

Патогенез лихорадки. Изменения в ротовой полости при лихорадке.

*Доцент кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии
Замечник Т.В.*

- Наше тело имеет сложный механизм управления температурой (уравновешивает производство тепла от потери тепла).
- Тепло вырабатывается метаболизмом всех клеток организма постоянно.
- Тепло теряется излучением и конвекцией, особенно от открытых частей, таких как лицо и руки, и путем испарения пота.
- Контроль баланса между выделением тепла и потерей тепла сосредоточен в мозге, в гипоталамусе, который действует как термостат.

- **«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

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 теплорегуляции.
- Их действие опосредуется через образование вторичных пирогенов, которые в состоянии такую перестройку вызвать.

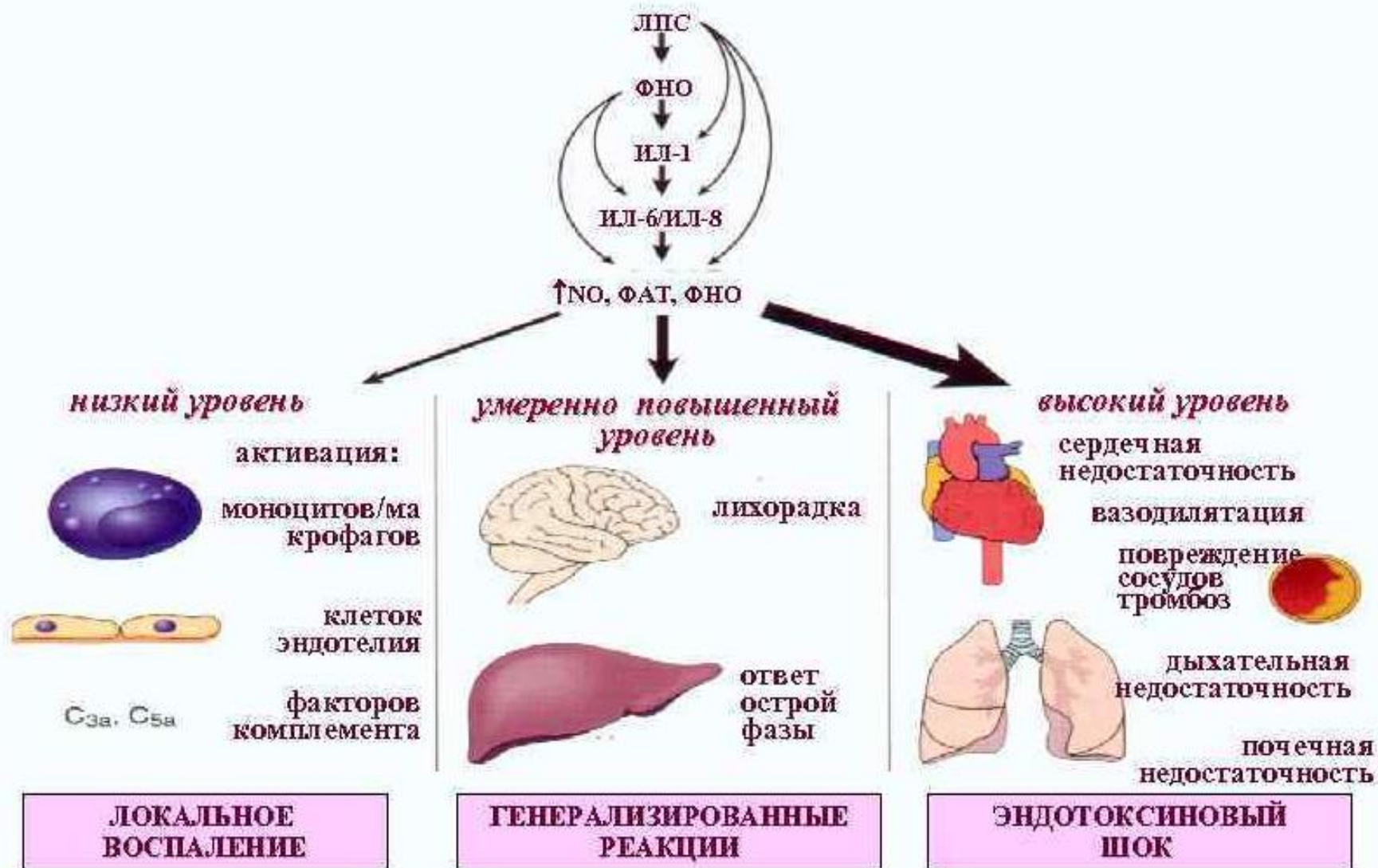
- Местом образования вторичных пирогенов являются все фагоцитирующие клетки (гранулоциты, клетки системы мононуклеарных фагоцитов), а также эндотелиоциты, клетки микроглии;

- 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.

Дозозависимый эффект вторичных пирогенов



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

пирогены активируют фосфолипазу А

фосфолипаза А расщепляет фосфолипиды нейрональных мембран с образованием арахидоновой кислоты

из арахидоновой кислоты участии фермента циклоксигеназы 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

- Эндопирогены не способны проходить через гематоэнцефалический барьер, который непроницаем для больших молекул гидрофобных полипептидов.
- Они не проникают в надлежащую ткань гипоталамических частей мозга, а только в сосудистый орган концевой пластинки (VOTP) - один из так называемых циркуляторных органов, который локализуется «за барьером».

- Очень важно, что эндотелий VOTP очень чувствителен к бактериальным липополисахаридам.
- В случае влияния бактериальных липополисахаридов эндотелиоциты способны стимулировать продуцирование клеток PG-1 и PG-2 сосудистой интимы без участия лейкоцитарных пирогенов.

- Липофильный липорастворимый PG легко проникает либо в термочувствительный, либо в «эталонные» нейроны рабочей точки терморегуляторного центра, а непосредственно воздействует на мембраны нейронов, изменяет характер метаболизма в клетках и степень их раздражительности и обеспечивает развитие лихорадки.

- В результате трансформации метаболизма чувствительных к холоду нейронов возрастает их активность и сигнализация в центр терморегуляции, а с тепловых нейронов, вследствие уменьшения их чувствительности, уменьшается.
- **Поэтому нормальная температура тела воспринимается в гипоталамусе как пониженная.**
- В связи с этим включаются механизмы, направленные на сохранение тепла в организме. 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»

ДИНАМИКА ЛИХОРАДКИ



1. STADIUM INCREMENTUM – стадия подъема t° $T_{O} \downarrow$ $T_{П} \uparrow$
2. STADIUM FASICIUM – стадия относительного стояния t° на повышенном уровне $T_{O} \uparrow = T_{П} \uparrow$
3. STADIUM DECREMENTUM – стадия снижения t° $T_{O} \uparrow \uparrow$ $T_{П} \downarrow$

- **Первая стадия (incrementi)** подъем температуры отражает перестройку терморегуляции, в результате чего теплопродукция начинает превышать теплоотдачу.

Это происходит за счет :

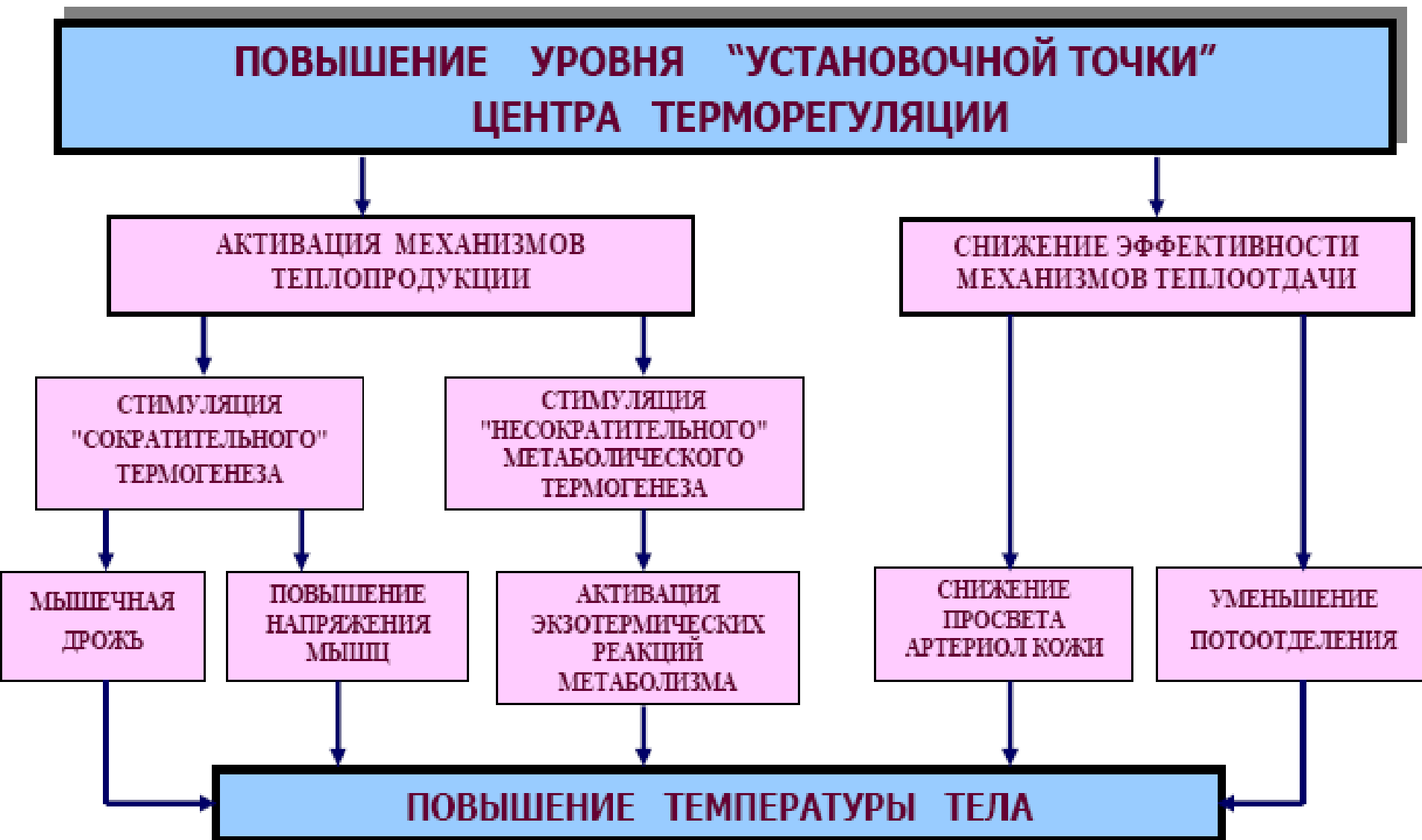
- сужения периферических сосудов и уменьшения притока крови к тканям,
- тормозится потоотделение и испарение,
- появляется «гусиная кожа».
- **Увеличение теплопродукции идет за счет активации обмена веществ в мышцах на фоне повышенного тонуса и дрожи. Это явление называется сократительный термогенез. Возникает ощущение холода – озноб.**
- Мышечная дрожь прекращается при $t^{\circ} 39.0^{\circ}\text{C}$.

- 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 холодových 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-вазопрессинновым нейромодуляторным механизмом и снижает возбудимость холодовых нейронов гипоталамуса.

5. Тиролиберин, нейротензин и бомбезин повышают чувствительность тепловых нейронов в гипоталамусе.

6. ФНО стимулирует выработку в гипоталамусе мелатропина и окситоцина, которые не выходя в кровь, действуют на центры терморегуляции, вызывая ограничение подъема температуры.

7. ИЛ-1 стимулирует выработку естественных антипиретиков- кортиколиберина, АКТГ, кортизола, которые стабилизируют клеточные мембраны и снижают высвобождение метаболитов арахидоновой кислоты (простагландинов).

8. 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**

- **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.

- На первой стадии лихорадки преобладает активность симпатической н/с.
- На второй стадии усиливается влияние парасимпатической системы на организм.
- На третьей стадии лихорадки преобладание парасимпатических влияний на организм может стать критическим.

Сердечно сосудистая система

- 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.
- Такхикардии 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.

Изменение реактивности и резистентности на фоне лихорадки

- 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 например железо.

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 применения этих препаратов заключается в том, что при лихорадке повышается проницаемость различных физиологических барьеров (ГЭБ) для антибактериальных и иных веществ.
- Также стимулируется неспецифическое звено иммунитета (активность макрофагов).
- 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. **Основной принцип действия этих препаратов заключается в блокировке выработки простагландинов-производных арахидоновой кислоты.**

Хроническая лихорадка

- Не приносит организму никакой пользы.
- Каждый приступ хронической лихорадки проходит через все три стадии
- Постоянная активация сократительного и несократительного термогенеза приводит к истощению запасов гликогена в мышцах и печени, жиров и белков

- Повышение катаболических процессов приводит к накоплению токсических метаболитов
- Повышение потребления железа ферментами катаболизма приводит к железодефицитной анемии
- Снижаются пластические функции в организме в том числе синтез многих белков и иммуноглобулинов.
- Функции внутренних органов нестабильны.