, C. Montell // Ann. Rev. of Biochem. — 2007. — V. 76. — P. 387–417.
16. Брюк, К. Тепловой баланс и регуляция температуры тела / К. Брюк; под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса // Физиология человека. — 3-е изд. — М.: Мир, 2007. — Т. 3, ч. VII, гл. 25. — С. 665–687.
17. Nakamura, K. Central circuitries for body temperature regulation and fever / K. Nakamura // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 2011. — V. 301. — P. R1207–R1228.
18. Mosser, D.M. Exploring the full spectrum of macrophage activation / D.M. Mosser, J.P. Edwards // Nat. Rev. Immunol. — 2008. — V. 8, № 12. — P. 958–969.

19. Мещерякова, Е.А. Сигнальные клеточные пути и белковые взаимодействия, индуцированные мурамоилпептидами / Е.А. Мещерякова, Т.М. Андропова, В.Т. Иванов // Биорганическая химия. — 2010. — Т. 36, № 5. — С. 581–595.
20. Wewers, M.D. P2X7 receptor and macrophage function / M.D. Wewers, A. Sarkar // *Purinergic Signal.* — 2009. — V. 5, № 2. — P. 189–195.
21. Dinarello, C.A. Infection, fever, and exogenous and endogenous pyrogens: some concepts have changed / C.A. Dinarello // *J. Endotoxin Res.* — 2004. — № 10. — P. 201–222.
22. Mackowiak, P.A. Temperature regulation and the pathogenesis of fever / P.A. Mackowiak ; ed. by L. Gerald [et al.] // *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases.* — 2010. — V. 1, Part II. — P. 765–778.
23. Netea, M. G. Circulating Cytokines as Mediators of Fever / M.G. Netea, B.J. Kullberg, J.W.M. Van der Meer // *Clin. Infect. Dis.* — 2000. — V. 31, Suppl. 5. — P. S178–S184.
24. Oka, T. Mechanisms and Mediators of Psychological Stress-Induced Rise in Core Temperature / T. Oka [et al.] // *Psychosomatic Medicine.* — 2001. — V. 63 — P. 476–486.
25. Van Deuren, M. Differential expression of proinflammatory cytokines and their inhibitors during the course of meningococcal infections / M. Van Deuren [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 1994. — V. 169. — P. 157–161.
26. Johannsen, L. Macrophages produce somnogenic and pyrogenic muramyl peptides during the digestion of staphylococci / L. Johannsen [et al.] // *Am. J. Physiol.* — 1991. — V. 260. — P. R126–R133.
27. Tavares, E. Circulating inflammatory mediators during start of fever in differential diagnosis of gram-negative and gram-positive infections in leukopenic rats / E. Tavares [et al.] // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* — 2005. — № 12. — P. 1085–1093.
28. Покровский, В.И. Грамположительные кокки. Золотистый стафилококк (*S.aureus*) / В.И. Покровский // *Медицинская микробиология: учебное пособие.* — 4-е изд., стереот. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — С. 283–285.
29. Lissner, D. The Multifaceted Role of the Inflammasome in Inflammatory Bowel Diseases / D. Lissner, B. Siegmund // *The Scientific World JOURNAL.* — 2011. — V. 11. — P. 1536–1547.
30. Schroder, K. The Inflammasomes / K. Schroder, J. Tschoop // *Cell.* — 2010. — V. 0. — P. 821–832.
31. De Kleijn, E.M.H.A. Circulating and ex-vivo production of pyrogenic cytokines and interleukin-1 receptor antagonist in 123 patients with fever of unknown origin (FUO) / E.M.H.A. De Kleijn [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 1997. — V. 175. — P. 191–195.
32. Leon, L.R. Invited Review: Cytokine regulation of fever: studies using gene knockout mice / L.R. Leon // *J. Appl. Physiol.* — 2002. — V. 2. — P. 2648–2655.
33. Chai, Z. Interleukin (IL)–6 gene expression in the central nervous system is necessary for fever response to lipopolysaccharide or IL-1b: a study on IL-6–deficient mice / Z. Chai [et al.] // *J. Exp. Med.* — 1996. — V. 183. — P. 311–316.
34. Dalal, S. Pathophysiology and Management of Fever / S. Dalal, D. S. Zhukovsky // *J. Support Oncol.* — 2006. — № 4. — P. 9–16.
35. Zetterstrom, M. Delineation of the proinflammatory cytokine cascade in fever induction / M. Zetterstrom [et al.] // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 1998. — V. 856. — P. 48–52.
36. Li, S. Cyclooxygenase-2 mediates the febrile response of mice to interleukin-1 beta / S. Li [et al.] // *Brain Res.* — 2001. — V. 10. — P. 163–173.
37. Tavares, E. Endotoxin fever in granulocytopenic rats: evidence that brain cyclooxygenase-2 is more important than circulating prostaglandin E2 / E. Tavares [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* — 2006. — V. 80. — P. 1375–1387.
38. Kozak, W. Role of cytochrome P-450 in endogenous antipyresis / W. Kozak [et al.] // *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol. L.* — 2000. — V. 279. — P. R455–R460.
39. Romanovsky, A.A. The vagus nerve in the thermoregulatory response to systemic inflammation / A. A. Romanovsky [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 1997. — V. 273. — P. R407–R413.
40. Roth, J. Fever induction pathways: evidence from responses to systemic or local cytokine formation / J. Roth, G.E.P. de Souza // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 2001. — V. 34, № 3. — P. 301–314.
41. Dinarello, C.A. Fever and Hyperthermia / C.A. Dinarello, J. A. Gelfand ; ed. by E. Braunwald [et al.] // *Harrison's Principles of Internal Medicine.* — New York.: McGraw-Hill, 2001. — P. 91–94.
42. Dinarello, C.A. Biologic basis for interleukin-1 in disease / C.A. Dinarello // *Blood.* — 1996. — V. 87. — P. 2095–3147.
43. Grell, M. The transmembrane form of tumor necrosis factor is the prime activating factor of the 80 kDa tumor necrosis factor receptor / M.Grell [et al.] // *Cell.* — 1995. — V. 83. — P. 793–802.
44. Lucas, R. TNF receptors in the microvascular pathology of acute respiratory distress syndrome and cerebral malaria / R. Lucas [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* — 1997. — V. 61. — P. 551–558.
45. Munoz, C. Dysregulation of in vitro cytokine by monocytes during sepsis / C. Munoz [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 1991. — V. 88. — P. 1747–1754.
46. Scholz, H. Fever / H. Scholz // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2003. — V. 284. — P. R913–R915.
47. Ильина, А.Е. Интрелейкин 1 как медиатор воспаления и терапевтическая мишень / А.Е. Ильина [и др.] // *Научно-практическая ревматология.* — 2011. — № 3. — С. 62–71.
48. Bartfai, T. Fever / T. Bartfai, B. Conti // *J. The Scientific World.* — 2010. — V. 10. — P. 490–503.
49. Conti, B. Cytokines and fever. *Front / B. Conti [et al.] // Biosci.* — 2004. — № 9. — P. 1433–1449.
50. Dagenais, M. The inflammasome: in memory of Dr. Jurg Tschoop / M. Dagenais, A. Skeldon, M. Saleh // *Cell Death and Differentiation.* — 2012. — V. 19. P. 5–12.
51. Литвинов, А.В. Лихорадки / А.В. Литвинов, И.А. Литвинова // *Медицина в литературно-художественном пространстве.* — 2-е изд. — М.: МЕД пресс-информ, 2012. — С. 91–96.
52. Жданов, К.В. Развитие учения об инфекционных болезнях в академии в XIX столетии / Под ред. проф. К.В. Жданова и акад. РАМН проф. Ю.В. Лобзина // *Первая в России кафедра инфекционных болезней (к 115-летию кафедры)* / — СПб.: ВМедА, 2011. — С. 5–16.
53. Greg Kelly, N.D. Body Temperature Variability (Part 1): A Review of the History of Body Temperature and its Variability Due to Site Selection, Biological Rhythms, Fitness, and Aging / N.D. Greg Kelly // *Alternative Medicine Review.* — 2006. — V. 11, № 4. — P. 278–293.
54. Казанцев, А. П. Дифференциальная диагностика лихорадок / А. П. Казанцев [и др.] // *Дифференциальная диагностика инфекционных болезней.* — М.: Медицинское информационное агентство, 1999. — Гл. 1. — С. 7–45.
55. Лобзин, Ю.В. Маски инфекционных болезней / Ю.В. Лобзин [и др.]. — СПб.: Фолиант, 2003. — 200 с.
56. Жданов, К.В. Острый инфекционный эндокардит в практике врача-инфекциониста / К.В.Жданов [и др.] // *Журнал инфектологии.* — 2009. — Т. 1, № 1. — С. 73–75.
57. Лобзин, Ю.В. Лихорадка / Ю.В. Лобзина // *Инфекционные болезни от А до Я. Терминологический словарь.* — СПб.: Диалог Паблишинг, 2012. — С. 223–230.

58. Лобзин, Ю.В. Дифференциальный диагноз при лихорадке / Ю.В. Лобзин // Науч.-практ. конф. «Антибактериальные препараты в практике интенсивной терапии». — СПб., 3 марта 2000. — С. 20–30.

59. Дьяченко, Л.И. К истории развития психиатрической науки в Украине / Л.И. Дьяченко; под общ. ред. И.И. Кутько, П.Т. Петрюка // История украинской психиатрии : сборник научных работ Украинского НИИ клинической и экс-

периментальной неврологии и психиатрии и Харьковской городской клинической психиатрической больницы № 15 (Сабуровой дачи). — Харьков, 1994. — Т. 1. — С. 45–48.

60. Magda Whitrow. Wagner-Jauregg and fever therapy // Magda Whitrow // Medical History. — 1990. — V. 34. — P. 294–310.

61. Хаитов, Р.М. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. — 2003. — № 4. — С. 196–203.

Авторский коллектив:

Жданов Константин Валерьевич — начальник кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: zhdanovkv@rambler.ru

Яременко Михаил Васильевич — доцент кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)292-34-33, e-mail: ymv.home@mail.ru

Финогеев Юрий Петрович — ассистент кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)292-34-33

Захаренко Сергей Михайлович — заместитель начальника кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н., доцент; тел.: 8(812)292-34-33, e-mail: zsm@mail.ru