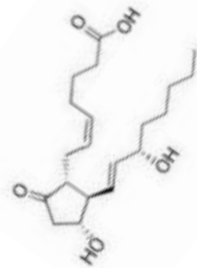
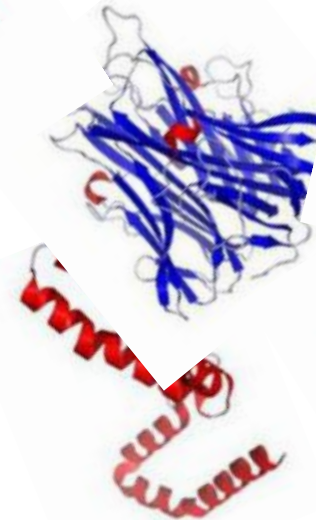
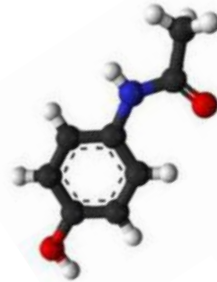
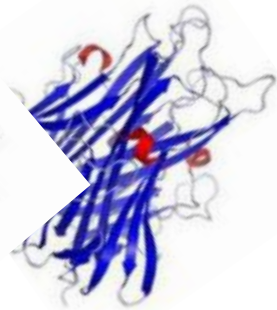
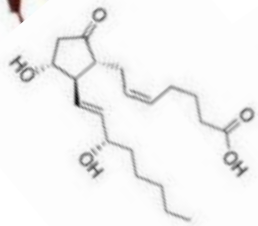


Тихорадка



Определение

Лихорадка - результат взаимодействия между периферической иммунной системой и мозгом.

Лихорадка определяется как однократная температура во рту более 38.3 С и более 38.0 С в течение 1 часа

В экспериментальной работе с мышами лишенными способности вырабатывать ИЛ-1 или ИЛ-6 лихорадка в ответ на пирогены не развивалась.

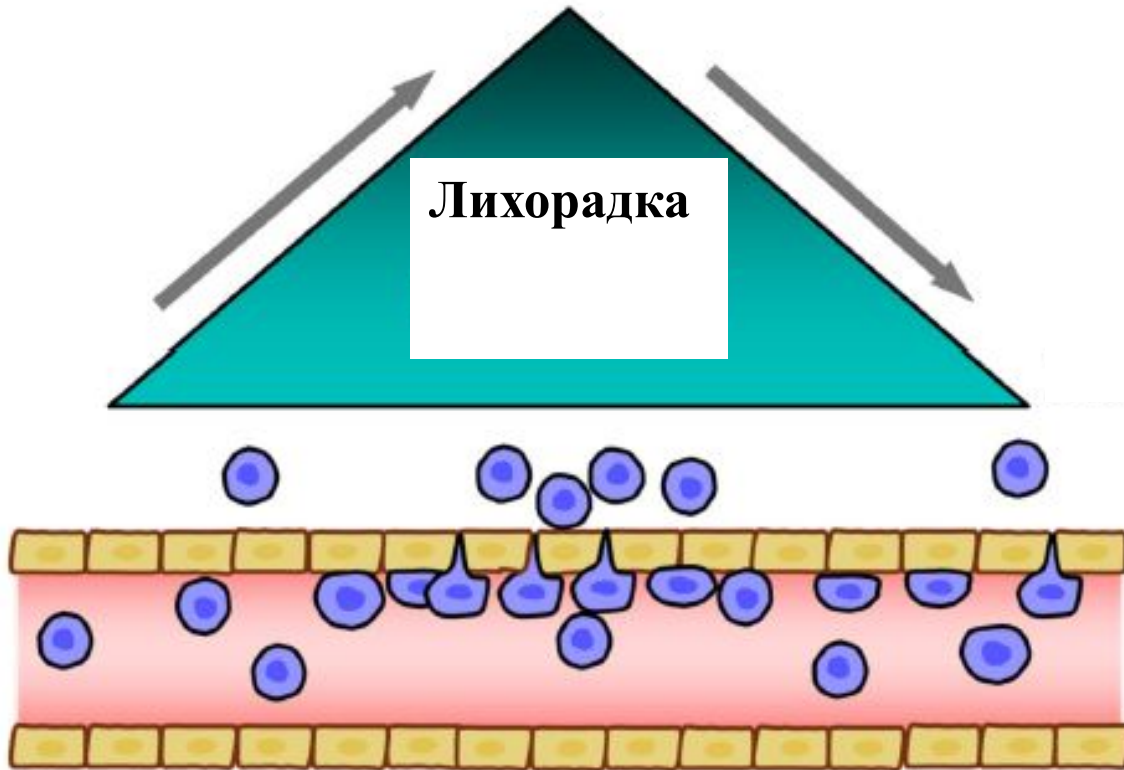
**Mayo Clin Proc. 2006;81(6):835-848
92:2648-2655, 2002. J Appl Physiol**



Основное значение термальной ИНДУКЦИИ

Ускорение трафика лейкоцитов по лимфатической системе, поскольку она устойчива к молекулам модуляторам адгезии.

Лихорадка



Великое значение термальной индукции

**Это начало и завершение
воспаления**

Список пирогенов

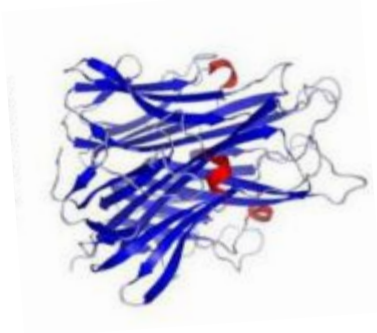
Table 1 Inflammatory mediators of interest

Mediator	Role in Pyrexia or Inflammation	Reference
IL-1 β	Potent endogenous pyrogen	[30]
IL-1RA	Endogenous anti-pyretic cytokine	[31]
IL-4	Key mediator of humoral and adaptive immunity	[32]
IL-6	Potent pro-inflammatory cytokine and pyrogen	[30]
IL-8	Neutrophil chemotactic factor	[33]
IL-10	Endogenous anti-pyretic cytokine	[34]
IL-17	Potent pro-inflammatory mediator	[35]
IL-18	Amplifies the innate immune response	[36]
IFN- γ	Endogenous pyrogen	[30]
TNF- α	Endogenous pyrogen and ubiquitous inflammatory mediator	[37]
RANTES	Chemotactic factor for T-cells, dendritic cells, and NK cells	[38]
MIP-1 α	Leukocyte chemotactic factor	[39]
GRO- α	Neutrophil chemotactic factor	[40]
TRAIL	Involved in inducing cellular apoptosis	[41]
sTNF-R1	Involved in mediating the apoptotic effects of TNF- α	[42]
sTNF-RII	Involved in modulating T-cell proliferation	[42]
HSPs (60, 70, 90)	Mediators of an adaptive response to cellular stress	[43]

Abbreviations: *IL-1 β* , interleukin-1 β ; *IL-1RA*, interleukin-1 receptor antagonist; *IL-4*, interleukin-4; *IL-6*, interleukin-6; *IL-8*, interleukin-8; *IL-10*, interleukin-10; *IL-17*, interleukin-17; *IL-18*, interleukin 18; *IFN- γ* , interferon- γ ; *TNF- α* , tumor necrosis factor- α ; *RANTES*, Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed, and Secreted; *MIP-1 α* , macrophage inflammatory protein-1 α ; *GRO- α* , growth-related oncogene- α ; *TRAIL*, tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand; *sTNF-R1*, soluble tumor necrosis factor- α receptor-I; *sTNF-RII*, soluble tumor necrosis factor- α receptor-II; *HSPs*, heat shock proteins; *NK*, natural killer

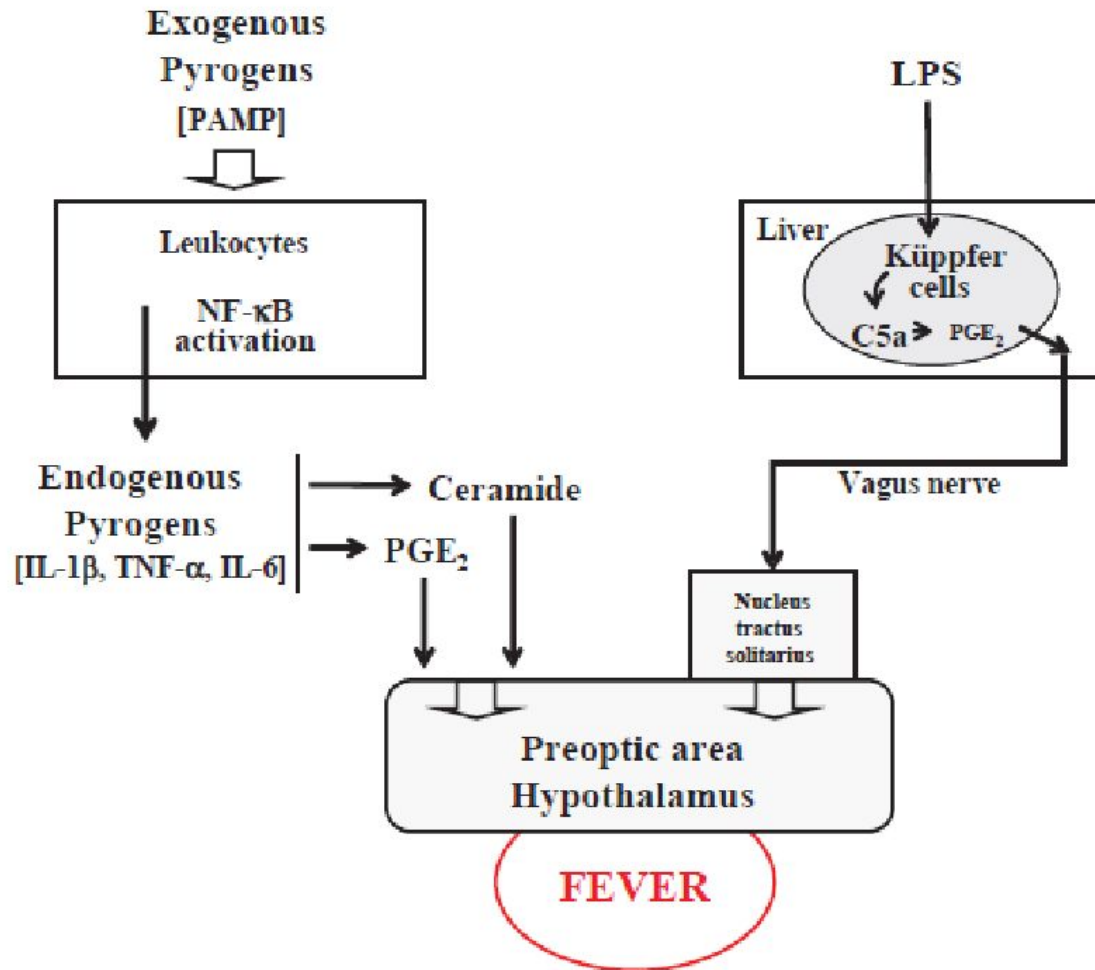
Патогенез лихорадки

Инфекция, токсины, неоплазии, иммунные комплексы стимулируют выделение ИЛ-1, 6, ФНО, которые действуют на гипоталамус, побуждая его выделять ПГ Е, который стимулирует вазомоторные нервы, отчего усиливается симпатическая стимуляция и кожная вазоконстрикция, в итоге уменьшается выделение тепла и появляется лихорадка. Повышение температуры улучшает киллинг лейкоцитов и мешает репродукции некоторых микроорганизмов.



Патогенез лихорадки

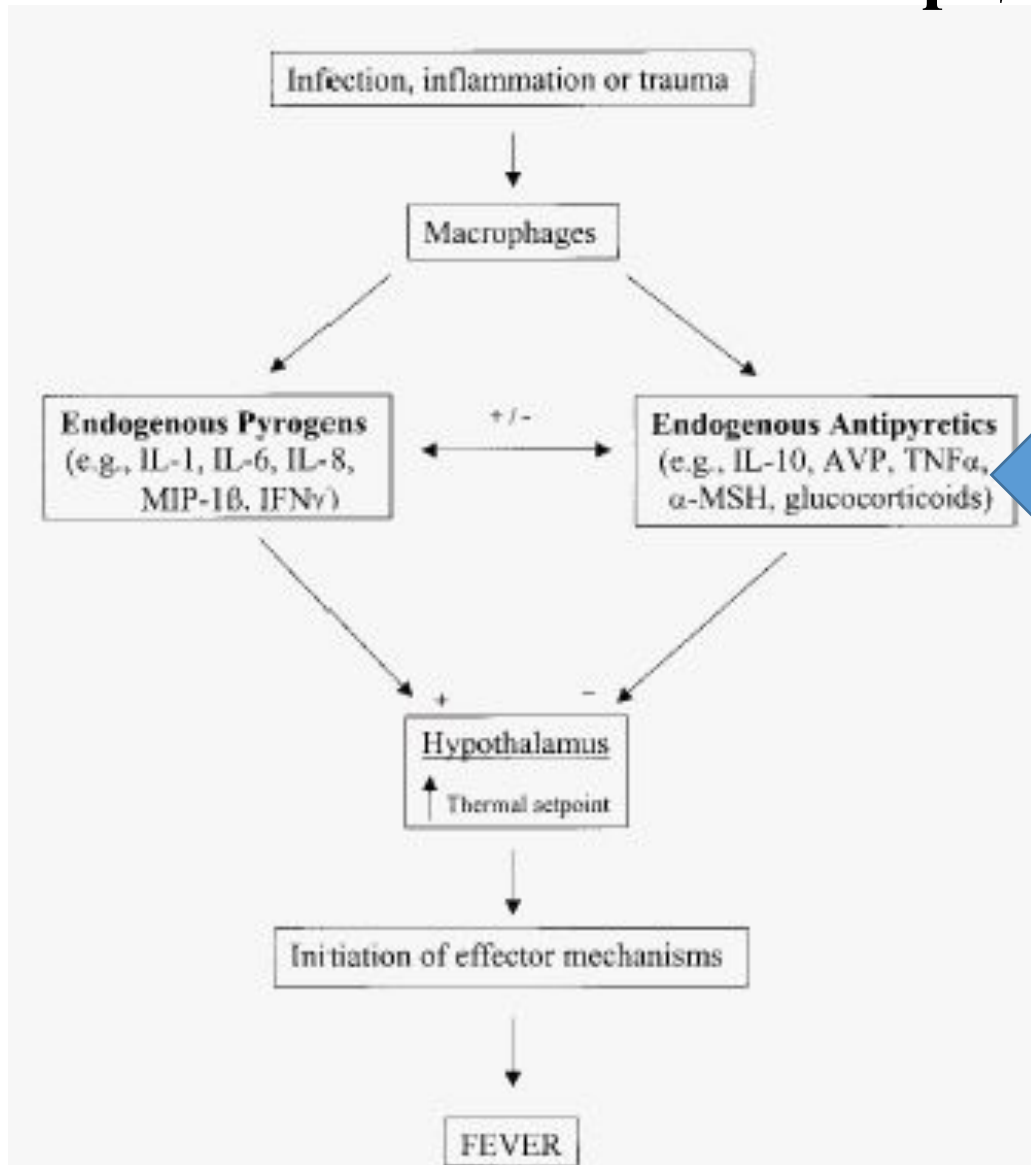
Ранний короткий подъем температуры клинически коррелирующий с ознобом и дрожью вызван депрессией теплочувствительных нейронов через альфа 1 рецепторы



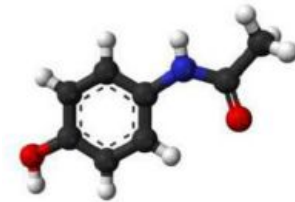
Отсроченный подъем температуры приводит к стойкому повышению внутренней температуры связано с взаимодействием норэпинефрина с альфа-2 рецепторами, вырастает синтез ПГ E2 через ЦОГ путь.

Figure 1. Proposed methods of activation of the hypothalamus. LPS, lipopolysaccharide; PAMP, pathogen-associated molecular pattern; PGE₂, prostaglandin E₂.

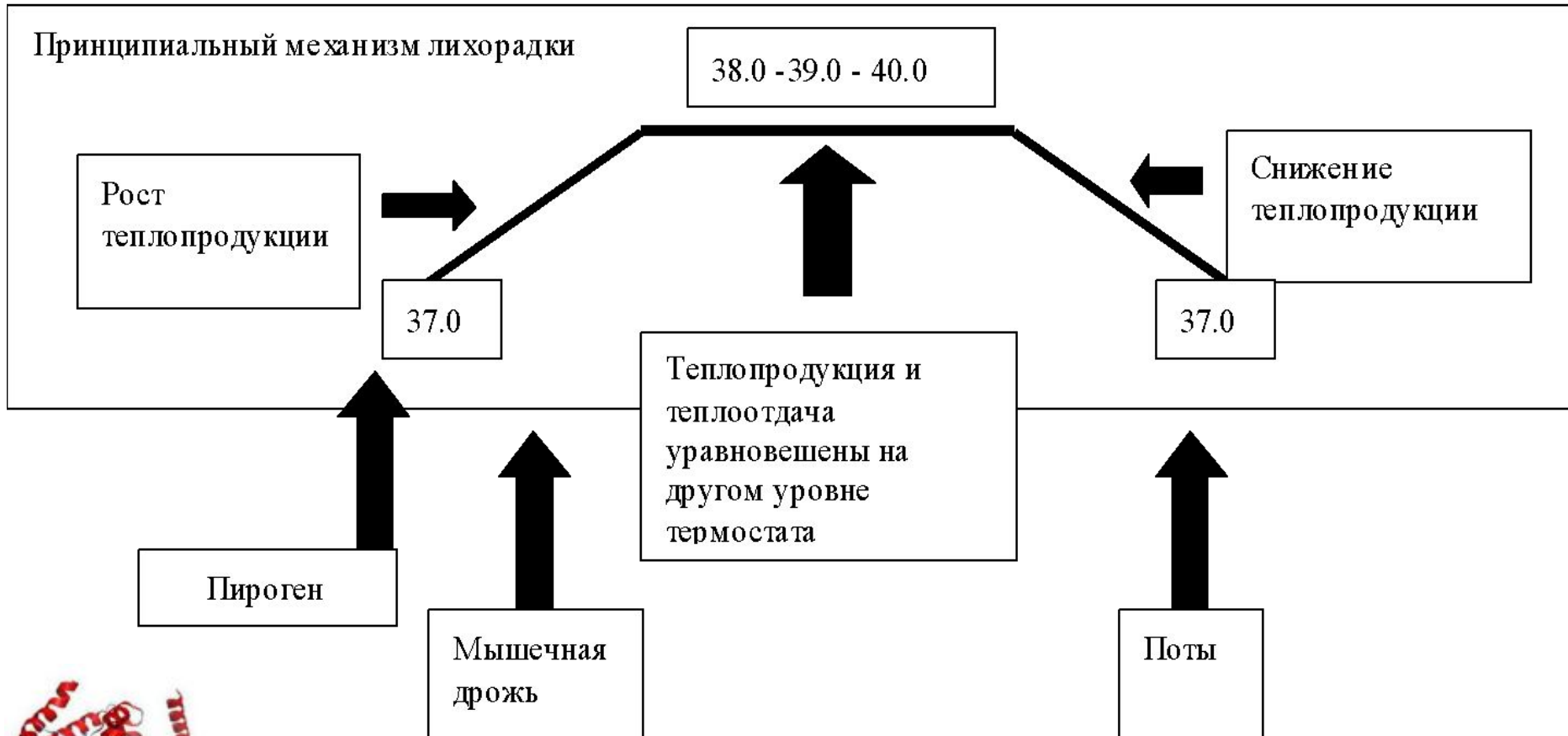
Почему встречается **ранняя кратковременная** лихорадка ?



ОТВЕТ



Патогенез лихорадки



Клиника лихорадки



IL-1Ra (human)

Нормальная температура по Wundurlich

Температура > 37.3 C считается лихорадочной.

- | | |
|---------------------------|---|
| 1. Нормальная | 37.0-37.2 C |
| 2. Подлихорадочная | 37.3-38.0 C |
| 3. Лихорадочные: | |
| а. легкая лихорадочная | 38.0-38.4 C |
| б. умеренная лихорадочная | 38.5-39.0 C утром до 39.4 C вечером |
| в. значительная | ≤ 39.5 C утром до 40.5 C вечером |
| г. сильная | ≥ 39.5 C утром до > 40.5 C вечером |
| д. гиперпирексия | $> 41-42$ C |

H.Sahli "Учебник клинических методов исследования" СПб 1911 год



IL-1β

Клиника лихорадки

ТИПЫ ЛИХОРАДОК.

Febris continua - суточная разница не более 1 С. обыкновенно при т-ре не > 39 С.

Febris remittens - суточная разница более чем 1 С; вариант ее f. hectica с чрезвычайно высокими обострениями до 3-4 градусов.

Febris intermittens - минимальные суточные температуры нормальные или ниже нормы; приступы лихорадки начинаются с озноба длятся часы и оканчиваются потом, затем наступает период апиреksии.

Febris recurrens - после озноба постоянная лихорадка 5-7 суток с быстрым снижением до нормы, затем следует 5-8 дневный промежуток.

Клиника лихорадки

О СВЯЗИ НАРУЖНОЙ И ВНУТРЕННЕЙ ТЕМПЕРАТУР

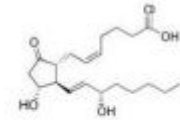
Из "Медицинского обозрения" В.Спритона год 1906 том 65 "Диагностическое и прогностическое значение отношения наружной и внутренней температуры у человека в патологическом состоянии" I.Potezobut.

1. Нормальная разница 0.1-0.5 С и течение болезней с такой разницей нормальное, а если более - это патология и неблагоприятное течение.
2. Если нормальная в первые дни разница увеличивается до 1.0, то ищи причину в ослаблении сердца,
3. А если до 2.0 и и более, то скоро летальный исход.
4. Не допустима такая оценка при отеках кожи и синюхе.



IL-10 (human)

Клиника лихорадки



PGE2

О СВЯЗИ НАРУЖНОЙ И ВНУТРЕННЕЙ ТЕМПЕРАТУР

По книге П.Н.Веселкина "Лихорадка" Медгиз 1963 год.

1. Температура в прямой кишке близка к аортальной и мало меняется при резких холодных и тепловых влияниях на кожу.
2. Имеются данные о близкой связи температуры прямой кишки и спинно-мозговой жидкости.
3. Температура в области сфинктера отличается от температуры на глубине 3-12 см. до 1 С.
4. При согревании в горячей ванне руки температура вблизи сфинктера меняется в 2 раза, а на глубине 3-12 см. мало. Поэтому глубина измерения должна быть не менее 3 см. (во избежании грубых ошиибок).
5. На температуру в подмышечной впадине влияют рефлекторные механизмы (скажем повышение температуры в ямке после прикладывания грелки к щеке).
6. Измерение температуры кожи вообще преследует иные цели, ни о глубокой температуре, ни о динамике сдвигов она информации не дает.

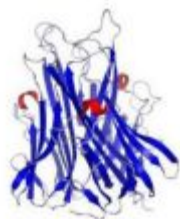
Клиника лихорадки

Пациент жалуется на «холод» перед началом лихорадки (перестройка термодатчика гипоталамуса) затем следуют «потепление и озноб» – начинается лихорадка.

Лихорадка у онкологических пациентов

Лихорадка вызываемая самой опухолевой тканью подтверждается данными аутопсий, где лишь в 41% удается обосновать лихорадку инфекцией.

Инфекция отмечена на вскрытии у 50% пациентов с острой лейкемией, 75% с лимфомой, у 80% с хронической лимфоцитарной лейкемией, у 1\3 с хронической миелоидной лейкемией, 17% с болезнью Ходжкина, у 15% с легочным раком.



TNF alpha

Автономные нарушения при раке

Существует **пароксизмальная автономная гиперактивность** при опухолях мозга – пароксизмы гипергидроза, лихорадки, тахикардия, гипертензии.



Трансфузионные реакции

При анализе переливаний 100000 ЕД компонентов крови у 25000 раковых пациентов за 4 летний период дали следующую статистику:

0.3% имели реакции связанные с трансфузией

51.3% фебрильные негемолитические реакции

36.7% аллергические волдырные реакции (крапивница)

Отмечено лишь 14 гемолитических реакций.

Канадский «Красный крест» отмечает высокую бактериальную контаминацию тромбоцитарных концентратов 4.4-10.7 на 10000 ЕД.



IL-1Ra (human)

Тромбозы

Лихорадка сопровождает тромбозы глубоких вен, тазовых вен, легочную эмболию, редко при церебральном венозном тромбозе.

Отдельно выделена лихорадка после артериальной эмболизации – температура выше 38 С в течении 3 дней после процедуры.



TNF alpha

Кровотечение

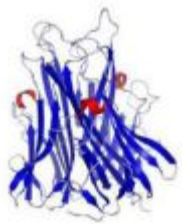
ЖКТ кровотечения протекают с невысокой лихорадкой, должны рассматриваться в дифференциальной диагностике лихорадочных состояний.

Массивное кровотечение за короткое время, конечно, лихорадку не дает.

A.Berger, et al - Principles and Practice of Palliative Care and Supportive Oncology. 2nd edition 2002



IL-1Ra (human)



TNF alpha

Лекарства

Антибиотики чаще вызывают лихорадку в течение 21 дня от начала терапии (в среднем через 8 дней).

Цитотоксические агенты вызывают лихорадку:

блеомицин, цисплатина, цитарабин, циклофосфамид, этопозид, 5-флуороурацил, метотрексат, митромицин, стрептозоцин, тиотепа, винбластин, винкристин, мустин.

Отмена опиатов и бензодиазепинов может сопровождаться лихорадкой.

Применение интерферонов (особенно ежедневное) вызывает лихорадку исчезающую к 10 суткам, применение ростовых факторов сопровождается лихорадкой.

Лихорадка сопровождает начало облучения и острый радиационный пневмонит возникающий спустя 2-3 месяца после облучения.

Лечение лихорадки

Аспирин в дозе 600 мг понижает температуру на 0.3 С, что не намного отличается от эффекта плацебо.

У детей ацетаминофен вызывает дозозависимый эффект:

5, 10, 20 мг\кг понижают температуру на 0.3, 1.6, 2.5 С соответственно через 3 часа.

Аспирин и ацетаминофен одинаково эффективны в дозе 10 мг\кг.

Ибупрофен 0.5 мг\кг равен по эффективности 10 мг\кг аспирина.

Индометацин (75мг), напроксен (500 мг), диклофенак натрий (75 мг) одинаково эффективны при паранеопластической лихорадке.

Гормоны рекомендованы при лихорадке только для умирающих пациентов.

Для выбора антибиотикотерапии смотри лекцию по неотложной онкологии (нейтропеническая лихорадка).



Acetylsalicylic acid (Aspirin)

Лечение лихорадки

В последние годы были обнаружены новые механизмы действия препаратов группы НПВС. Показано, что высокие дозы салицилатов могут ингибировать **активность фактора транскрипции NFκB** в лимфоидных клетках и макрофагах. Фактор транскрипции NFκB в цитоплазме клеток находится в неактивной форме за счет связи с ингибитором IκB-α. После стимуляции клеток ФНО ингибитор IκB фосфорилируется, распадается и освободившийся фактор транскрипции NFκB перемещается в ядро, что ведет к экспрессии многих генов, контролирующих продукцию медиаторов воспаления, включая молекулы адгезии и цитокины. Показана способность салицилата и некоторых других НПВС ингибировать процесс фосфорилирования IκB-α.

Ингибиторы церамидов - мириоцин (myriocin) органическое вещество естественного происхождения, атипичная аминокислота, антибиотик (известен также под названием ISP-1). Мириоцин синтезируется определёнными термофильными грибами и выделен. На основе мириоцина был разработан финголимод, лекарственное средство, применяющееся для лечения рассеянного склероза.

Глутатион - ингибитор сфингомиелинидазы, синтезирующей церамид содержится в глутатион комплексе (смотри РЛС), зверобое, валериане, ацетил-цистеин являе предшественником глутатиона .



Классификация НПВС по активности

Выраженность антипиретического действия

диклофенак > пироксикам > анальгин > индометацин >
напроксен >> амидопирин > ибупрофен > бутадион >
аспирин.

Профилактика лихорадки

Профилактика нейтропении с применением колоние-стимулирующих факторов, применение неабсорбируемых антибиотиков РО и накожных антибиотиков.

Профилактика трансфузионных осложнений.

Хирургическая санация очагов инфекции.