

**Ответ острой фазы.
Лихорадка**

План лекции

1. **Определение понятия ответ острой фазы**
2. **Цель перестройки организма при ответе острой фазы**
3. **Механизм развития ответа острой фазы**
4. **Лихорадка, определение**
5. **Этиология и механизм развития лихорадки**
6. **Стадии лихорадки**
7. **Типы температурных кривых**
8. **Изменения в органах и системах при лихорадке**
9. **Значение лихорадки для организма**
10. **Гипертермия, определение понятия, механизм развития**
11. **Принципы терапии при лихорадке и гипертермии**

- При развитии воспаления клетки иммунной системы макрофаги, эндотелиальные клетки сосудов вырабатывают пептидные медиаторы – ЦИТОКИНЫ, с помощью которых *сигнализируют* остальным соматическим клеткам (нервной системы, соединительной ткани, печени и другим) о повреждении и агрессии.

Любое вторжение в организм чужеродного аггросора и любое повреждение вызывает

- быструю координированную перестройку обмена веществ
- нейроэндокринной регуляции
- и функций различных органов и систем.

Цель перестройки при ответе острой фазы (ОФФ)

- интенсифицировать использование энергии**
- сдерживать масштабы альтерации**
- создать неблагоприятные условия для размножения патогенов**
- потенцировать действие стрессовых и иммунных стереотипов защиты**

- Комплекс изменений в организме , управляемых ЦИТОКИНАМИ, известен как ответ острой фазы или преиммунный ответ.

- Продромальный симптомокомплекс трактуется как результат
 - активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (*стресс*)
 - последствий системного эффекта цитокинов, выделяемых в значительных количествах при фагоцитозе и воспалении (*ответ острой фазы*)

- Для продромального симптомокомплекса(общее недомогание) характерно:

- Слабость
- Разбитость
- Головная боль
- Неопределенная боль в мышцах, суставах
- Сонливость
- Раздражительность
- вялость
- нарушение аппетита
- иногда тошнота
- тревога
- депрессия

Лабораторные симптомы:

- повышение СОЭ
- Лейкоцитоз
- Понижение альбулино-глобулинового коэффициента
- Повышение температуры
- Появление С-реактивного белка и др.

3 а каждым из этих симптомов стоит действие конкретного биорегулятора.

Основные белки ответа острой фазы

- опосредованные простагландинами: резкое повышение в печени, эндотелиоцитах и макрофагах синтеза

фибриногена,

С-реактивного белка,

амилоида А и Р,

гаптоглобина,

цирулоплазмина,

антигемофильного глобулина А, VII, IX факторов коагуляции,

антитромбина III,

плазминогена,

α_2 -макроглобулина,

α_2 -макрофетопротеина,

компонентов комплемента,

α_1 – кислого гликопротеина,

ингибиторов протеаз,

транскобаламина -2,

ферритина

- из нейтрофилов поступает лактоферин.

Эффекты действия белков ответа острой фазы

- 1. Антиоксидантное** (цирулоплазмин, амилоид, гаптоглобин, С-реактивный белок, транскобаламин и α_2 -макроглобулин)
- 2. Антимикробное** (С-реактивный белок, лактоферин, факторы комплемента)
- 3. Регулирующее гемостаз** (факторы коагуляции и антикоагулянты)

Основные механизмы развития ответа острой фазы

- Повышение протеолитической активности плазмы (протеолитический взрыв)**
- Активация миелопоэза, лейкоцитоз со сдвигом влево**
- Усиление лимфопоэза (активация Т-хелперов)**
- Активация макрофагов (продукция ряда новых цитокинов, хемотаксис лейкоцитов к очагам продукции цитокинов)**
- Стимуляция продукции АКТГ и вазопрессина (депрессия, тревога)**
- Понижение возбудимости центра аппетита (анорексия)**

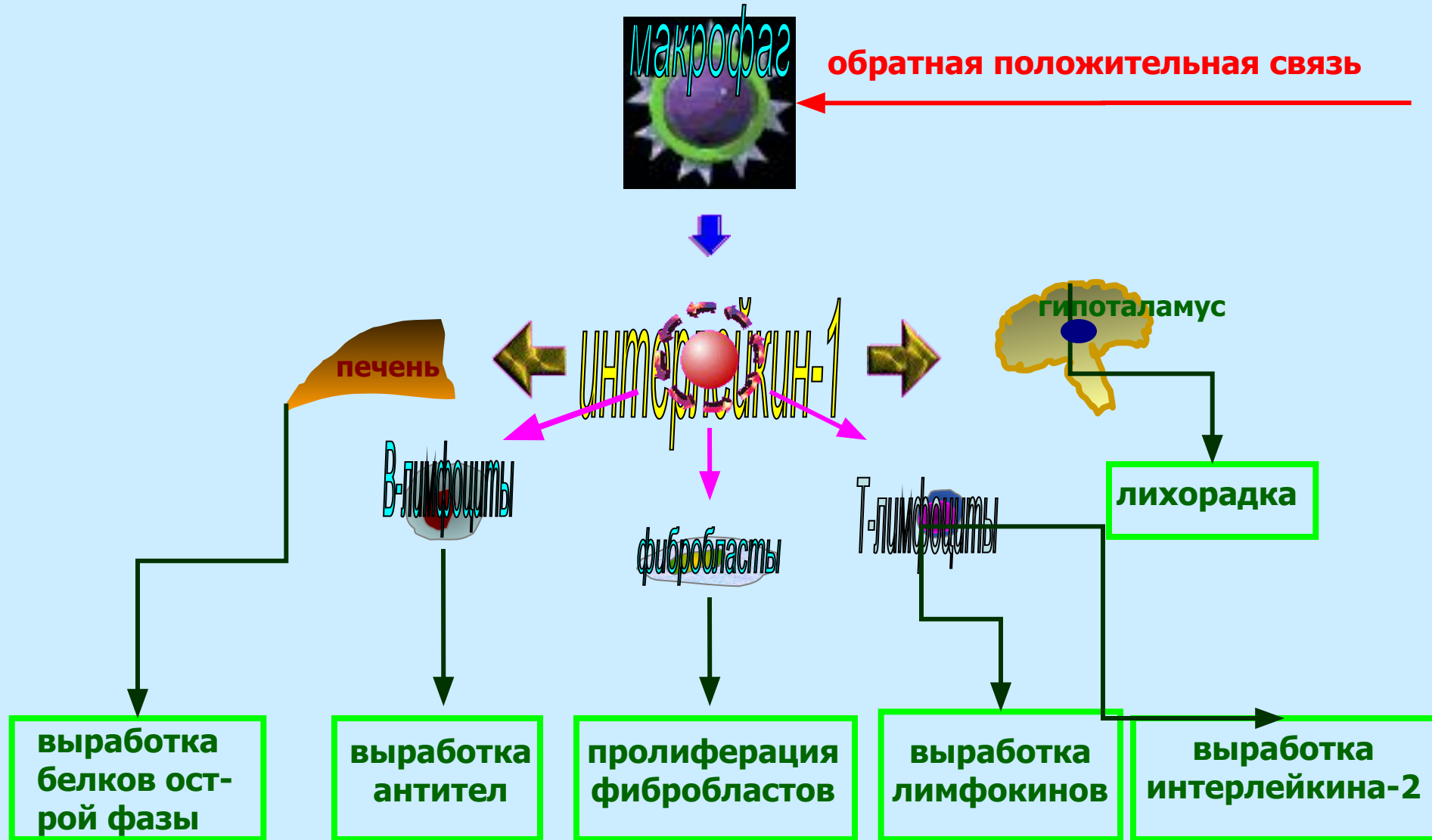
- **Понижение порога чувствительности холодových нейронов центра терморегуляции (лихорадка)**
- **Усиление катаболизма (распад жира, гликогена, белка)**
- **Аминокислоты транспортируются в печень и участвуют в образовании глюкозы и синтезе белков острой фазы**
- **Ослабляется эффективность действия инсулина (гипергликемия)**
- **Организм переходит на эндогенное питание (уменьшение мышечной массы)**
- **Отрицательный азотистый баланс, с мочой теряются фосфаты, сульфаты, K^+ , аминокислоты**
- **Организм сберегает воду и Na^+ , бикарбонаты**

- У.Динарелло (1984г) считает, что:
 - **Цитакины** направляют поток пластических эквивалентов – аминокислот – в *костный мозг и лимфоидную ткань, печень.*
 - *Метаболические нужды ЦНС и сердца* при этом предохраняются гормонами **стресса**.

Решающее значение в реализации всей динамики ООФ обладают:

- интерлейкин-1 (ИЛ-1)
- интерлейкин-6 (ИЛ-6)
- интерлейкин-8 (ИЛ-8)
- фактор некроза опухолей - α (ФНО- α)
- фактор некроза опухолей - β (ФНО- β)
- интерфероны α , γ (ИФН- α ИФН – γ)
- симпатическая нервная система

Эффекты действия цитокина интерлейкин-1 в очаге воспаления



Цитокин	Источник	Эффекты
ИЛ-1 α ИЛ-1 β	Макрофаги, кератиноциты, эндотелий, микроглия, Гранулярные лимфоциты, В0 лимфоциты, фибробласты, дендритные клетки	<ul style="list-style-type: none"> -Провоспалительные эффекты -Индукция адгезивных молекул -Эндогенный пироген -Медиатор иммунного ответа на чужеродные вещества, причина продромального синдрома -Триггер ответа острой фазы -Снотворное действие -стимулятор стресса , активатор Т- и В-клеток, гранулоцитов, фибробластов, макрофагов. -Запускает синтез ФНО, ИЛ-6, КСФ и др. цитокинов, активация продукции КРФ, АКТГ, пролиферации ТХ2
ИЛ-6	Т- и В-клетки, макрофаги, фибробласты, эндотелий, эпителий тимуса, астроциты	<ul style="list-style-type: none"> -Дифференцировка В-клеток, индуктор ответа острой вазы -Эндогенный пироген -Провоспалительный эффект -Стимулятор ГГНС -Стимулятор антителопродукции -Стимулятор роста лимфоцитов -стимулятор дифференцировки стволовых

ИЛ-6	Кератиноциты, фибробласты, моноциты, макрофаги	<ul style="list-style-type: none"> -Инициация ответа острой фазы и воспаления -Хемоаттрактант и активатор дегрануляции грануляцитов и Т-лимфоцитов - Ростовый фактор лимфоцитов
ФНОα ФНОβ	Макрофаги, лимфоциты, мастоциты, астроциты (ФНО α), Т-клетки (ФНО α)	<ul style="list-style-type: none"> -Эндогенный пироген -Стимулятор острофазного ответа -индуктор ИЛ-1, ИЛ-6 и КСФ. -Стимулятор цитотоксичности гранулоцитов -Стимулятор продукции эндогенных окислителей -Стимулятор апоптоза опухолевых и других клеток, кахексия гиперкатаболизм. -Контринсулярное действие , индукция адгезинов, коллагеназы, прокоагулянтов, фактора активации тромбоцитов, фиброгенеза, формирования многоядерных гиганских клеток, экспрессии ГКГС1. -Стимуляция гранулёматоза, ангиогенеза
ИФНγ	Тн1, НК- клетки, возможно макрофагии	Активатор макрофагов всех видов цитотоксичности, индуктор экспрессии ГКГС 1, 2 и молекул межклеточной адгезии,

Тормозит пролиферацию тимоцитов, синтез цитокинов, IgE

-Способствует аутоиммунитету. Более слабый, чем у других ИФН, противовирусный эффект

-Эндогенный пирогенный эффект

-Снижение синтеза белка ингибитора ТХ2.

ИФН α	Макрофаги (в ответ на вирусы, двуспиральные РНК)	Аналогичны ИФН. Сильный противовирусный и антипролиферативный эффект на лимфоидные и некоторые соматические клетки. Противоопухолевое действие. Пироген
--------------	---------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



Патология терморегуляции



Типы нарушений терморегуляции

Существуют три типа нарушений теплового баланса организма:

ПЕРЕГРЕВАНИЕ (ГИПЕРТЕРМИЯ)

ПЕРЕОХЛАЖДЕНИЕ (ГИПОТЕРМИЯ)

ЛИХОРАДКА

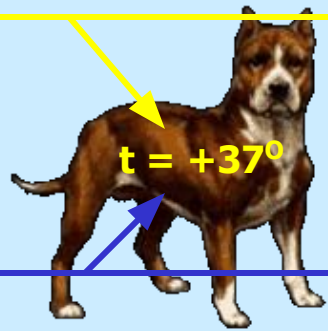
Эти нарушения протекают по-разному у пойкилотермных и гомойотермных организмов

Лихорадка – это выработавшаяся в процессе эволюции защитно - приспособительная реакция, развивающаяся в результате воздействия на организм пирогенных агентов и заключающаяся в установлении его теплового баланса на новом, более высоком уровне при сохранении механизмов терморегуляции.

Механизмы терморегуляции у гомойотермных и пойкилотермных организмов (по: А.В.Коробков, С.А.Чеснокова)

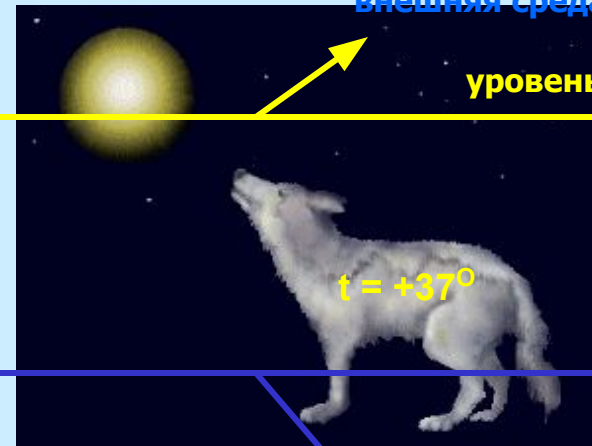
гомойотермные животные

внешняя среда: $t = +42^{\circ}$



$t = +37^{\circ}$

внешняя среда: $t = -20^{\circ}$



$t = +37^{\circ}$

уровень теплопродукции

уровень теплоотдачи

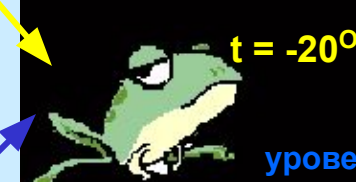
пойкилотермные животные

внешняя среда: $t = +37^{\circ}$



$t = +30^{\circ}$

внешняя среда: $t = -20^{\circ}$



$t = -20^{\circ}$

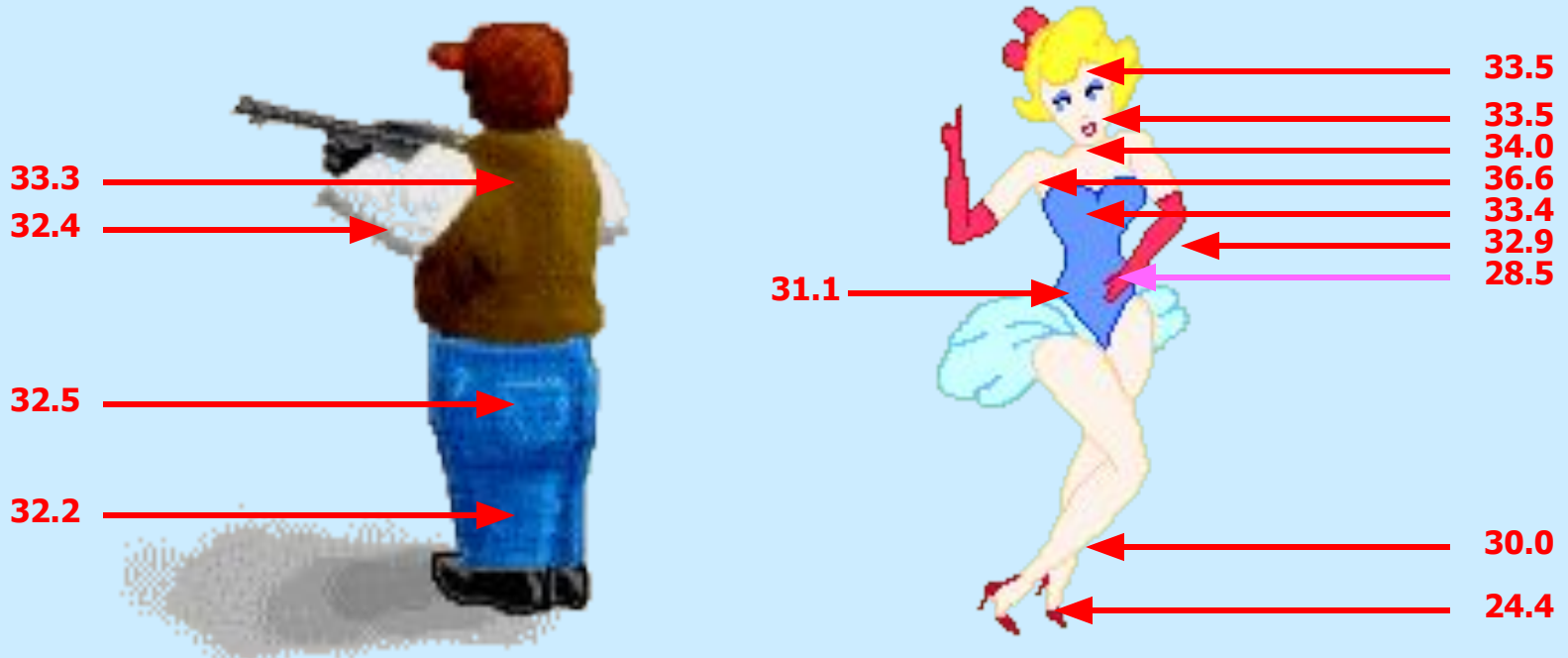
уровень теплопродукции

уровень теплоотдачи

в условиях
высокой температуры

в условия
низкой температуры

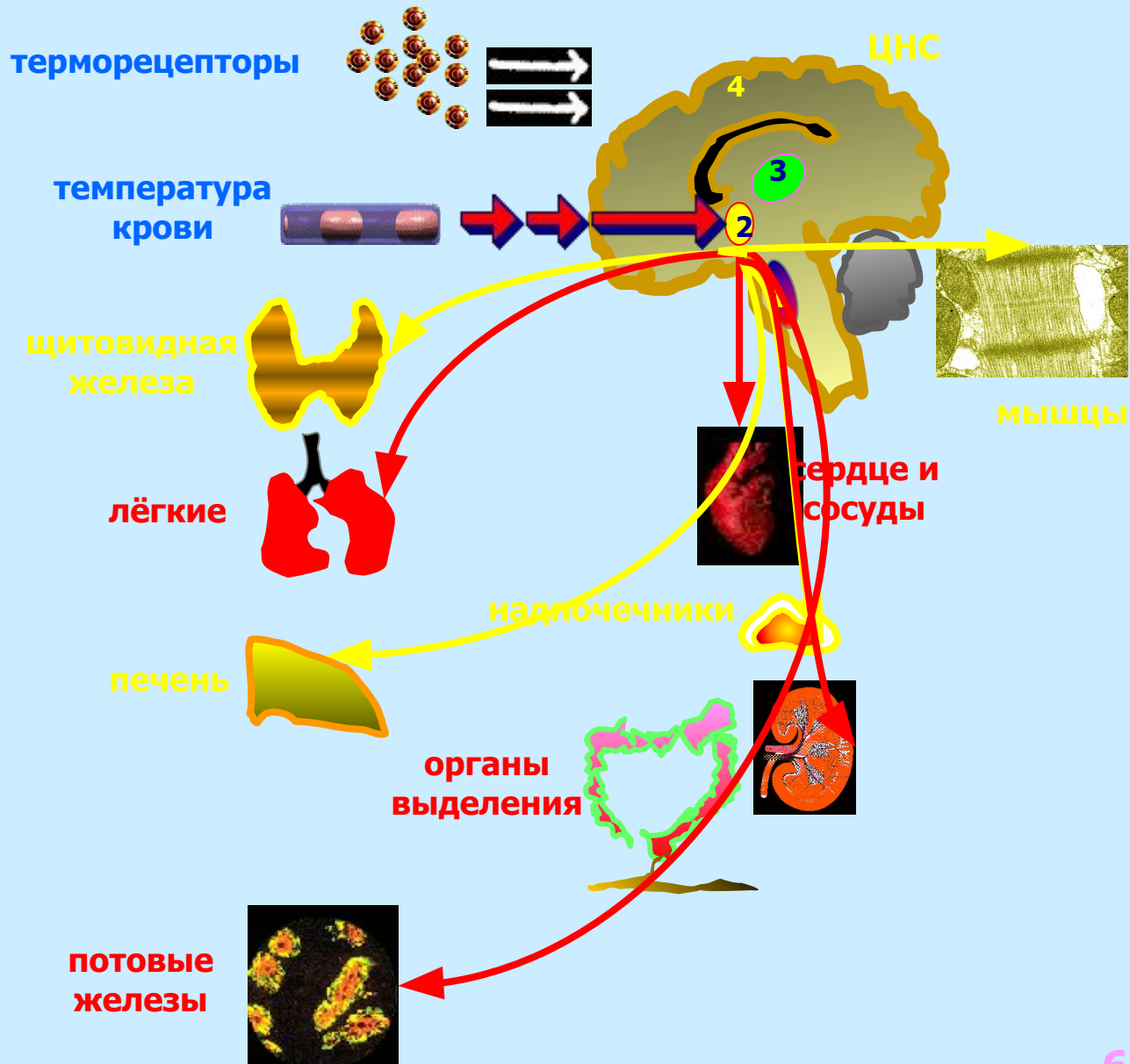
* Температура тела человека (по: А.В.Коробков, С.А.Чеснокова)



суточная динамика температуры тела



* **Схема** терморегуляции



- А. В головном мозгу:
 1 – ретикулярная форма-ция.
 2 – центр терморегуляции в гипоталамусе.
 3 – таламус.
 4 – кора головного мозга.

В схеме **синим** выделены сигнальные факторы, **красным** – органы, участвующие в процессах теплоотдачи, а **желтым** – в процессе теплопродукции.

Пирогены

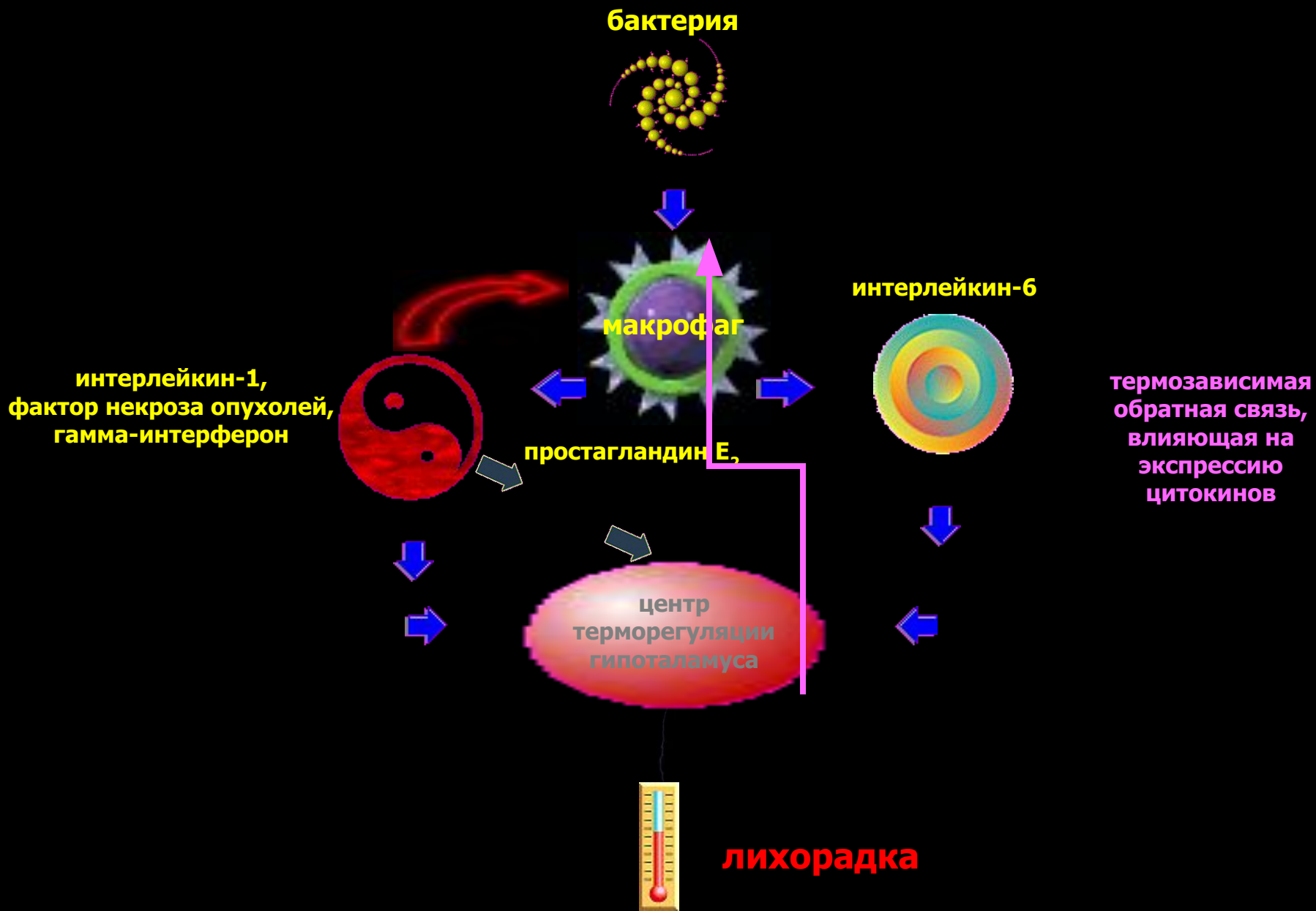
экзогенные пирогены

полисахариды, липополисахариды мембран микробных клеток, белки протоплазмы микробных клеток

эндогенные пирогены

интерлейкин 1, интерлейкин 6, фактор некроза опухолей, гамма-интерферон, простагландин E2

*** Схема развития лихорадочной реакции (по: Ph. Mackowiak)**



СТАДИИ РАЗВИТИЯ ЛИХОРАДКИ

1. Стадия повышения температуры
stadium incrementi
2. Стадия удержания температуры на
повышенном уровне stadium fastigium
3. Стадия снижения температуры stadium
descrementi:

Литическое

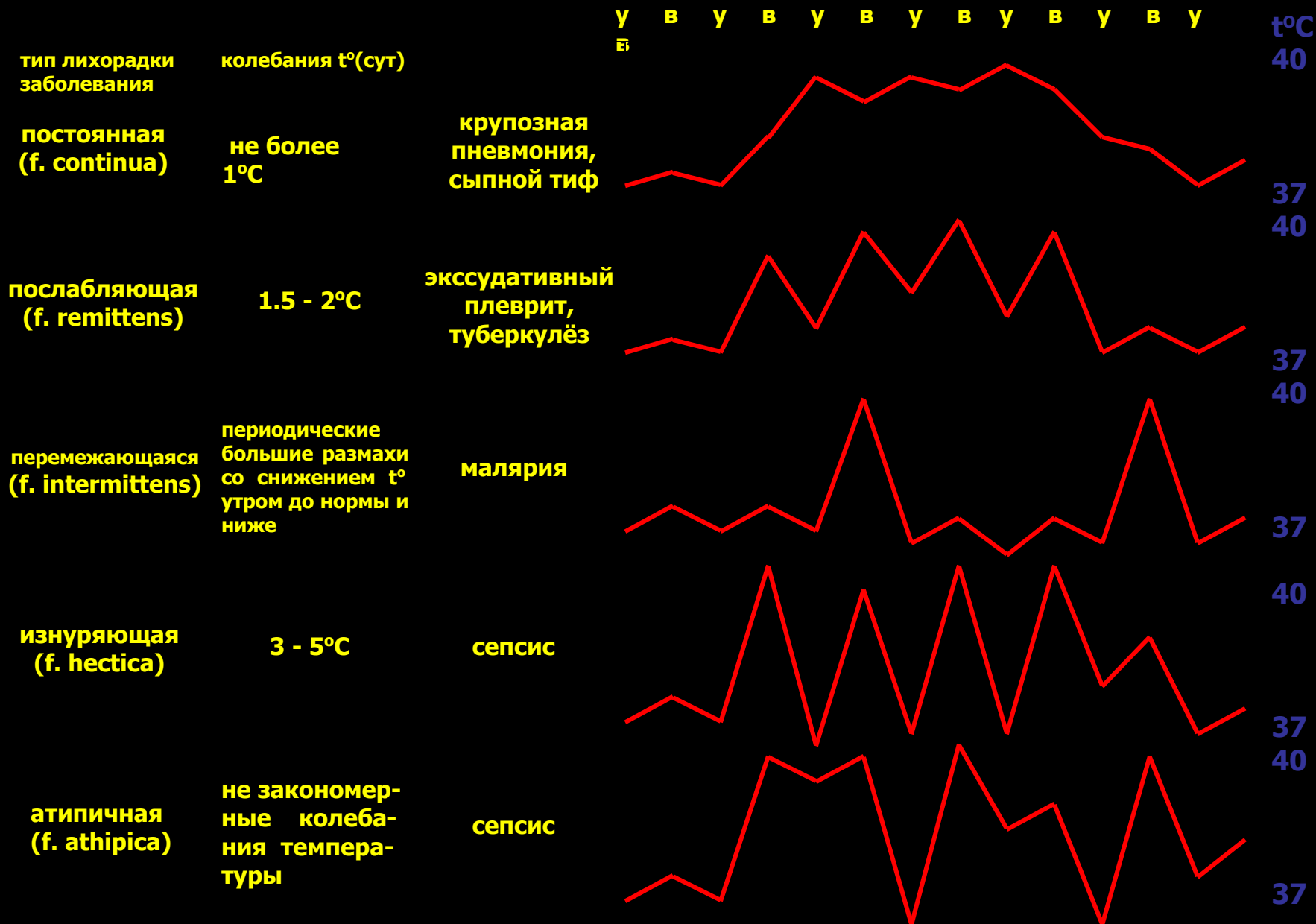
Критическое

* *Типы лихорадок*

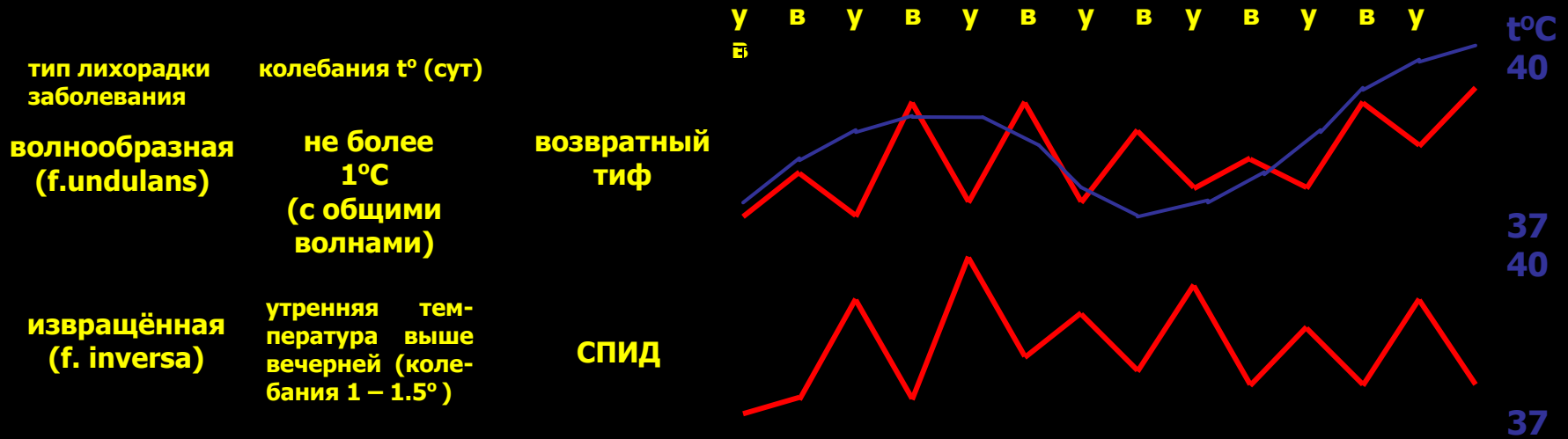
По величине подъёма температуры различают следующие типы лихорадочной реакции:

- 1. Субфебрильная лихорадка, при которой температура колеблется в пределах 38.0°C .**
- 2. Фебрильная лихорадка с подъёмом температуры от 38 до 39°C .**
- 3. Пиретическая лихорадка, характеризующаяся колебаниями температуры в границах $39 - 41^{\circ}\text{C}$.**
- 4. Гиперпиретическая лихорадка: свыше 41.0°C .**

* Типы температурных кривых при лихорадке (2)



* Типы температурных кривых при лихорадке (3)



Формы падения температуры при лихорадке

