

**ЛИХОРАД**

**КА**

**Лихорадка (от лат. *febris*) - типовой патологический процесс, характеризующийся активной задержкой тепла в организме вследствие смещения на более высокий уровень «установочной точки» центра теплорегуляции под действием пирогенных факторов и повышением температуры тела.**

**В процессе возникновения и развития лихорадки основная роль отводится пирогенным веществам (от греч. *pyros* - огонь, *pyretos* - жар).**

**Они подразделяются на первичные и вторичные.**

**Первичный пироген - это главный этиологический фактор для развития лихорадки, а вторичный пироген - это основное звено патогенеза лихорадки.**

**Первичные пирогены могут быть инфекционного и неинфекционного происхождения**

**Инфекционные пирогены (или экзогенные) представляют собой термостабильные липополисахариды бактериальных мембран.**

**К ним относятся эндотоксины грамотрицательных бактерий, из которых были получены путем очистки от белка высокоактивные пирогенные препараты, такие как пирогенал, пиромен, пироксаль.**

**Кроме липополисахаридов, роль экзопирогенов могут играть полисахариды, белки и нуклеиновые кислоты возбудителей инфекций.**

**Первичные неинфекционные пирогены представляют собой продукты распада нормальных и патологически измененных тканей и лейкоцитов, иммунные комплексы, фрагменты комплемента.**

**Неинфекционная лихорадка наблюдается при:**

- некрозе тканей (например инфаркт миокарда);**
- наличии очагов асептического воспаления;**
- аллергических заболеваниях;**
- усиленном гемолизе эритроцитов;**
- развитии злокачественных опухолей;**
- асептической травме тканей (после хирургических операций);**
- после гемотрансфузий, парентерального введения вакцин, сывороток и других жидкостей.**

**Первичные пирогены, как инфекционные, так и неинфекционные, сами по себе не могут вызвать характерную для лихорадки перестройку теплорегуляции.**

**Их действие опосредуется через образование вторичных пирогенов, которые вызывают перестройку центра терморегуляции.**

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

**Свойствами вторичных пирогенов обладают:**

**IL-1 и IL-6,**

**фактор некроза опухолей (TNF- $\alpha$ ),**

**интерфероны (бета и гамма),**

**катионные белки**

**Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ).**

**Источниками вторичных пирогенов являются:**

**гранулоциты, моноциты и макрофаги,  
лимфоциты (синтез интерферона и TNF- $\alpha$ ).**

**эндотелиоциты,**

**клетки микроглии (синтез IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ).**



**В/в введение вторичных пирогенов вызывает лихорадку уже через 10-20 мин, а введение их даже в очень малых количествах в область теплорегулирующего центра (преоптическая область гипоталамуса) стимулирует развитие лихорадки почти немедленно.**

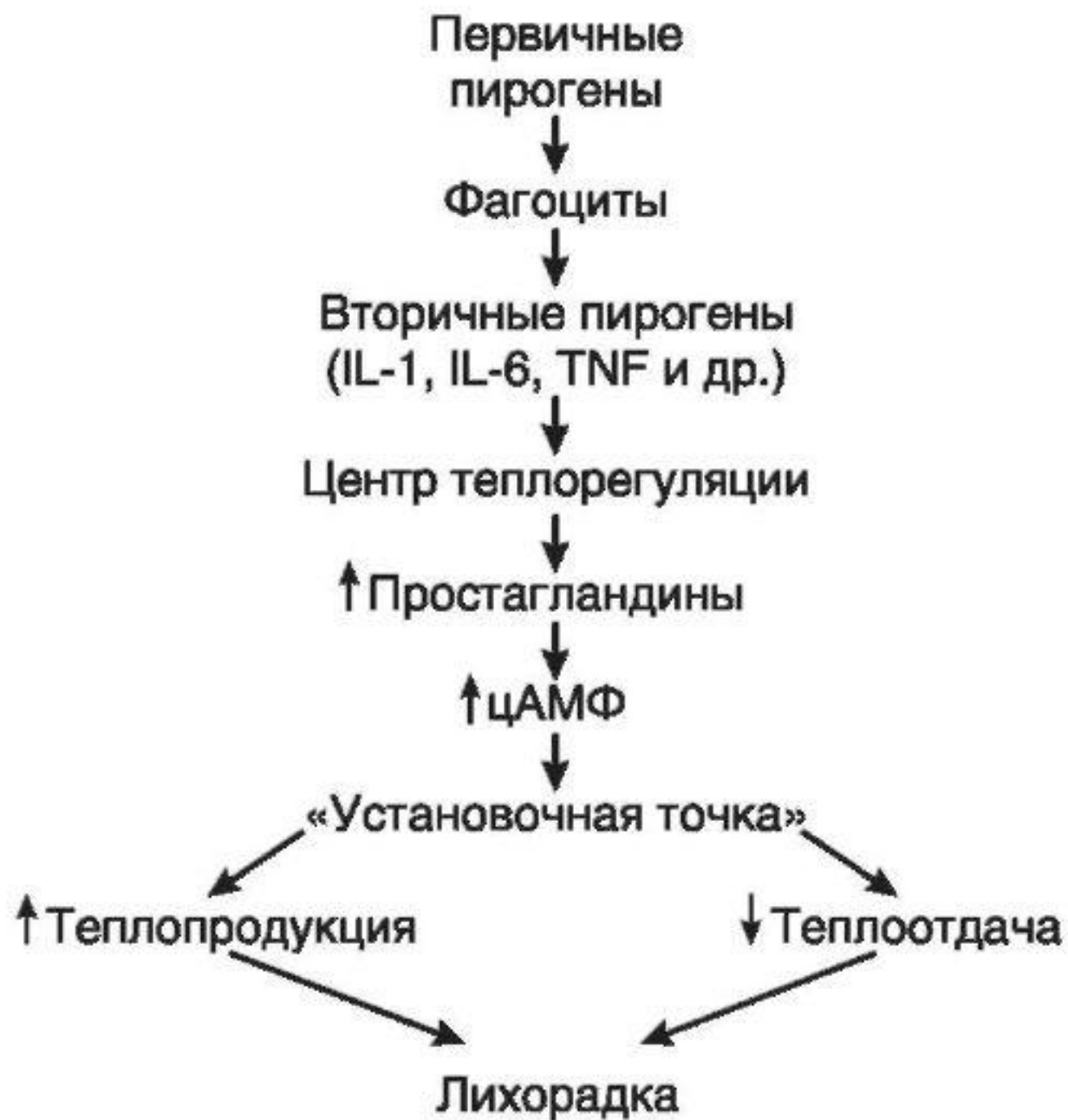
**Введение в преоптическую область первичных пирогенов развитием лихорадки не сопровождается, а после внутривенной инъекции очищенного эндотоксина повышение температуры происходит примерно через 45 мин.**

**Действие 2-х пирогенов на нейроны гипоталамуса реализуется через образование простагландинов:**

- пирогены активируют фосфолипазу A2**
- она расщепляет фосфолипиды нейрональных мембран с образованием арахидоновой кислоты**
- при участии фермента циклооксигеназы образуются простагландины (PGE1 и PGE2) повышающие в нейронах образование цАМФ**

**Действие 2-х пирогенов на нейроны гипоталамуса реализуется через образование простагландинов:**

- **это приводит к изменению порогов чувствительности «холодовых» и «тепловых» нейронов к температуре и вызывает смещение «установочной точки» (*set point*) на более высокий уровень.**



**Образование простагландинов - одно из ключевых звеньев лихорадки:**

**введение в боковые желудочки мозга**

**экспериментальных животных следовых количеств PGE1 или PGE2 у них быстро развивалась лихорадка.**

**Подавление синтеза простагландинов аспирином или парацетамолом (блокаторы циклооксигеназы) снижает температуру тела при лихорадке, но не изменяет нормальную температуру тела.**

# ПАТОГЕНЕЗ

**В результате смещения «установочной точки» под действием пирогенов повышается чувствительность «холодовых» нейронов, и нормальная температура 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».**

# ПАТОГЕНЕЗ

**Реализация повышения температуры тела идет через эндокринные железы (щитовидная железа), симпатическую нервную систему.**

**При гипертиреозе введение экзогенных пирогенов сопровождалось развитием более выраженной лихорадки.**

**При гипотиреозе наблюдалось явление обратного порядка.**

# ПАТОГЕНЕЗ

**Вазопрессин, аденокортикотропный гормон (АКТГ) и меланоцитостимулирующий гормон принимают участие в эндогенном антипирезе – механизме, ограничивающем развитие чрезмерно выраженной лихорадки.**

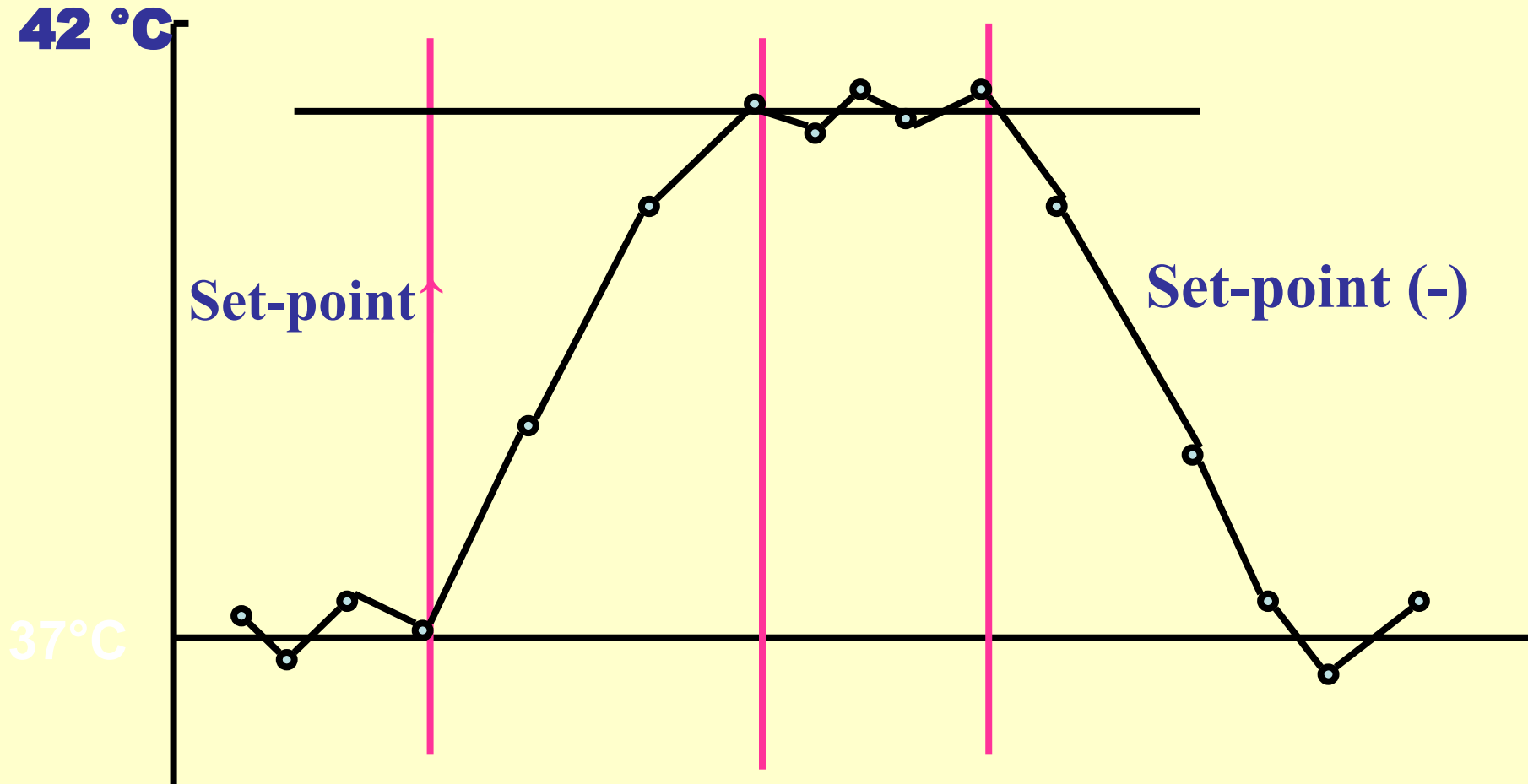


# СТАДИИ ЛИХОРАДКИ

Независимо от степени выраженности лихорадки в ней различают три стадии:

- 1) подъема температуры тела (*st.incrementum*);
- 2) стояния температуры на высоком уровне (*st. fastigium*)
- 3) понижения температуры (*st.decrementum*).

# Фазы лихорадки



# Стадия повышения температуры

**Превалирование теплообразования над теплоотдачей.**

**Повышение теплообразования обусловлено усилением окислительных процессов в клетках организма**

**(несократительный термогенез) и повышением мышечного тонуса - (сократительный термогенез).**

# Стадия повышения температуры

У новорожденных и детей раннего возраста дрожание не наблюдается, но в значительной степени возрастает несократительный термогенез за счет стимуляции под действием катехоламинов окислительных процессов в буром жире.

# **Стадия повышения температуры**

**Снижение теплоотдачи – результат спазма поверхностных сосудов (активация симпатического тонуса).**

**Теплоотдача посредством конвекции, теплопроводения и теплоизлучения падает.**

**Угнетается функция потовых желез и уменьшается потоотделение.**

## **Стадия повышения температуры**

**Кожа становится бледной и сухой.**

**Конечности холодные.**

**Происходит раздражение терморецепторов кожи, что сопровождается дополнительным рефлекторным возбуждением «холодовых» нейронов в преоптической области и центров симпатической нервной системы в заднем гипоталамусе.**

## **Варианты первой стадии 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.**

**N.B.**

**Чаще всего нарастание температуры тела обусловлено в большей степени снижением теплоотдачи, чем повышением теплообразования.**

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

**Установлено, что ограничение повышения температуры тела при лихорадке объясняется функционированием особого механизма, называемого **эндогенным антипирезом**.**

**В этом процессе принимает участие вазопрессин.**



**Электрическая стимуляция паравентрикулярных ядер гипоталамуса, где образуется аргининвазопрессин, снижает проявления лихорадочной реакции у экспериментальных животных.**

**Развитие лихорадки сопровождается выбросом вазопрессина в спинномозговую жидкость и область вентральной перегородки мозга.**

**Кроме вазопрессина, в ограничении лихорадки участвуют АКТГ, глюкокортикоиды, меланоцитостимулирующий гормон и ангиотензин-II.**

**Антипиретический эффект стероидов связывают с их воздействием на выработку антифосфолипазных протеинов, которые угнетают фосфолипазу А2, а следовательно, синтез и выделение простагландинов - медиаторов лихорадки.**

**Подъем температуры в первую стадию лихорадки при одних заболеваниях происходит быстро, в течение нескольких часов (например, при гриппе), тогда как в других случаях проходит несколько дней, пока температура достигнет наивысшего уровня (например, при брюшном тифе).**

## **Стадия высокого стояния температуры.**

**Равновесие осуществляется на более высоком уровне, чем в норме.**

**Дальнейшему подъему температуры препятствует соответствующее усиление теплоотдачи, «сброс» лишнего тепла.**

## **Стадия высокого стояния температуры.**

**Происходит расширение сосудов кожи (гиперемированная и горячая).**

**Учащается дыхание.**

**Озноб и дрожь исчезают, следовательно уменьшается теплообразование.**

**Наблюдаются суточные колебания температуры тела в соответствии с циркадным ритмом.**

## **Стадия снижения температуры**

**Начало этой стадии обусловлено прекращением образования в организме вторичных пирогенов.**

**«Установочная точка» возвращается к нормальному уровню, и повышенная температура тела начинает восприниматься как чрезмерная.**

**Как следствие начинается выраженная отдача тепла за счёт расширения сосудов кожи и усиленного потоотделения.**

# Стадия снижения температуры

**Существует два варианта снижения температуры тела:**

- **критическое**
- **литическое**

**Критический спад происходит быстро, в течение нескольких часов, вследствие резкого расширения поверхностных сосудов и обильного потоотделения, что может сопровождаться падением артериального давления вплоть до развития коллапса.**

**Литический вариант происходит медленно, на протяжении нескольких дней, что представляет меньшую опасность для больного.**

## **ВИДЫ ЛИХОРАДКИ**

- **В зависимости от продолжительности:**
  - эфемерная (1-3 дня)
  - острая (до 15 дней)
  - подострая (до 1,5 месяца)
  - хроническая (более 1,5 месяца).



# ВИДЫ ЛИХОРАДКИ

- По степени подъема температуры:
  - субфебрильная (37,1-37,9 °C)
  - умеренная (38-39,5 °C)
  - высокая (39,6- 40,9 °C)
  - гиперпиретическая (41 °C и выше), например при столбняке и менингите.

# ВИДЫ ЛИХОРАДКИ

- **В зависимости от суточных колебаний температуры:**
  - **постоянная**
  - **послабляющая**
  - **перемежающая**
  - **изнуряющая**
  - **возвратная**
  - **атипичная.**

### **Постоянная лихорадка (*febris continua*):**

Характеризуется высоким подъемом температуры с суточными колебаниями не выше 1 °С (крупозная пневмония, сыпной тиф и др.).

---

### **Послабляющая лихорадка (*f. remittens*):**

Суточные колебания температуры превышают 1 °С, но снижения до нормы не происходит. Такой вид лихорадки наблюдается при большинстве вирусных и многих бактериальных инфекциях (экссудативный плеврит, туберкулез и др.).

---

### **Атипичная лихорадка (*f. atypica*):**

Отличается совершенно незакономерными колебаниями температуры, причем максимальный подъем ее происходит утром (некоторые формы туберкулеза, сепсис).

## **Перебежающая лихорадка (f. intermittens):**

Характеризуется большими колебаниями суточной температуры с падением ее по утрам до нормы или ниже (гнойная инфекция, туберкулез, некоторые разновидности малярии, ревматоидный артрит, лимфомы и др.).

---

## **Изнуряющая лихорадка *f. hectica*):**

Суточные колебания температуры достигают 3-4 °С. Наблюдается при гнойных процессах, сепсисе, туберкулезе и других заболеваниях.

---

## **Возвратная лихорадка (*f. recurrens*):**

Характеризуется чередованием лихорадочных и безлихорадочных периодов, длительность которых колеблется от одних до нескольких суток (возвратный тиф, лимфогранулематоз, малярия и др.).

	Температурные кривые																Название лихорадки	Суточные колебания температуры	При каких заболеваниях встречаются
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
40 39 38 37 36 35																	Постоянная ( <i>f. continua</i> )	Не более 1°	Брюшной и сыпной тиф, крупозная пневмония
40 39 38 37 36 35																	Послабляющая ( <i>f. remittens</i> )	1-2°	Брюшной тиф, катаральная пневмония, туберкулез
40 39 38 37 36 35																	Переменная ( <i>f. intermittens</i> )	Большие размахи со снижением утренней t° до нормы и ниже	Туберкулез, болезни печени, септические заболевания, малярия
41 40 39 38 37 36																	Изнуряющая ( <i>f. hectica</i> )	3-5°	Сепсис
40 39 38 37 36 35																	Извращенная ( <i>f. inversus</i> )	Подъем t° утром, снижение вечером	Септические процессы, туберкулез
40 39 38 37 36 35																	Атипичная ( <i>f. atypica</i> )	Незакономерные колебания	Сепсис
40 39 38 37 36 35																	Возвратная ( <i>f. recurrens</i> )	Периоды периксии и апирексии длятся по несколько суток	Возвратный тиф

Показатель	I стадия	II стадия	III стадия
Частота сокращений сердца	↑	↑	Нормальная
Артериальное кровяное давление	↑	↓ или нормальное	↓ или нормальное
Частота дыхания	↓	↑	↑ или нормальная
Диурез суточный	↑	↓	↑ — литическое падение температуры ↓ — критическое падение температуры
Кислотно-основное состояние	Нормальное	Газовый алкалоз или метаболический ацидоз	Нормальное
Гиперкетонемия	Слабая	Выраженная	Отсутствует
Теплопродукция	↑	↑	↑ или нормальная
Теплоотдача	↓	↑	↑

# ГИПЕРТЕРМИЯ

**В отличие от лихорадки повышение температуры тела при гипертермии (перегревании) является не активным, а пассивным процессом, и деятельность теплорегулирующих центров направлена не на накопление в организме тепла, а на его отдачу, с целью сохранения температурного гомеостаза.**

# **ГИПЕРТЕРМИЯ**

## **ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ:**

- **Неограниченное ускорение скорости биохимических реакций, связанное с повышением температуры – дальнейший подъем температуры тела.**
- **Увеличение работы органов, связанное с повышением температуры– тахикардия, возбуждение ЦНС; судороги мышц - дальнейший подъем температуры тела.**
- **Денатурация термолабильных молекул (в основном ферментов и рецепторов).**
- **Синтез провоспалительных цитокинов и свободных радикалов кислорода.**



# ТЕРМОТОЛЕРАНТНОСТЬ

Способность клетки переносить и выживать при высокой температуре тела. Обеспечивается цитопротекторными механизмами:

- 1. Антиоксидантная система**
- 2. Белки теплового шока (БТШ)  
(Heat shock proteins – HSP)**

# **1. Антиоксидантная система:**

**Супероксиддисмутаза**

**Каталаза**

**Глутатион**

**Витамин Е**

**Тиоредоксин**

**Селен и др.**

## 2. Белки теплового шока (БТШ)

**БТШ обеспечивают толерантность и выживание клетки при:**

- гипоксии,**
- УФ радиации, действию цитокинов (TNF- $\alpha$ ),**
- действию токсинов,**
- окислительном стрессе,**
- высокой температуре.**

# ЭФФЕКТЫ БТШ

- **Контроль транскрипции молекул белка.**
- **Формирование третичной структуры молекул белка (folding).**
- **Защита молекул белка от денатурации, агрегации и преципитации.**
- **Распад аномальных молекул белка.**
- **Запуск ресинтеза аномальных молекул белка.**
- **Блок апоптоза клеток с обратимыми повреждениями.**
- **Запуск апоптоза клеток с необратимыми повреждениями.**
- **Стабилизация барьеров организма.**

## **КЛАССИФИКАЦИЯ БТШ:**

- **HSP27** – стабилизация цитоскелета, ядра;
- **HSP60** – рефолдинг аномальных белков, предотвращение агрегации белков;
- **HSP70 f-** антиапоптогены
- **HSP72** – фолдинг белков
- **HSP73** – шаперонины белков

# НАРУШЕНИЯ ТЕПЛОРЕГУЛЯЦИИ

- **Тепловой удар** — гипертермия с декомпенсацией жизненноважных органов: из-за блока митохондриальных ферментов
- Проявления: потеря сознанияпрекращение потоотделения.
- **Солнечный удар** – нарушения нервной деятельности вызванное прямым воздействием солнечных лучей на голову

# **ПАТОГЕНЕЗ ГИПЕРТЕРМИИ**

## **Стадии гипертермии:**

- 1. Стадия компенсации**
- 2. Стадия декомпенсации**

# Стадия компенсации

- Активация теплоотдачи и угнетение теплопродукции:

▶ при температуре среды 30—31 °С теплоотдача реализуется конвекцией и излучением; происходит расширение сосудов кожи.

▶ при температуре среды 32—33 °С прекращается теплоотдача конвекцией и излучением; тепло отдается потоотделением (испарение 1 ml пота = потеря 0,6 ккал).

потовые железы синтезируют калликреин который расщепляет глобулины с образованием брадикинина – расширение сосудов



- **Активизируется симпато-адреналовая система**  
тахикардия, спазм крупных артерий,  
централизация кровообращения
- **Неврастерический тепловой синдром**  
слабость, апатия, сонливость, головные боли.  
- при температуре среды 38—39 °С  
температура тела увеличивается на 1,5— 2 °С:
  - легочная гипервентиляция, гипокапния,  
респираторный алкалоз
  - Увеличиваются окислительные процессы,  
растет теплопродукция, тканевая гипоксия,  
метаболический ацидоз, угнетение клеточных  
ЭНЗИМОВ
  - Обезвоживание с гемоконцентрацией
  - Потери  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  ;

## Стадия декомпенсации

- Температура тела составляет 41—43°C:
  - кожа гиперемирована, горячая, сухая;
  - потоотделение отсутствует
  - тахикардия, недостаточность кровообращения
  - гипоксия
  - Активация анаэробного гликолиза, ацидоз
  - ДВС синдром

- **Обезвоживание**

- потеря 9—10% жидкости – нарушение жизнедеятельности – “пустынная болезнь”.
- Истощение надпочечников – гиподинамия, мышечная слабость, недостаточность кровообращения, артериальный коллапс.

## ▶ **Цитопатологические процессы:**

- Денатурация молекул: ДНК, белков, липидов.
- Поступление в кровь:
  - токсических «молекул средней массы» ( 500 - 5000 Da) – олигосахариды, полиамины, пептиды, нуклеотиды, гликопротеины и др. ;
  - белков теплового шока;
  - провоспалительных цитокинов (медиаторы системной воспалительной реакции).
- Активация оксидативного стресса.

# Гипертермия марафона

