

**Патогенез лихорадки.
Изменения при лихорадке.**

ТИПОВЫЕ НАРУШЕНИЯ ТЕПЛОВОГО БАЛАНСА ОРГАНИЗМА

ГИПЕРТЕРМИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

ПЕРЕГРЕВАНИЕ
(ГИПЕРТЕРМИЯ)

ТЕПЛОВОЙ УДАР

СОЛНЕЧНЫЙ УДАР

ЛИХОРАДКА

ГИПЕРТЕРМИЧЕСКИЕ
РЕАКЦИИ

ГИПОТЕРМИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

ОХЛАЖДЕНИЕ
(ГИПОТЕРМИЯ)

ГИПЕРТЕРМИЯ

(греч. hyper над, сверх + therme теплота)

- * Типовая форма расстройства теплового обмена.**
- * Возникает в результате действия высокой температуры окружающей среды и\или нарушения процессов теплоотдачи организма.**
- * Характеризуется нарушением (срывом) механизмов его терморегуляции.**
- * Проявляется повышением температуры тела выше нормы.**

ЛИХОРАДКА

(лат. febris, греч. pyrexia – огонь, жар)

- * Типовая терморегуляторная реакция организма высших теплокровных животных и человека.**
- * Развивается в ответ на действие пирогенного фактора.**
- * Характеризуется динамической перестройкой функции системы терморегуляции организма.**
- * Проявляется временным повышением температуры тела выше нормы (как правило, в малой зависимости от температуры внешней среды).**

- Лихорадка - типовой патологический процесс, характеризующийся повышением температуры тела вследствие активной задержки тепла в организме из-за смещения на более высокий уровень «установочной точки» центра терморегуляции под действием пирогенных факторов.

- * При развитии лихорадки система терморегуляции организма не расстраивается!**
- * Она динамично перестраивается, активизируется и работает на более высоком функциональном уровне!**

- **Основным проявлением лихорадки является повышение температуры «ядра» тела, не зависящее от температуры внешней среды.**

- Непосредственной причиной развития лихорадки являются пирогенные вещества.
- Они подразделяются на первичные и вторичные.
- Первичные пирогены могут быть инфекционного и неинфекционного происхождения

- **Инфекционная лихорадка**

возникает при острых и хронических заболеваниях, вызываемых бактериями, вирусами, простейшими, спирохетами, риккетсиями и грибами.

- **Компоненты мембран грамотрицательных микроорганизмов (липоид А) могут взаимодействовать с рецепторами CD14 расположенными на антигенпредставляющих клетках и вызывать активацию и синтез вторичных пирогенов.**
- **Пирогенными свойствами обладают также полисахариды бактерий (леван, декстран), липотейхоевая кислота и пептидогликаны (грам+ бактерии и грибы), термолабильные белки из энтеро- и экзотоксинов.**
- **Вирусы, риккетсии и спирохеты не имеют экзопирогенов, но вызывают выработку вторичных пирогенов при контакте с макрофагами и лимфоцитами**

Неинфекционная лихорадка наблюдается

- При наличии некротизированных тканей (например, при инфаркте миокарда и других органов);
- При наличии очагов асептического воспаления (при панкреатите, подагре, тромбофлебите и других заболеваниях);
- При аллергических заболеваниях, после гемотрансфузий, парентерального введения вакцин, сывороток и других белоксодержащих жидкостей;
- При внутренних кровоизлияниях, усиленном гемолизе эритроцитов;
- При развитии злокачественных опухолей;
- При асептической травме тканей (после хирургических операций);

- Все эти вещества оказывают пирогенное действие в малых дозах, но **при повторном введении** они становятся менее активными, т.е. по отношению к ним **развивается толерантность.**

- Любые первичные пирогены сами по себе не могут вызвать характерную для лихорадки перестройку терморегуляции.
- Их действие опосредуется через образование вторичных пирогенов, которые в состоянии такую перестройку вызвать.

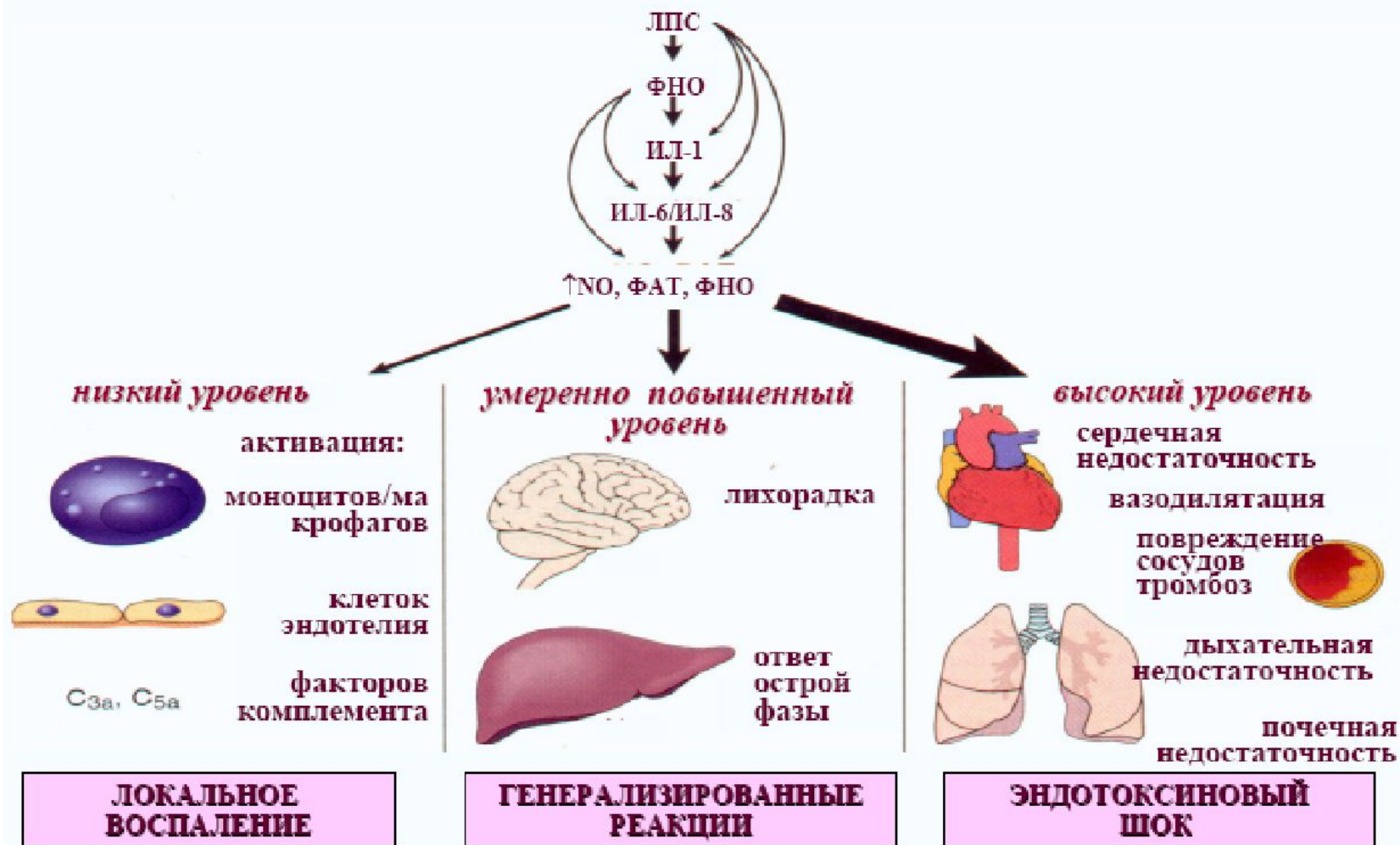
- Местом образования вторичных пирогенов являются все фагоцитирующие клетки (гранулоциты, клетки системы мононуклеарных фагоцитов), а также эндотелиоциты, клетки микроглии;
- Продукция вторичных пирогенов ЭТИМИ клетками осуществляется в условиях активации их функции при контакте с первичными пирогенами в процессе фагоцитоза различных микроорганизмов, погибших или поврежденных клеток, иммунных комплексов, продуктов деградации фибрина и коллагена.

Вторичные пирогены

- Свойствами вторичных пирогенов обладают **ИЛ-1 и ИЛ-6, ФНО;**
- Менее выраженное пирогенное действие оказывают **интерферон, катионные белки и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ).**
- Внутривенное введение вторичных пирогенов вызывает лихорадку уже через 10-20 мин, а введение их в очень малых количествах (нанogramмы) в область теплорегулирующего центра (преоптическая область гипоталамуса) стимулирует развитие лихорадки немедленно.

- **Образование вторичных пирогенов является основным патогенетическим фактором в развитии лихорадки независимо от вызывающей ее причины.**

ДОЗОЗАВИСИМЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛИПОПОЛИСАХАРИДОВ



пирогены активируют фосфолипазу А

фосфолипаза А расщепляет фосфолипиды нейрональных мембран с образованием арахидоновой кислоты

из арахидоновой кислоты участии фермента циклооксигеназы образуются простагландины ПГЕ1 и ПГЕ2

ПГЕ1 и ПГЕ2 понижают в нейронах активность фермента фосфодиэстеразы, что сопровождается повышением содержания цАМФ и перестройкой в них обмена веществ

что приводит к изменению порогов чувствительности «холодовых» и «тепловых» нейронов к температурным влияниям и вызывает смещение «установочной точки» (set point) на более высокий уровень

- **«Установочная точка»** - это механизм, локализующийся в нейронах преоптической области гипоталамуса и регулирующий пределы колебания температуры «ядра» тела.

холодовые и тепловые рецепторы на периферии (кожа, внутренние органы)

температура крови

"ТЕРМОСТАТ"

термочувствительные нейроны
терморегулирующего центра в среднем мозге, ретикулярной формации, спинном мозге и гипоталамусе (передней части)

"ЭТАЛОННЫЕ НЕЙРОНЫ"

аппарат сравнения, который обладает спонтанной импульсной активностью и формирует установочную точку температурного гомеостаза

Симпатические нейроны

Парасимпатические нейроны

Соматические нейроны

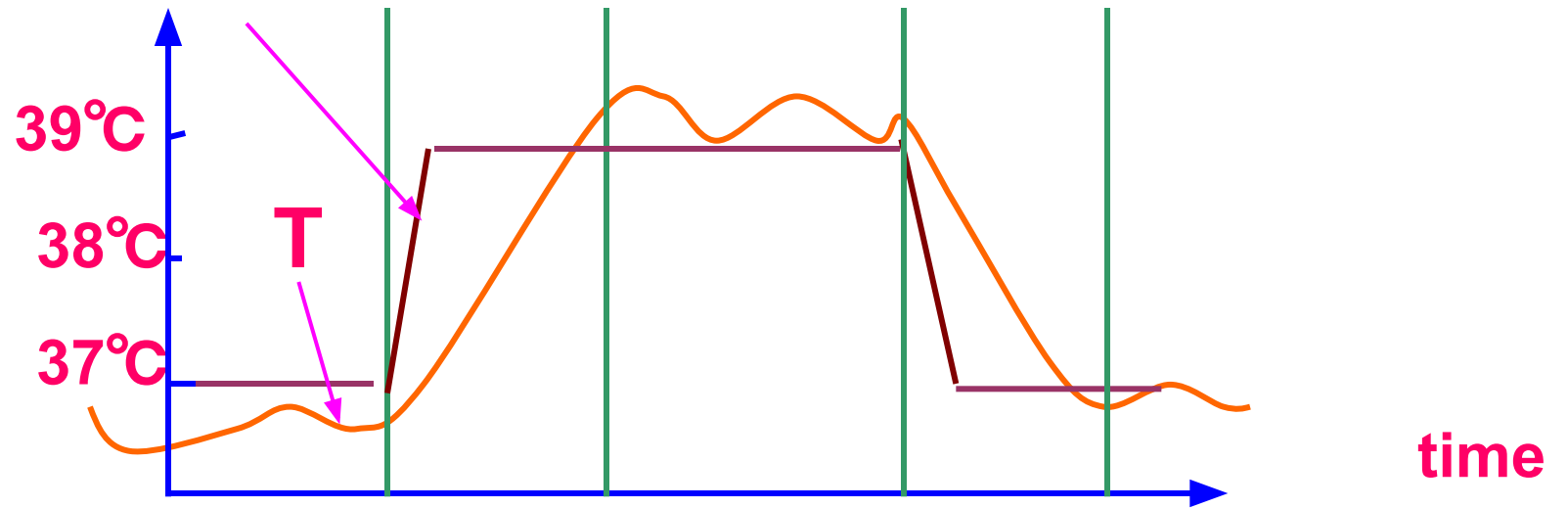
ФОРМИРОВАНИЕ ОТВЕТНЫХ РЕАКЦИЙ

- В результате смещения «установочной точки» под действием пирогенов повышается чувствительность «холодовых» нейронов и понижается чувствительность тепловых, поэтому нормальная температура «ядра» тела воспринимается как пониженная.
- В связи с этим в организме снижаются процессы теплоотдачи, а теплообразование усиливается, что ведет к избыточному накоплению тепла.
- Температура тела возрастает в зависимости от степени смещения «установочной точки».

Температура тела увеличивается
до тех пор,
пока не достигнет уровня, на
который переместилась
«установочная точка»

set point

ПЕРИОДЫ ЛИХОРАДКИ



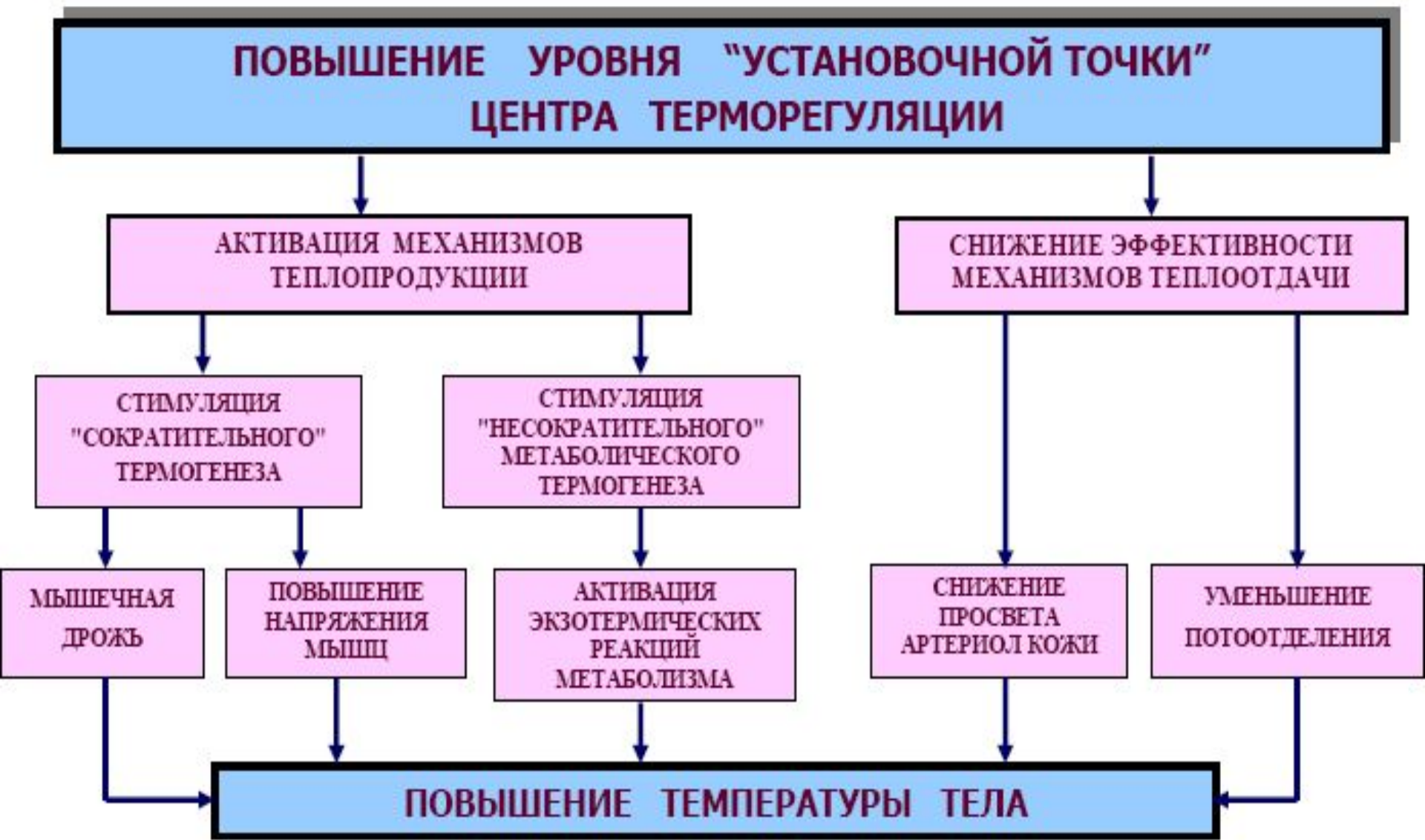
- **Первая стадия (incrementi)** подъем температуры отражает перестройку терморегуляции, в результате чего теплопродукция начинает превышать теплоотдачу.
- Это происходит за счет сужения периферических сосудов и уменьшения притока крови к тканям, тормозится потоотделение и испарение, появляется «гусиная кожа».
- Увеличение теплопродукции идет за счет активации обмена веществ в мышцах (сократительный термогенез), на фоне повышенного тонуса и дрожи, мышечная дрожь прекращается при $t^{\circ} 39.0^{\circ}\text{C}$. Возникает ощущение холода – озноб.

- Одновременно активируется несократительный термогенез - образование тепла в органах, за счет усиления метаболизма и выделения большого количества макроэргов с образованием теплоты, это происходит за счет липолиза бурого жира.
- Дополнительно теплота образуется при действии токсинов на окислительное фосфорилирование, его разобщение.

- **Вторая стадия (fastigii)** – стояния температуры, означает, что новая установочная точка достигнута.
- На высоте этой стадии терморегуляция осуществляется аналогично норме. Теплопродукция и теплоотдача уравновешены, больному ни жарко, ни холодно.
- При этом кожные сосуды расширены, дыхание учащено, ЧСС усилено, t° кожи увеличена, мышечной дрожи и озноба нет, снижен диурез.
- Длительность этой фазы бывает от часов до недель (острая лихорадка до 2 недель, подострая до 6 недель, хроническая свыше 6 недель).

- **Третья стадия (decrementi)** наступает при исчезновении экзогенных пирогенов, прекращении продукции эндогенных или под воздействием антипиретиков.
- В эту стадию резко усиливается теплоотдача, превышая теплопродукцию, так как установочная точка снижается (кожная t° и t° крови воспринимаются гипоталамусом как повышенные).
- Стимулируется кожная вазодилатация и усиленное потение, увеличивается перспирация и диурез.
- Падение t° не является простым следствием исчерпания ресурсов пирогенов, а имеет характер активной управляемой естественными антипиретиками реакции.

МЕХАНИЗМЫ ПОВЫШЕНИЯ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА НА 1 СТАДИИ ЛИХОРАДКИ



- **Существует несколько вариантов изменения теплорегуляции в первую стадию лихорадки:**
- 1) происходит существенно выраженное повышение теплопродукции и снижение теплоотдачи;
- 2) нарастают как теплопродукция, так и теплоотдача, но первый процесс превалирует над вторым;
- 3) преимущественно снижается теплоотдача, тогда как теплопродукция повышается в слабой степени.
- **Чаще всего нарастание температуры тела обусловлено в большей степени снижением теплоотдачи, чем повышением теплообразования.** Например, при физической работе теплообразование может увеличиться на 300-400% против нормы, но существенного повышения температуры тела не происходит вследствие адекватного нарастания теплоотдачи. При развитии лихорадки повышение температуры тела происходит при усилении теплообразования всего лишь на 20-30%, реже на 40-50%.

Сократительный термогенез

- Снижение температуры кожи на несколько градусов приводит к возбуждению холодовых нейронов и поступлению потока импульсов к нейронам «термостата».
- Усиливаются активирующие влияния ретикулярной формации на спинальные мотонейроны и скелетную мускулатуру.
- Прямая активация термосенситивных нейронов в С5-ТН1 сегментах спинного мозга также имеет значение в развитии сократительного термогенеза.

Несократительный термогенез

- В условиях значительной активации симпатических влияний усиливается выделение адреналина, трийодтиронина и тироксина.
- ИЛ-1 стимулирует выработку соматостатина, кортиколиберина, АКТГ, глюкокортикоидов, тиролиберина и соматолиберина, подавляет гипоталамическую продукцию соматолиберина и инсулина поджелудочной железой. Это способствует ослаблению анаболизма и повышению катаболизма

- Гормоны щитовидной железы усиливают функциональную активность К-На АТФ-азы, которая обеспечивает генерацию тепла в объеме 30% величины основного обмена.
- Высокие концентрации тиреоидных гормонов и ряда бактериальных ядов вызывают набухание митохондрий в клетках различных тканей, разобщение окислительного фосфорилирования, что обеспечивает накопление тепла.

Механизмы антипиреза

1. Увеличение температуры тела до уровня новой «установочной точки» ограничивает поток импульсации с холодových нейронов в центр терморегуляции к холодovým нейронам переднего гипоталамуса и к адренергическим нейронам заднего гипоталамуса, что сопровождается снижением симпатических влияний.
2. Снижается активность термосенситивных нейронов в С5-ТН1 сегментах спинного мозга, уменьшаются активирующие влияния ретикулярной формации на мотонейроны.
3. ФНО и ИЛ-1 снижают чувствительность гладких мышц к катехоламинам, расширяются сосуды.
4. ФНО активирует гипоталамическую систему эндогенного антипиреза, которая представлена аргинин-вазопрессиновым нейромодуляторным механизмом и снижает возбудимость холодových нейронов гипоталамуса.

4. Тиролиберин, нейротензин и бомбезин повышают чувствительность тепловых нейронов в гипоталамусе.
5. ФНО стимулирует выработку в гипоталамусе мелатропина и окситоцина, которые не выходя в кровь, действуют на центры терморегуляции, вызывая ограничение подъема температуры.
6. ИЛ-1 стимулирует выработку естественных антипиретиков-кортиколиберина, АКТГ, кортизола, которые стабилизируют клеточные мембраны и снижают высвобождение метаболитов арахидоновой кислоты (простагландинов).
7. Тормозное влияние на состояние гипоталамического центра при высокой температуре (39-40°C) оказывает и кора головного мозга.

Нарушение функционального состояния важнейших систем жизнедеятельности организма при лихорадке.

- **ССС.**-Каждый градус температуры повышает ЧСС на 8-10 ударов в минуту. Однако под влиянием инфекционных токсинов может нарушаться данное правило, что ведет к ухудшению состояния из-за нарушения перфузии тканей.
- Тактахикардии способствуют катехоламины, тиреоидные гормоны, паратгормон, которые повышаются при лихорадочной реакции. Увеличиваются ударный и минутный объемы сердца, может повышаться АД (особенно в первую стадию).
- Меняется перераспределение крови между тканями и органами, и когда происходит критическое снижение t° может развиться острая сосудистая недостаточность.
- На высоте лихорадки **дыхание** учащается в 2-3 раза, но при этом легочная вентиляция существенно не меняется, так как параллельно с учащением дыхания снижается их глубина (тахипноэ).

- **Система пищеварения** при лихорадке подвергается изменениям – снижается секреция слюны (сухой, обложенный язык), снижается количество и качество желудочного сока, аппетит. Выделяемый при этом пироген кахексин вызывает анорексию.

- **В эндокринной системе** активируется система гипоталамус – гипофиз-надпочечники, образуются стрессорные гормоны, а за счет активации тиреоидных гормонов происходит усиление основного обмена.

- **В ЦНС** наблюдается разобщение процессов возбуждения и торможения, поэтому могут наблюдаться бессонница, чувство разбитости, усталость, головная боль. При инфекциях присоединяется интоксикация что может вызвать бред, потерю сознания, галлюцинации.

- Изменение реактивности и резистентности при лихорадке. Общая реактивность повышается, что дает возможность организму легче справиться с заболеванием.
- При лихорадке увеличивается, за счет сопровождающего стресса, антигипоксическая резистентность организма, ускоряется фагоцитоз и образование Ig.

- Влияние лихорадки на процессы в ротовой полости: при продолжительной лихорадке понижается местный иммунитет полости рта из-за развития гипосиалии, приводящей к накоплению оральной микрофлоры, вызывающей стоматиты и ангины.
- В этих условиях усиливается образование зубного налета, в котором находится больше количество ЛПС. За счет ЛПС зубной налет является активатором местных макрофагов, гранулоцитов и лимфоцитов, продукты которых разрушают зубы и десны, то есть приводят к возникновению кариеса, периодонтита и других воспалительных процессов в тканях полости рта.

Защитно-приспособительное значение лихорадки

- при лихорадке усиливается иммунный ответ организма вследствие активации Т- и В-лимфоцитов, ускорения превращения последних в плазматические клетки, что стимулирует образование антител; повышается образование интерферона;
- умеренная степень подъема температуры тела может активировать функцию фагоцитирующих клеток и NK-лимфоцитов;
- активируются ферменты, угнетающие репродукцию вирусов;
- замедляется размножение многих бактерий и снижается устойчивость микроорганизмов к лекарственным препаратам;
- возрастают барьерная и антитоксическая функции печени;
- гепатоциты усиленно продуцируют белки острой фазы; некоторые из этих протеинов связывают бивалентные катионы, необходимые для размножения микроорганизмов.

Понятие о пиротерапии. Принципы жаропонижающей терапии.

- В медицинской практике искусственно можно моделировать лихорадку с помощью введения особых веществ – лекарственных пирогенов (высокоочищенные препараты липополисахарида A2), такие как пирогенал, пирифер.
- Смысл заключается в том, что при лихорадке повышается проницаемость различных физиологических барьеров (ГЭБ) для антибактериальных и иных веществ. Также стимулируется неспецифическое звено иммунитета. Усиливается общая реактивность организма.
- При повышении t° многие микроорганизмы теряют свою активность, или же у них усиливается чувствительность к антибактериальным препаратам. Физиологическая лихорадка стимулирует эритро- и лейкопоз. Улучшаются тканевой метаболизм и оксигенация.
- В качестве жаропонижающих средств используются нестероидные противовоспалительные препараты (ацетилсалициловая кислота, парацетамол, амидопирин и др.), хинин, глюкокортикоиды и другие лекарства. Основным принципом действия этих препаратов заключается в блокировке выработки простагландинов-производных арахидоновой кислоты.