

**Кафедра патологической физиологии с курсом клинической
патофизиологии им. проф. В.В. Иванова**

Ответ острой фазы. Патология теплорегуляции. Лихорадка

Лекция №6 для студентов 3 курса, обучающихся по специальности 060101 -
«Лечебное дело»

д.м.н. Рукша Т.Г.

Красноярск - 2012

Цель лекции – систематизировать знания о механизмах реализации острофазового ответа, а также об этиологии и патогенезе лихорадки

Задачи лекции:

1. Охарактеризовать понятие «ответ острой фазы» и определить его роль в защите организма при острой инфекции
2. Изучить основные проявления острофазового ответа и патогенез данных изменений
3. Изучить этиологию и патогенез лихорадки, стадии данного процесса
4. Понимать биологическое значение лихорадки

ПЛАН ЛЕКЦИИ:

- 1. Актуальность
- 2. Лихорадка, определение
- 3. Ответ острой фазы, белки острофазового ответа
- 4. Пирогены, определение, виды пирогенов
- 5. Патогенез лихорадки
- 6. Стадии развития лихорадки, типы температурных кривых
- 7. Изменение обмена веществ при лихорадке, значение лихорадки
- 8. Выводы

Ответ острой фазы



- Комплекс последовательных реакций, инициируемых инфекционными возбудителями, физическими и химическими повреждающими воздействиями или опухолевым процессом .

Ответ острой фазы

- Цитокины – это продуцируемые клетками белково-пептидные факторы, осуществляющие короткодистантную регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий.
- Цитокины – это молекулы–посредники, обеспечивающие межклеточные коммуникации.
- Вырабатываются лимфоцитами, макрофагами, клетками эндотелия.
- Эффекты цитокинов реализуются через специфические рецепторы.

Основные биологические эффекты ответа острой фазы

- Увеличение размеров макрофагов, изменение их строения, повышение скорости миграции и фагоцитарной активности
- Снижение способности макрофагов к миграции и фагоцитозу, а также ускорению деления (элиминации) из макрофагов продуктов распада (цитоллиза)

Красный костный мозг

Кровь

Ткани

Микроглия (ЦНС)
Клетки Купфера (печень)
Ал. макрофаги (легкие)
Остеокласты (костная ткань)

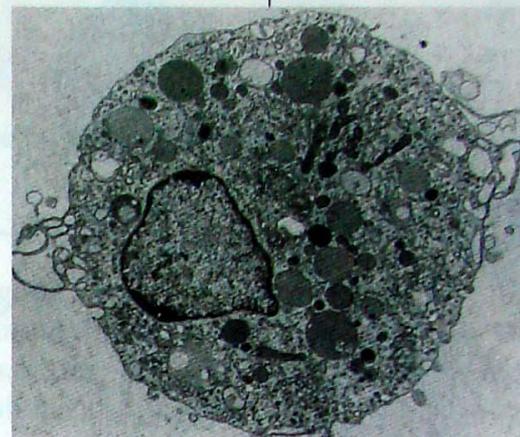
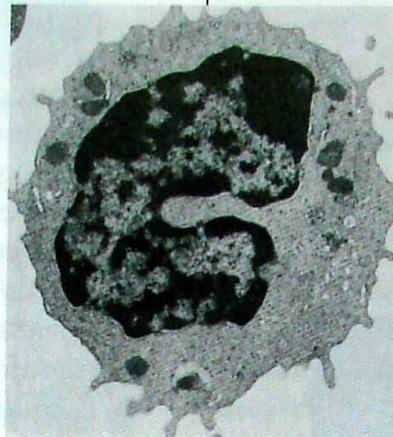
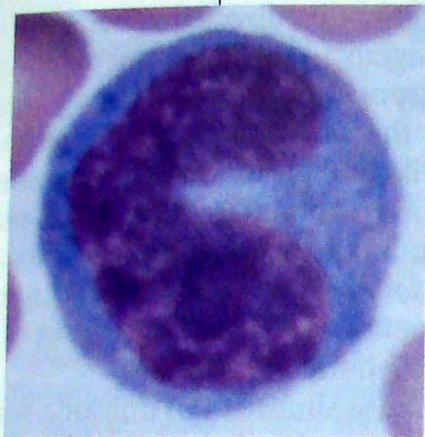
Стволовая клетка

Монобласт

Моноцит

Макрофаг

Активированный макрофаг



Про- и противовоспалительные эффекты ООФ

Провоспалительные
эффекты:

- активация макрофагов, эндотелиоцитов
- усиление экспрессии генов фосфолипазы A_2
- усиление синтеза печенью СРБ
- образование хемоаттрактантов для фагоцитов

- Противовоспалительные эффекты обусловлены повышением в крови содержания глюкокортикоидов, церулоплазмينا, $\alpha 1$ -антитрипсина
- Чрезмерно выраженный ООФ может приводить к выраженному снижению массы тела, вплоть до истощения

Факторы, тормозящие преиммунный ответ

- ГКС
- ИЛ-19
- Ингибирующий фактор роста β
- Интерфероны
- Аутоантитела к интерлейкинам и интерферонам

Белки острой фазы

это плазменные протеины,
образующиеся преимущественно в
печени, обладающие как прямым, так
и опосредованным бактерицидным
и/или бактериостатическим
действием,
служащие хемоаттрактантами,
неспецифическими опсоинами и
ингибиторами первичной альтерации.

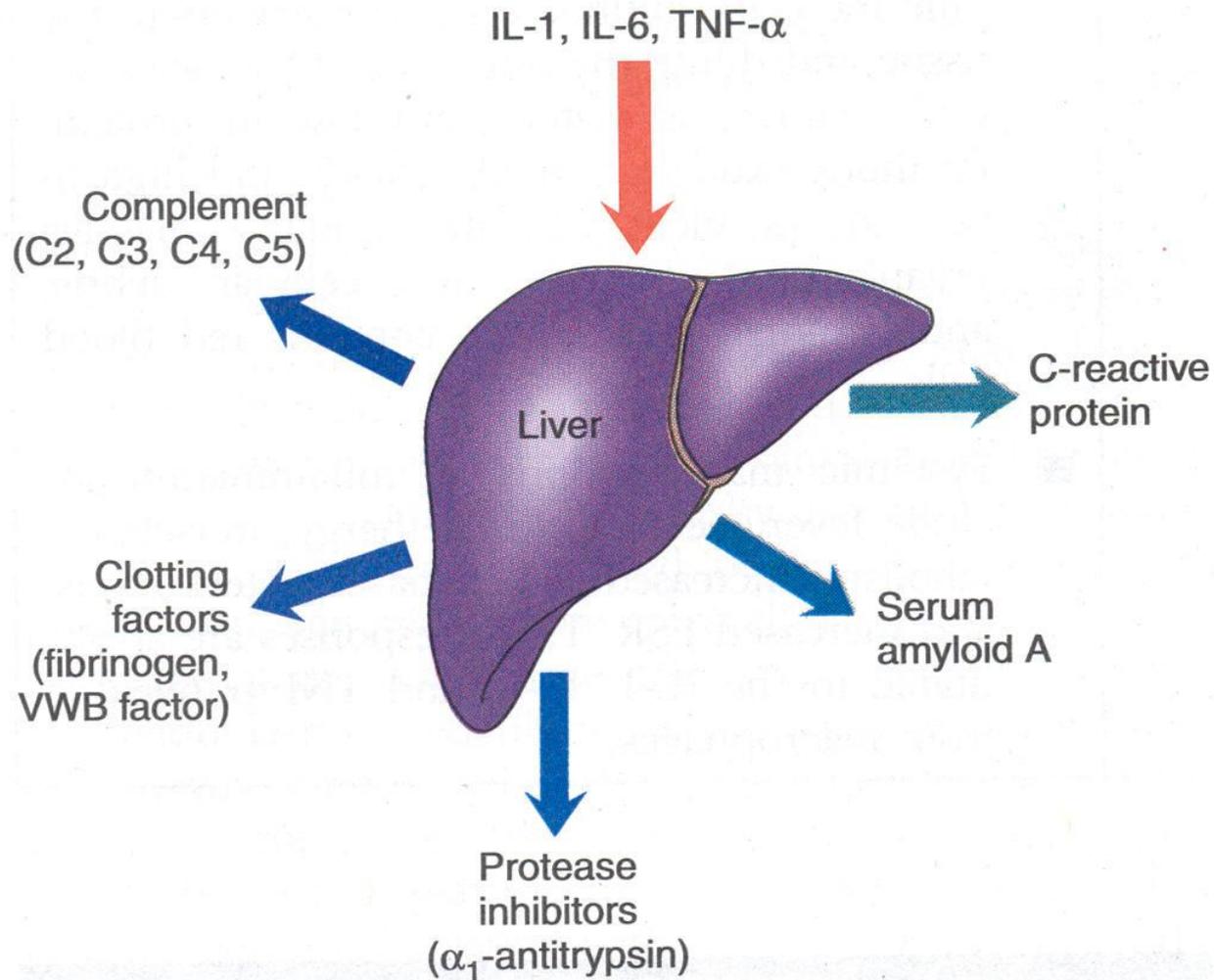


FIGURE 9–19. The liver is a target for three important cytokines, interleukin-1 (IL-1), IL-6, and tumor necrosis factor α (TNF- α). In response to these cytokines, the liver releases a number of proteins, collectively called acute phase proteins.

Белки острой фазы

- ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО α , ИФН-7, трансформирующий фактор роста β - стимуляторы образования белков острой фазы
- В острой фазе воспаления повышается синтез более чем 40 белков
- Белки острой фазы играют важную роль в репарации тканей, связывают протеолитические ферменты, регулируют клеточный и гуморальный иммунитет.

C-реактивный белок

Функции СРБ:

- Элиминация патогенных микроорганизмов, старых и погибших клеток
- Нейтрализация бактериальных токсинов
- Опсонизация и разрушение иммунных комплексов
- Блокада аутоиммунных реакций

C-реактивный белок

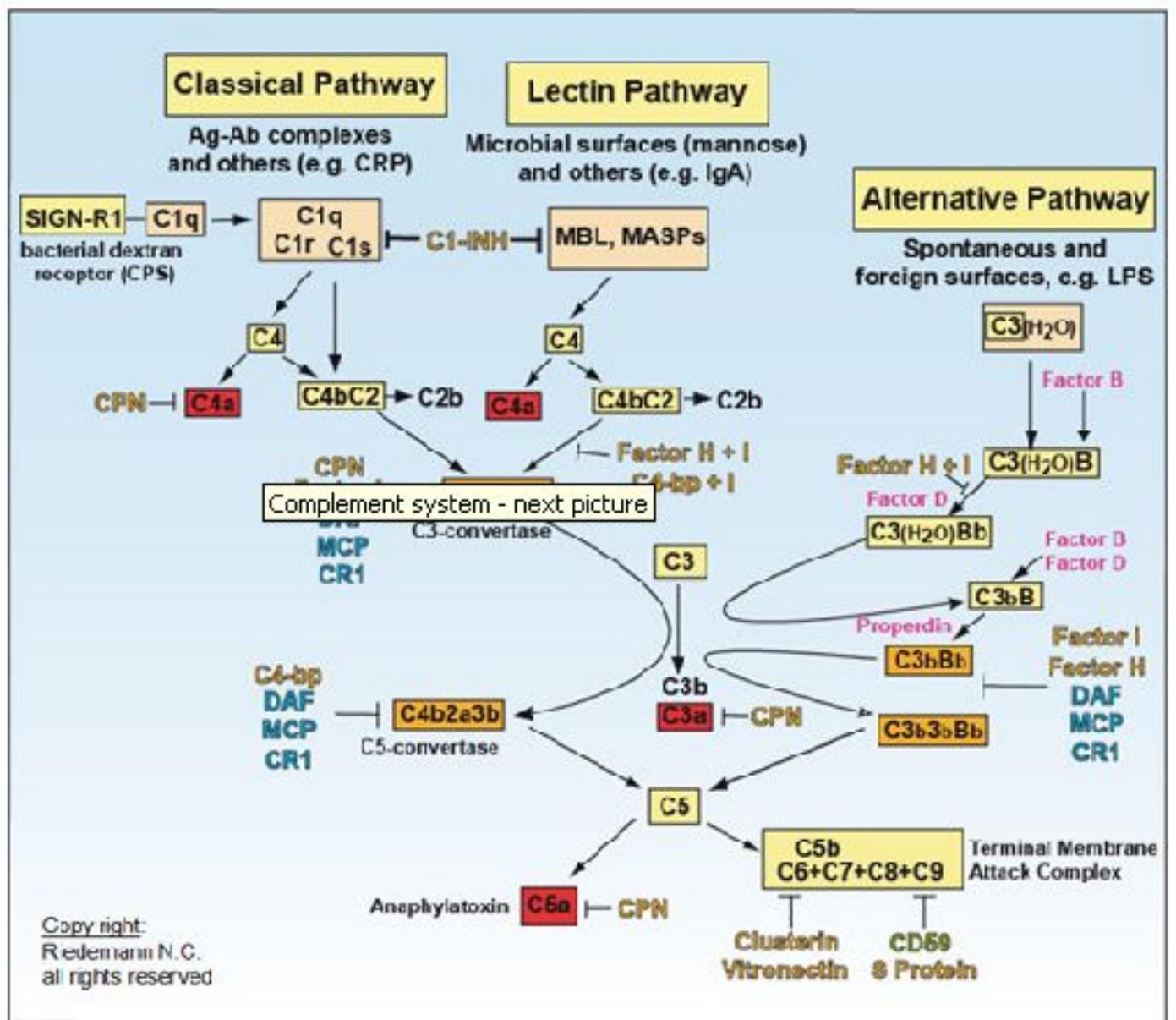
Повышение уровня СРБ:

- Хронические воспалительные процессы, инфекционные заболевания
- Курение
- Ожирение
- Сахарный диабет
- Повышение уровня триглицеридов, холестерина

Белки острой фазы

- СРБ
- Сывороточный амилоид А
- Маннозо-связывающий белок
- Орозомукоид
- G-глобулин
- Фибриноген,
- Церулоплазмин,
- Антигемофильный глобулин,
- Гаптоглобин
- Компоненты комплемента
- Ферритин

СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА



Функции компонентов активированного комплемента

1. Индукция воспаления
2. Активация хемотаксиса фагоцитов в очаг воспаления
3. Опсонизация - обеспечение прикрепления антигенов к фагоцитам
4. Лизис грамотрицательных бактерий и клеток человека, имеющих чужеродные эпитопы
5. Удаление вредных иммунных комплексов из организма

Основные изменения в периферической крови при ответе острой фазы

- Ускорение СОЭ
- Лейкоцитоз
- Эозинофильный лейкоцитоз
- Базофильный лейкоцитоз
- Моноцитарный лейкоцитоз
- Лимфоцитоз

Лихорадка -

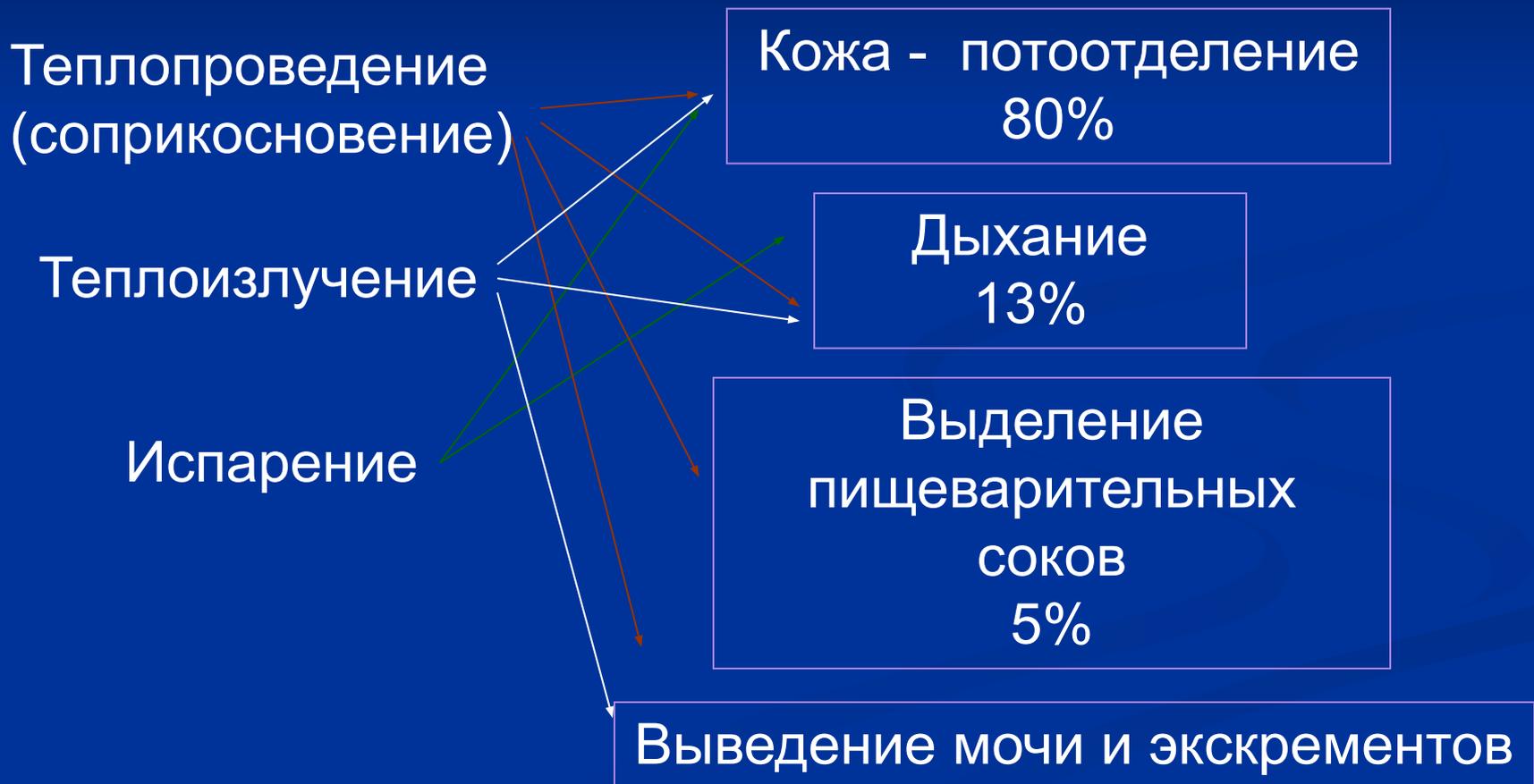
- это типовой патологический процесс,
- проявляющийся перестройкой теплорегуляции и повышением температуры тела
- с целью активизации защитно-приспособительных возможностей организма при воздействии на него повреждающих факторов.

Механизмы теплопродукции и теплоотдачи

Теплопродукция

Мышцы – 60 % Печень – 30% Прочие органы - 10%

Теплоотдача



Пирогены

- **Первичные**
 - Инфекционные (белковые компоненты возбудителей дизентерии, паратифа, туберкулеза; продукты жизнедеятельности вирусов и грибов; простейшие и гельминты)
 - Неинфекционные (продукты распада нормальных и патологически измененных тканей и лейкоцитов, иммунные комплексы, фрагменты комплемента)
- **Вторичные (ИЛ-1, 6, 8, ФНО-α)**

Интерлейкин-1

- Синтезируется практически всеми клетками
- **Является ключевым фактором развития ООФ при воспалительных процессах**
- ИЛ-1 обеспечивает координацию:
 - местных клеточных реакций
 - сосудистых реакций
 - мезенхимальных реакций
 - определяет формирование генерализованных реакций

Фактор некроза опухолей- α :

- Стимулирует катаболические процессы;
- Активирует клетки эндотелия и все виды лейкоцитов
- Способствует выработке печенью белков острой фазы

ИЛ-6:

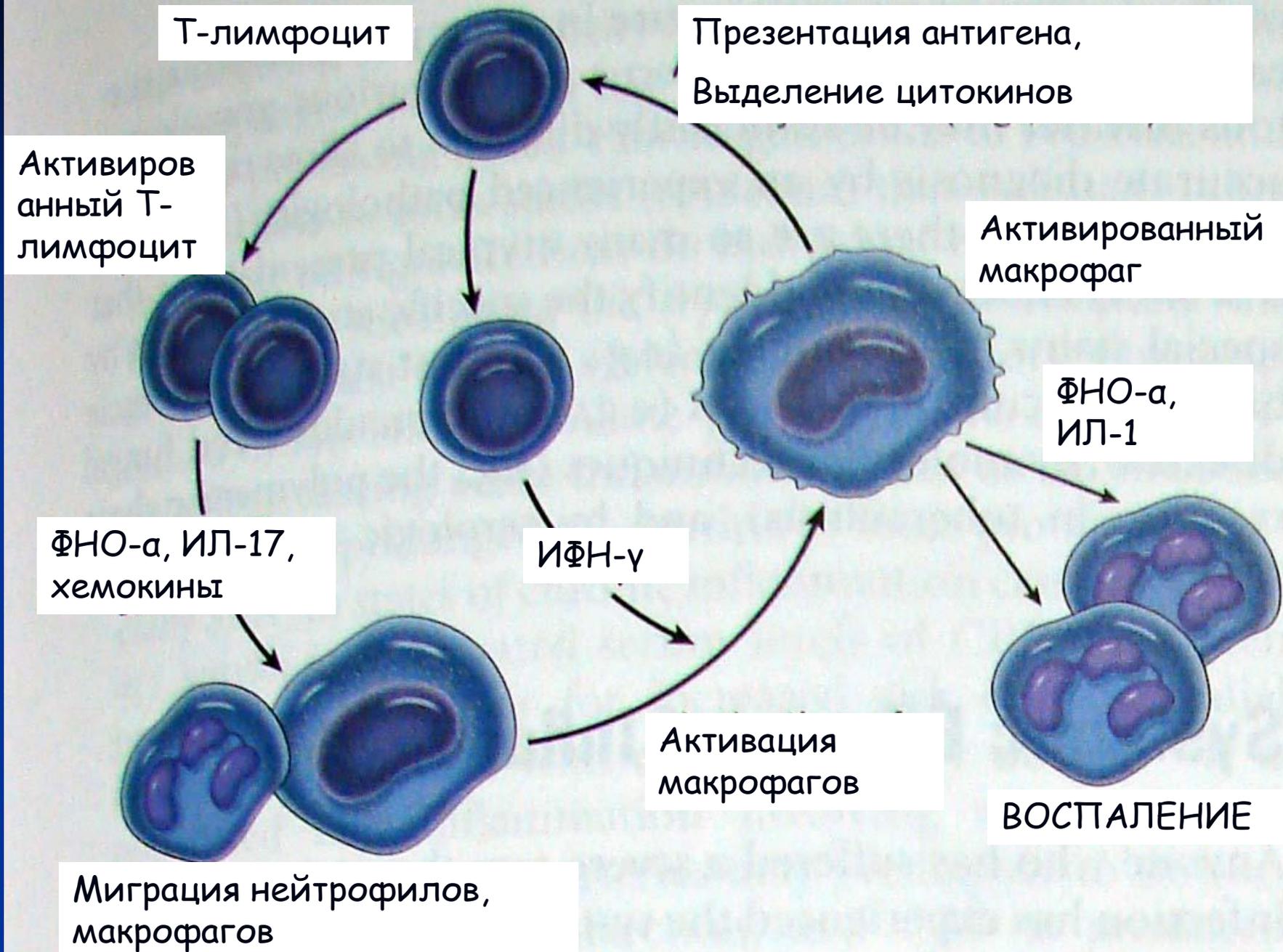
- Является индуктором белков острой фазы

ИЛ-8:

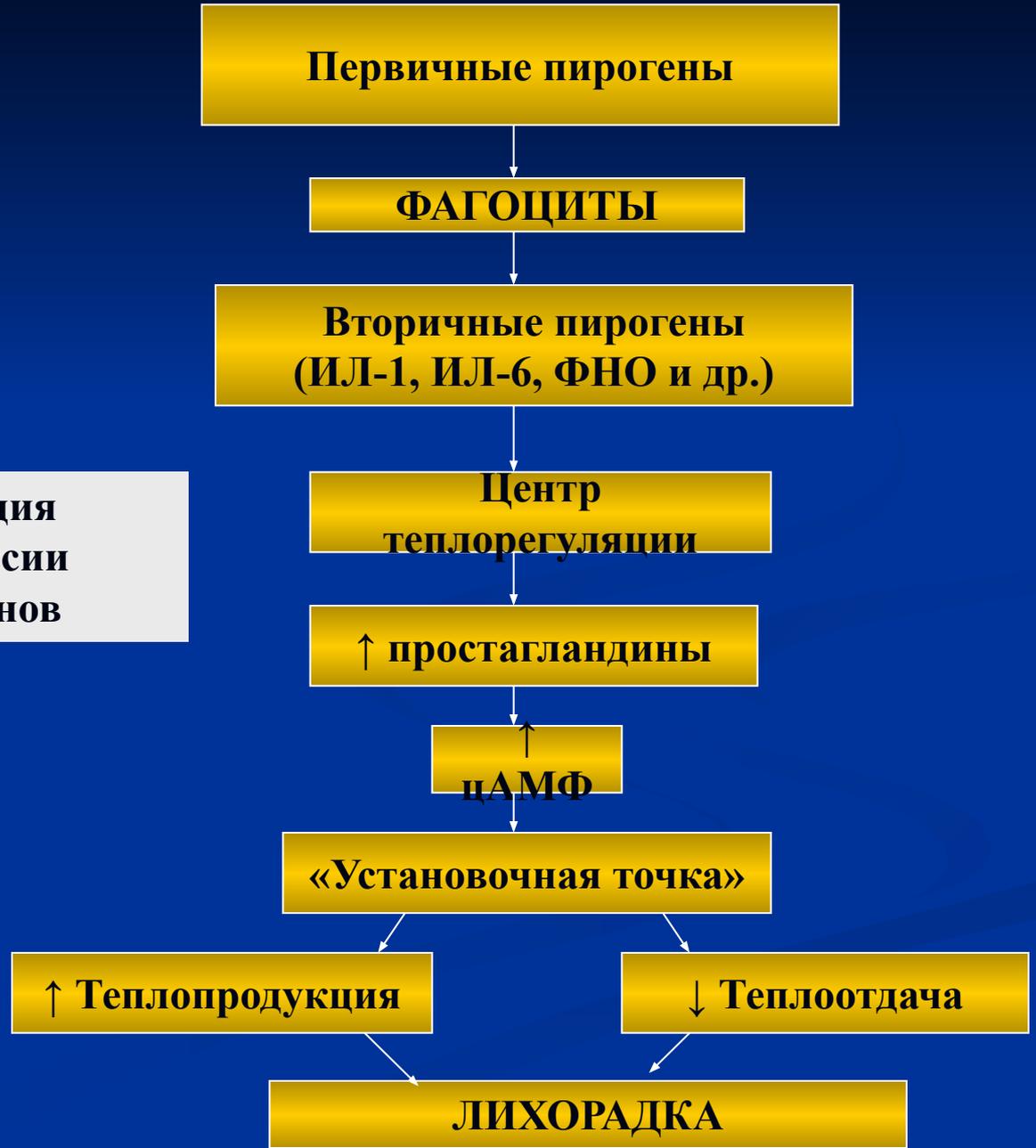
- Обеспечивает краевое стояние лейкоцитов, хемотаксис

Интерфероны (α , β , γ):

- Потенцируют ответ острой фазы
- Препятствуют репликации и сборке вирусов

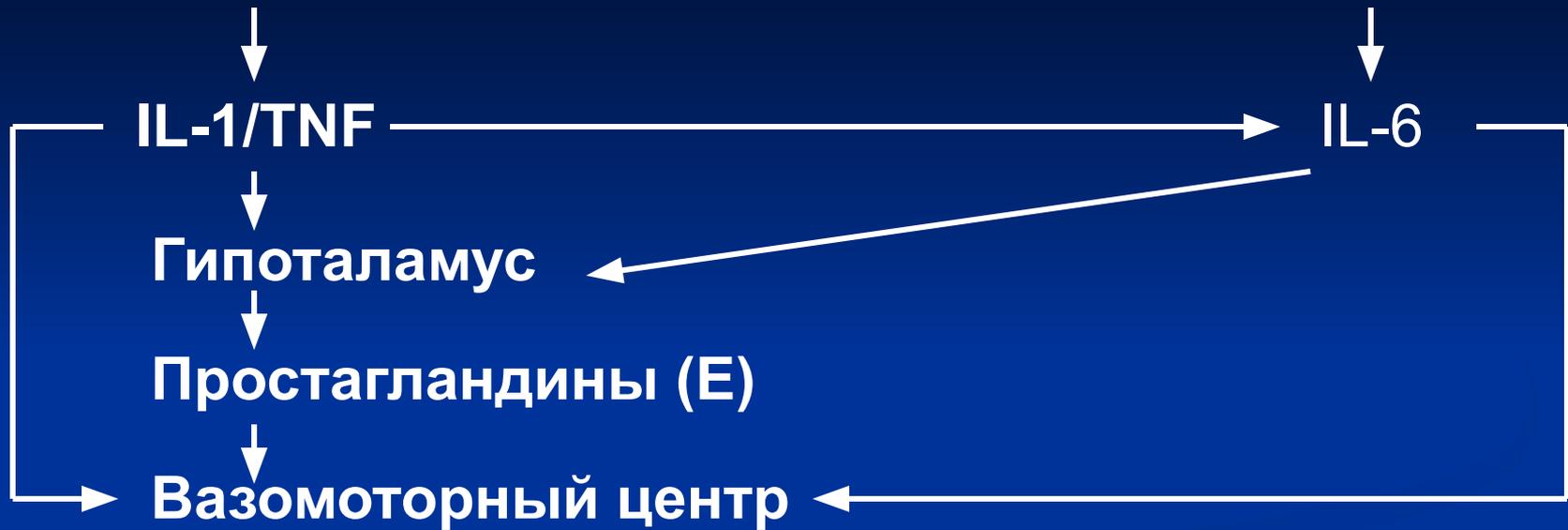


Гатогенез лихорадки



Механизмы лихорадки

Инфекция, токсины, иммунные комплексы, неоплазия



Симпатические нервы

Вазоконстрикция в коже

Уменьшение теплоотдачи

Лихорадка (жар)

Стадии развития лихорадки

- I-я стадия - подъема температуры
- II-я стадия - держания (или относительного стояния температуры на более высоком, чем в норме, уровне) температуры
- III-я стадия - снижения температуры

Стадии развития лихорадки

I-я стадия - подъема температуры

- преобладает теплопродукция над теплоотдачей
- возрастает температура тела
- возникает спазм мелких сосудов кожи и слизистых оболочек
- больной ощущает озноб, хотя температура прогрессивно нарастает

Стадии развития лихорадки
II-я стадия - относительного
стояния температуры на более
высоком, чем в норме, уровне

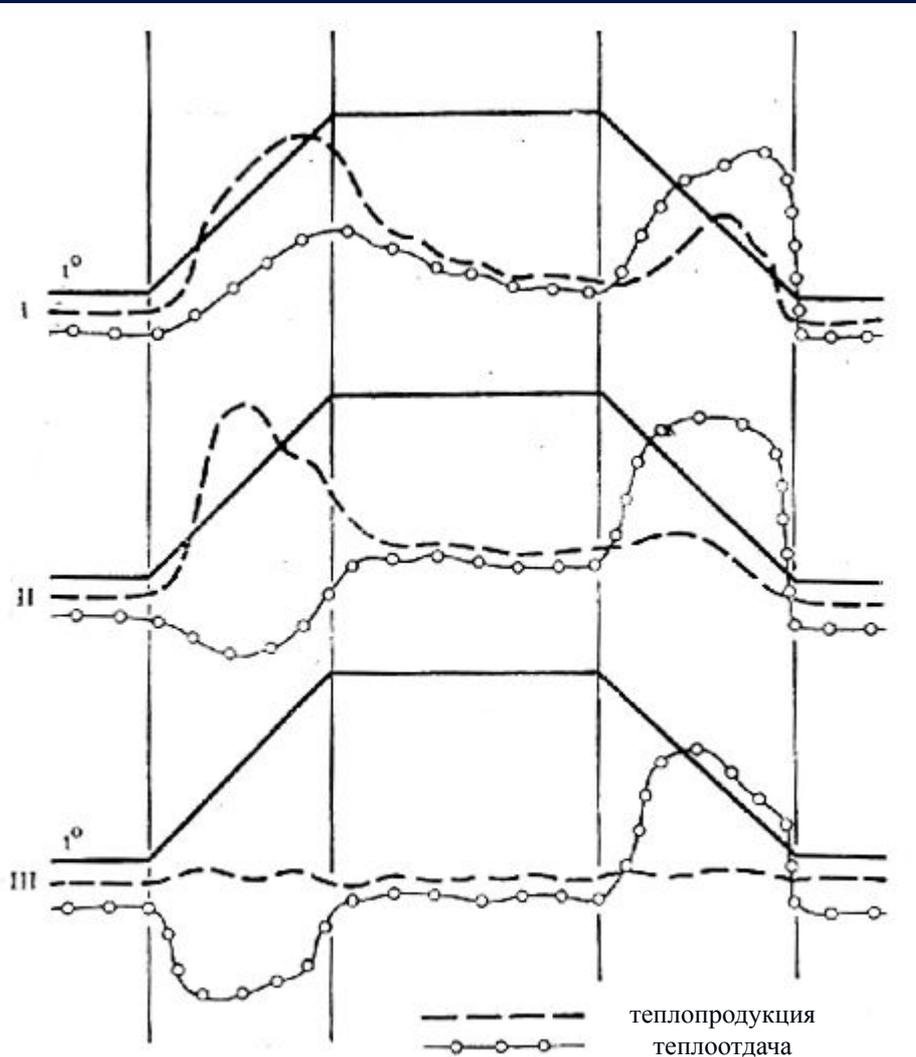
- Формирование равновесия между теплопродукцией и теплоотдачей
- Температура тела остается повышенной
- Больной испытывает чувство жара, нередко наблюдается гиперемия кожных покровов и слизистых

Стадии развития лихорадки

III-я стадия - снижения температуры

- Отрицательный тепловой баланс, т.е. преобладание теплоотдачи над теплопродукцией
- Организм теряет тепло, температура тела снижается до нормы

и теплоотдачи на разных стадиях лихорадки

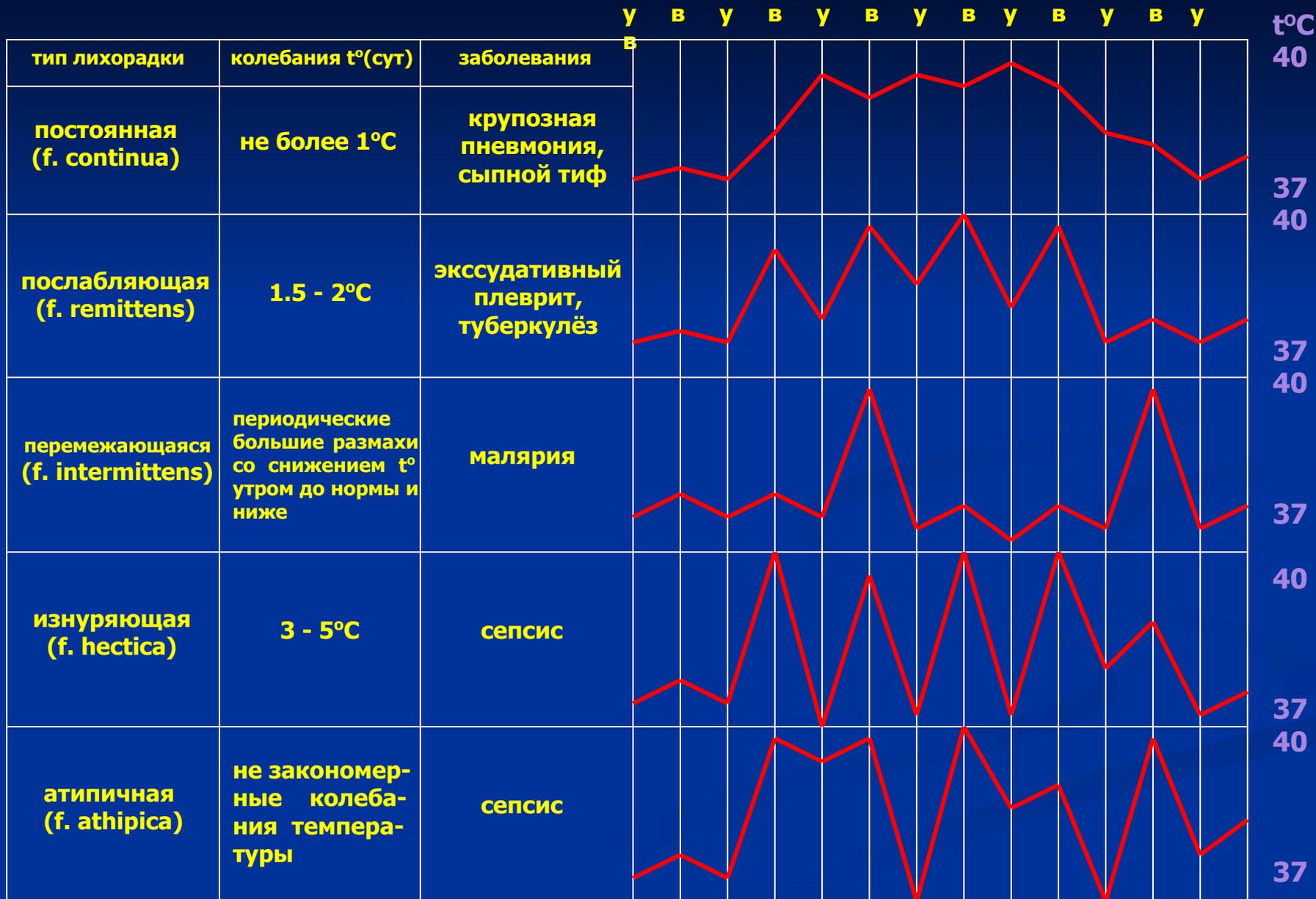


- I-я стадия: теплопродукция преобладает над теплоотдачей
- II-я стадия: теплопродукция и теплоотдача уравниваются между собой на более высоком температурном уровне
- III-я стадия: теплопродукция уменьшается по сравнению с теплоотдачей

Классификация лихорадки

- субфебрильная (не выше 38°C),
- фебрильная, или умеренная ($38-39^{\circ}\text{C}$),
- пиретическая, или высокая ($39-41^{\circ}\text{C}$),
- гиперпиретическая, или чрезмерная (выше 41°C)

Типы температурных кривых при лихорадке



Типы температурных кривых при лихорадке



Формы падения температуры при лихорадке

ЛИЗИС



КРИЗИС



Изменения обмена веществ при лихорадке

- Углеводный обмен: ↑ гликогенолиз
- Липидный обмен: ↑ липолиз, ↑ синтез кетоновых тел, ↑ окисление жирных кислот
- Белковый обмен: ↑ протеолиз

Работа органов и систем при лихорадке:

- НС: апатия, слабость, сонливость; при выраженной интоксикации – бред, галлюцинации, судороги и даже потеря сознания.
- ССС: ↑ ЧСС. В стадию подъема температуры - ↑ АД, в стадию стояния и падения температуры – ↓ АД.
- ЖКТ: уменьшается аппетит, ↓ моторная и эвакуаторная функции желудка, секреторная функция поджелудочной железы.
- МВС: В стадию подъема температуры обычно происходит увеличение диуреза, во время стояния температуры на высоком уровне диурез ↓, в стадию падения температуры диурез ↑.

Защитно-приспособительное значение лихорадки:

- Активация фагоцитоза
- Активация иммунной системы
- Повышение антитоксической функции печени
- Повышение выделительной функции почек
- Повышение бактерицидных свойств плазмы крови
- Повышение синтеза интерферона
- Бактериостатическое действие повышенной температуры тела

Патогенность лихорадки

- Ее чрезмерная интенсивность или продолжительность
- Преморбидные состояния (ИМ, АГ)
- Индивидуальная непереносимость высокой температуры тела

Гипертермия

Временное пассивное повышение температуры тела вследствие накопления в теле избыточного тепла.

Главное отличие лихорадки от перегревания:

гипертермия – это пассивное прогревание организма, который, несмотря на крайнее напряжение механизмов тепловыделения, не может отдать в сильно нагретую среду столько тепла, сколько необходимо для уравнивания его образования.

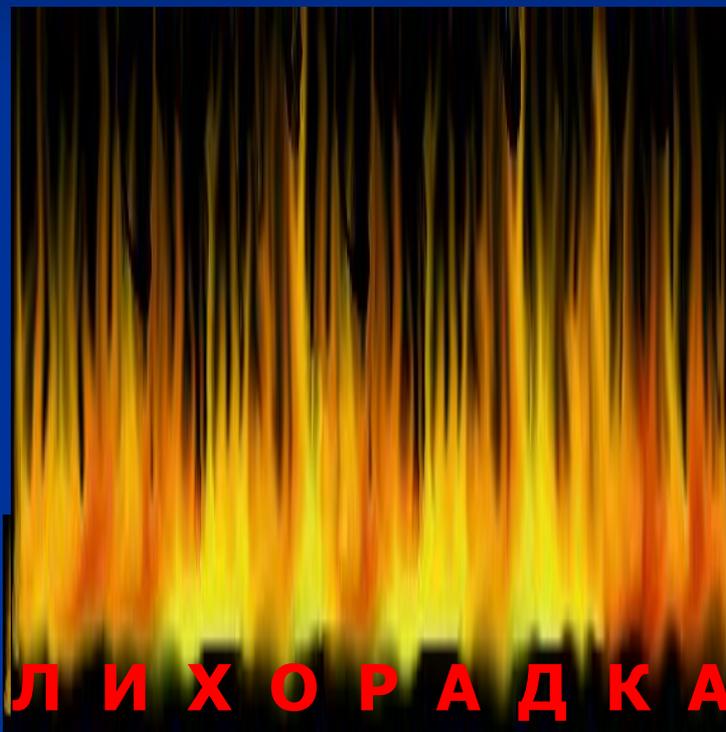
Гипертермические синдромы

- Злокачественная гипертермия
- Тиреоидный «шторм»
- Феохромоцитома
- ЧМТ

Лихорадка – это координированный типовой иммунонейроэндокринный ответ на пирогены

Пиротерапи

я



Рекомендуемая литература

Основная

- Литвицкий П.Ф. Патофизиология. ГЭОТАР-Медиа, 2008
- Войнов В.А. Атлас по патофизиологии: Учебное пособие. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 218с.

Дополнительная

- 4. Долгих В.Т. Общая патофизиология: учебное пособие.-Р-на-Дону: Феникс, 2007.
- 5. Ефремов А.А. Патофизиология. Основные понятия: учебное пособие.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
- 6. Патологическая физиология: учебное пособие для внеауд. работы по спец.- лечебное дело, педиатрия /сост. Е.Ю. Сергеева и др.- Красноярск: тип.КрасГМУ, 2010. Т.1., Т.2.
- 7. Патофизиология: руководство к практическим занятиям: учебное пособие /ред. В.В.Новицкий.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.

Электронные ресурсы

- 1. Фролов В.А. Общая патофизиология: Электронный курс по патофизиологии: учебное пособие.- М.: МИА, 2006.
- 2. Электронный каталог КрасГМУ

БЛАГОДАРЮ ЗА
ВНИМАНИЕ!