

Министерство здравоохранения республики Беларусь
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»

Кафедра патологической физиологии
Обсуждено на заседании кафедры
Протокол №7 от 30.08.2017

МЕТОДИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА
для проведения занятия со студентами
3 курса лечебного факультета
по патологической физиологии

Тема: **ИНФЕКЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС. ЛИХОРАДКА**
время 3 ак. часа

ИНФЕКЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС. ЛИХОРАДКА

Актуальность темы: Лихорадка — эволюционно выработанная (приспособительная в своей основе) реакция аппарата терморегуляции высших гомойотермных и человека на высокомолекулярные раздражители (пирогены), как правило, инфекционной природы и связанная с повреждением тканей, характеризующаяся временной перестройкой регуляции теплообмена на поддержание более высокого уровня температуры внутренней среды организма.

Учебные цели занятия: изучить причины возникновения, механизмы развития, значение лихорадки.

Воспитательные цели: формирование научного мировоззрения и теоретической базы будущих специалистов на основе фундаментальных знаний и новейших достижений патологической физиологии.

Задачи занятия:

1. Изучить классификацию, происхождение, механизмы действия и основные эффекты пирогенов.
2. Изучить причины возникновения, механизмы развития и основные проявления лихорадочной реакции.
3. Уметь построить графики классических типов температурных кривых при лихорадке.
4. Уметь отличать лихорадку от других видов гипертермий.

При подготовке к теме повторить следующие вопросы из смежных дисциплин с целью наиболее полного усвоения материала:

1. Механизмы регуляции температуры тела в норме (*курс нормальной физиологии*).

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Инфекционный процесс: виды, общая этиология и патогенез, его исходы и осложнения, пути профилактики и принципы терапии.
2. Сепсис: этиология и патогенез.
3. Лихорадка, определение понятия, этиология, виды, стадии и патогенез.
4. Биологическое значение лихорадочной реакции для организма.
5. Температурные кривые, их диагностическое значение.
6. Изменение обмена веществ и физиологических функций при лихорадке.
7. Патофизиологические принципы жаропонижающей терапии. Понятие о пиротерапии.
8. Отличие лихорадки от экзогенного перегревания и других видов гипертермий.

Расчет учебного времени

Общее время занятия 3 ак. часа

№ п/п	Содержание	Расчет учебного времени
1.	Вступление. Мотивационная характеристика темы	3 минуты
2.	Письменный контроль студентов по вопросам темы занятия	15 минут
3.	Опрос-беседа студентов по вопросам темы занятия	30 минут
4.	Программированный тестовый срез №1	30 минут
5.	Самостоятельная работа студентов	15 минут
6.	Решение ситуационных задач	20 минут
7.	Подведение итогов занятия	5 минут
8.	Задание на следующее занятие	2 минуты

Вспомогательные материалы по теме

Инфекционный процесс

Инфекционный процесс — выработанный в процессе эволюции типовой патологический процесс, возникающий при взаимодействии микроорганизма с макроорганизмом при неблагоприятных условиях внешней и/или внутренней сред.

Инфекционный процесс (ИП) — комплекс патологических и защитно-компенсаторно-приспособительных реакций различных уровней организации, взаимосвязанных морфологических, метаболических, исполнительных и регуляторных (особенно иммунной) физиологических систем, лежащих в основе тех или иных инфекционных болезней (ИБ).

Основные виды инфекционного процесса:

1. *Бактериемия, вирусемия* — наличие в крови бактерий и/или вирусов без признаков их размножения;
2. *Сепсис* — тяжёлая генерализованная форма инфекционного процесса, обусловленная размножением микроорганизмов в крови (иногда и в других биологических жидкостях организма).
3. *Септикопиемия* — инфекционный процесс, характеризующийся вторичным развитием гнойных очагов в различных органах и тканях у пациентов с сепсисом.
4. *Микстинфекция* — инфекционный процесс, вызванный одновременно двумя возбудителями и более.
5. *Реинфекция* — повторное возникновение инфекционного процесса, вызванного тем же микроорганизмом после выздоровления пациента.
6. *Суперинфекция* — повторное инфицирование организма тем же возбудителем до периода выздоровления.
7. *Вторичная инфекция* — инфекционный процесс, развивающийся на фоне уже имеющейся (первичной) инфекционной болезни, вызванной другим микроорганизмом.

Характер и выраженность инфекционного процесса зависит от следующих факторов:

- основные свойства инфекционного возбудителя;
- патогенность и вирулентность;
- особенности взаимодействия микроорганизмов и макроорганизма;
- тропность микроорганизмов к определённым тканям макроорганизма;
- исходное состояние макроорганизма (особенно иммунной системы);
- состояние внешней среды.

Инфекционные болезни классифицируют по клиническим формам, особенностям клинического течения и степени тяжести.

Различают следующие **основные клинические формы** инфекционных болезней:

Здоровое носительство микроорганизма (бациллоносительство) — пребывание в течение различного времени микроорганизма (потенциального возбудителя инфекции) в тканях и органах, не сопровождающееся выраженными структурными, метаболическими, функциональными, иммунологическими реакциями организма-хозяина. Представляет особую форму адаптации и устойчивого взаимодействия микро- и макроорганизма.

Субклиническая форма инфекции — наличие неспецифических, разнообразных по степени выраженности структурных, метаболических, функциональных и иммунологических реакций организма при отсутствии клинических симптомов заболевания. Может развиваться при небольшом количестве инфекционного возбудителя, его низкой антигенности, вирулентности или сниженном иммунном ответе макроорганизма, обусловленный

сопутствующими заболеваниями и токсическим действием различных (в том числе лекарственных) средств и т.д.

Клиническая циклическая форма инфекции — в разной степени выражены специфические и неспецифические клинические симптомы и реакции организма. Характеризуется адекватным иммунным ответом макроорганизма на инфекционный возбудитель.

Выделяют следующие **виды клинического течения** инфекционных болезней:

Молниеносное течение — характеризуется стремительным развитием, особой выраженностью симптомов заболевания и обычно неблагоприятным исходом.

Острое течение — отличается быстрым развитием, достаточной выраженностью симптомов болезни и различными исходами.

Хроническое течение — характеризуется медленным развитием, разной степенью выраженности симптомов болезни и различными исходами.

По **степени тяжести** инфекционные болезни могут быть лёгкой, средней, тяжёлой и крайне тяжёлой.

Звенья патогенеза инфекционного процесса

- *Лихорадка.* Возбудители инфекций при помощи первичных пирогенов стимулируют синтез и высвобождение лейкоцитами вторичных пирогенов — лейкоцитарных цитокинов. Это запускает лихорадочную реакцию.

- *Воспаление* развивается в ответ на внедрение в организм или активации в нём инфекционного флогогенного агента.

- *Гипоксия.* Возможно развитие респираторной (угнетение дыхательного центра рядом токсинов), гемического (уменьшения числа эритроцитов при малярии), тканевой (вследствие разобщения окисления и фосфорилирования под действием эндотоксинов сальмонелл, шигелл) гипоксии.

- *Нарушения метаболизма.* На начальных этапах, как правило, преобладают катаболические процессы: протеолиз, липолиз, распад гликогена. На этапе выздоровления — анаболические. Могут наблюдаться нарушения определённых видов обмена (например: при кишечных инфекциях преимущественно расстройства водно-электролитного обмена и КЩР, при гепатитах — белкового, при сепсисе расстраиваются в большей или меньшей мере все виды метаболизма).

- *Расстройства функций:*

- *Нервная система.* Неспецифический ответ: развития стресс-реакции, активации механизмов резистентности. При значительной интоксикации активация ЦНС сменяется её угнетением. При ряде инфекций (например, ботулизме) нарушается нейро-трофическая функция нервной системы.

- *Иммунная система.* Активация иммунной системы направлена на формирование иммунитета. Однако, могут развиваться иммунопатологические реакции: аллергические, иммунной аутоагрессии, иммунодефициты.

- *Сердечно-сосудистая система.* Микробные токсины, дисбаланс ионного и водного обмена, изменение состояния крови могут вызывать аритмии, коронарную недостаточность, сердечную недостаточность, перераспределение кровотока, нарушения микроциркуляции.

- *Внешнее дыхание.* Возможно подавление токсинами активности нейронов дыхательного центра или поражение возбудителями (например, пневмококками) органов системы дыхания.

- *Также* могут существенно меняться функции почек, печени, ЖКТ. Эти нарушения, как правило, в большей мере определяются характером возбудителя.

Специфические и неспецифические формы защиты макроорганизма от многообразных возбудителей инфекционного процесса включает следующие механизмы:

- 1) *Механические барьеры и бактерицидные факторы кожи и слизистых оболочек.*
- 2) *Макро- и микрофаги.*
- 3) *Гуморальные бактерицидные и бактериостатические факторы* (лизозим, разрушая мураминовую кислоту пептидогликанов стенки грамположительных бактерий, вызывает их осмотический лизис; лактоферрин, изменяя метаболизм железа в микробах, нарушает их жизненный цикл и нередко приводит к их гибели; 3-лизины бактерицидны для большинства грамположительных бактерий; факторы комплемента, оказывая опсонизирующее действие, активизируют фагоцитоз микробов; система интерферонов (особенно α и γ) проявляет отчётливую неспецифическую противовирусную активность;
- 4) *Деятельность микроворсинок и железистых клеток слизистой оболочки воздухоносных путей, потовых и сальных желёз кожи, выделяющих соответствующие секреты (мокроту, пот и сало).*
- 5) *Формирование иммунного ответа.* В ответ на внедрение микробов, размножающихся в организме хозяина внеклеточно, преимущественно формируется гуморальный иммунный ответ. В ответ же на поступление в макроорганизм микробов, размножающихся в нём внутриклеточно, преимущественно развивается клеточный иммунный ответ.
- 6) *Образование антитоксинов (специфических антител), нейтрализующих патогенное действие токсинов.*

Принципы лечения инфекционного процесса

В терапии ИП выделяют этиотропный, патогенетический, саногенетический и симптоматический принципы.

Этиотропная терапия направлена на ослабление жизнедеятельности, повреждение инфекционного возбудителя. В частности, назначают лекарственные препараты противовирусного, антибактериального, противогрибкового, антипротозойного действия.

Патогенетическая терапия призвана блокировать основное, ведущие и второстепенные звенья патогенеза инфекционного процесса. Для этого назначают следующие средства: детоксицирующего (антитоксические сыворотки, плазмаферез и др.), противовоспалительного (ослабляющие процессы альтерации, экссудации и т.д.), иммунотерапевтического (введение специфических сывороток, вакцин, и др.), иммунокорригирующего (применение иммуномодуляторов и др.) действия, восстанавливающие основные гомеостатические параметры (в том числе кислотно-основное состояние, реологические свойства крови и др.)

Саногенетическая терапия направлена на активизацию защитно-компенсаторно-приспособительных реакций и механизмов, в том числе на ускорение процессов репаративной регенерации.

Симптоматическая терапия для облегчения общего состояния пациента, уменьшения или устранения у него различные симптомы инфекционного процесса.

Лихорадка

Термин «**лихорадка**» (лат. *Febris* – лихорадка, греч. *Pyrexia* – лихорадка) — один из древнейших в медицине. Уже в глубокой древности со времен Гиппократов, повышение температуры тела человека — «не естественный жар» — считалось признаком болезни. Жар после озноба, наблюдающийся при многих болезнях, особо обращал на себя внимание различных врачей во все времена. Разнообразные болезни, сопровождающиеся жаром, обозначались как лихорадка, т.е. понятие «лихорадка» и «лихорадочная болезнь» долгое время отождествлялись, совпадали. Применение термина лихорадка для обозначения

определенных нозологических форм дошло и до наших дней (Ку-лихорадка, лихорадка скалистых гор, лихорадка паппатачи, лихорадка долины рифт и др.).

Однако постепенно складывалось понятие о лихорадке лишь как о симптоме, сопровождающем многие болезни, и термин «лихорадка» получил двойное значение. На сегодняшний день лихорадку в узком смысле слова рассматривают как типовую терморегуляторную реакцию высших гомойотермных животных и человека на воздействие пирогенных раздражителей, выражающуюся перестройкой регулирования температурного гомеостаза организма, направленную на поддержание более высокого, чем в норме, уровня теплосодержания и температуры тела.

Гомойотермия — способность поддерживать температуру «ядра» (внутри тела) в относительно узких пределах, несмотря на значительные колебания температуры окружающей среды.

В тоже время при феномене пойкилотермности температура внутренней среды организма будет зависеть от температуры окружающей среды.

В последнее время эволюция болезней человека проявляется именно срывом тепловой адаптации и не только.

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

Морфофункциональная организация терморегулирующего аппарата

В центральной нервной системе установлено наличие терморегулирующих структур в гипоталамусе, среднем мозге и верхних отделах спинного мозга. Центры терморегуляции, находящиеся в подбугорной области, стволовой части головного и спинного мозга, объединяются в единую сложную функциональную систему терморегуляции со множественными путями введения информации, со сложной ее обработкой и многообразными влияниями на эффекторные системы, непосредственно осуществляющие выработку и отведение тепла.

Этиология лихорадки

Различают инфекционные и неинфекционные причины лихорадки. В процессе эволюции лихорадочная реакция выработалась, прежде всего, как ответ на проникновение в организм микроорганизмов и их токсинов. В то же время известно, что она может возникнуть и при попадании в организм веществ, не имеющих отношения к инфекции, например, при переливании крови, при введении белков и липидов с целью парентерального питания.

Причиной лихорадки являются **пирогены** (от греч. *pyros* – огонь, *pyretos* – жар).

Пирогенные вещества принято делить на две большие группы: *первичные* (экзопирогены) и *вторичные* (эндопирогены).

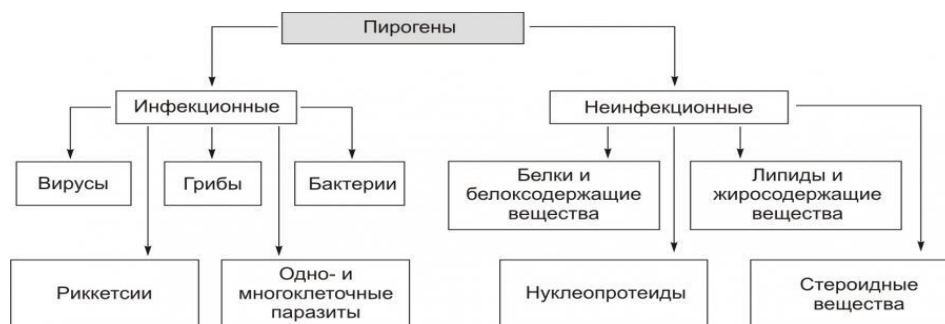


Рис. 1. — Основные виды первичных пирогенов по их происхождению (по П.Ф. Литвицкому, 2002)

Вторичные (эндогенные) пирогены вырабатываются в макроорганизме в результате воздействия первичных пирогенов. Образуются главным образом в фагоцитирующих лейкоцитах (нейтрофилах, моноцитах, макрофагах), в небольшом количестве — в лимфоцитах. Истинными пирогенами их называют за то, что именно они вызывают лихорадку. К эндогенным пирогенам относятся: IL-1, IL-6, IL-8, фактор некроза опухолей (tumor necrosis factor – TNF), гамма-интерферон (γ -IFN).

Таблица 1. Свойства экзо- и эндопирогенов

Свойства экзопирогенов	Свойства эндопирогенов
<ol style="list-style-type: none"> 1. Самостоятельно лихорадку не вызывают. 2. Термостабильны. 3. Нетоксичны. 4. Не аллергенны. 5. Не антигенны. 6. Являются гаптенами. 7. К ним развивается толерантность при многократном применении. 8. Вызывают ряд защитных эффектов. 9. Отсутствует групповая специфичность. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Вызывают развитие лихорадки. 2. Вырабатываются, в основном, в микро- и макрофагах организма. 3. Не токсичны. 4. Термолабильны. 5. Не обладают видовой специфичностью. 6. К ним не формируется толерантность. 7. Повышают защитные свойства организма. <ul style="list-style-type: none"> ▪ усиливают фагоцитоз. ▪ усиливают выработку глюкокортикоидов. ▪ усиливают регенерацию тканей. ▪ усиливают дезинтоксикационную функцию печени. ▪ улучшают процессы микроциркуляции. ▪ их секреция не приводит к гибели фагоцитов.

Патогенез лихорадки

I стадия повышения температуры (*st. Incrementi*): развитие лихорадки является результатом воздействия вторичных пирогенов на центр терморегуляции, локализованный в преоптической зоне гипоталамуса. Действие пирогенов на нейроны гипоталамуса реализуется через **образование простагландинов**, которые в данном случае играют роль медиаторов.

Механизм образования простагландинов: вторичные пирогены активируют фосфолипазу A₂, которая расщепляет фосфолипиды нейрональных мембран с образованием арахидоновой кислоты; из нее при участии фермента циклооксигеназы образуются простагландины (PG). PGE₁ и PGE₂ в нейронах центра терморегуляции повышают активность аденилатциклазы, что сопровождается повышением образования цАМФ и перестройкой обмена веществ. Это, в свою очередь, приводит к изменению порогов чувствительности «холодовых» и «тепловых» нейронов к температурным влияниям и вызывает смещение «установочной точки»¹ (*set point*) на более высокий уровень.

¹**«Установочная точка»** — это механизм, локализованный в нейронах преоптической области гипоталамуса и регулирующий пределы колебания температуры «ядра» тела. В норме верхним пределом является температура 37 °C (37,5 °C в прямой кишке).

Главным среди симпатических влияний на этой стадии развития лихорадки следует считать механизмы, приводящие к сужению просвета периферических, в первую очередь кожных сосудов. Это связано с активацией прессорного отдела сердечно-сосудистого центра, что сопровождается усилением сердечной деятельности и перераспределением сосудистого тонуса: сосуды кожи суживаются, а во внутренних органах расширяются. Сужение кожных сосудов снижает объемный кровоток, кожа становится холодной и бледной (нередко цианотичной вследствие накопления восстановленного гемоглобина), возникает пилорозрекция («гусиная кожа»).

Снижение кожной изотермы ведет к возбуждению кожных холодовых рецепторов, от которых афферентная импульсация достигает заднего гипоталамуса и адресуется ретикулярной формации среднего мозга, далее → спинной мозг → скелетные мышцы. В результате формируется асинхронное сокращение отдельных мышечных волокон, что воспринимается как тоническое напряжение мышц — возникает так называемый терморегуляционный мышечный тонус, в дальнейшем — мышечная дрожь, что приводит к резкому усилению биоэнергетики мышц и образованию большого количества тепла. Это усиление теплообразования за счет мышечной деятельности получило название *сократительного термогенеза*, характеризующегося также возникновением неприятного субъективного ощущения озноба.

Помимо усиления мышечной деятельности, симпатическая активация включает и другие механизмы образования тепла в организме — механизмы *несократительного термогенеза* (увеличение выработки в надпочечниках катехоламинов, усиливающих биоэнергетику в мышцах, печени, головном мозге; усиление деятельности щитовидной железы, способствующее повышенной инкреции тиреоидных гормонов; бурая жировая ткань).

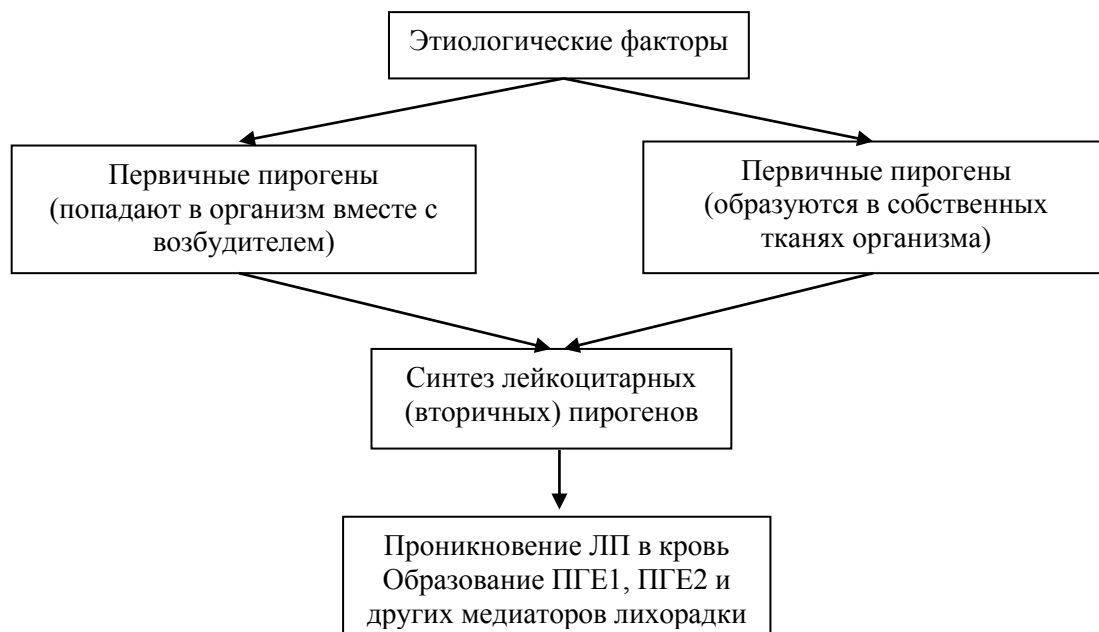
На фоне сужения кожных сосудов резко снижается теплоотдача (теплоизлучение, конвекция, теплопроводение и испарение). Образование энергии в организме существенно увеличивается ($ТП > ТО$).

II стадия удержания повышенной температуры (*st. Fastigii*): патогенетические механизмы усиления теплоотдачи связаны с усилением электрической активности теплочувствительных центральных терморекцепторов преоптической области переднего гипоталамуса за счет возбуждения их кровью высокой температуры.

Определенную роль в усилении ТО играет возбуждение периферических тепловых рецепторов, расположенных в основном во внутренних органах, возбуждение которых приводит к реципрокному торможению механизмов теплообразования и стимуляции теплоотдачи. Происходит уравнивание симпатического и парасимпатического тонусов, что приводит к расширению периферических сосудов, кожа становится горячей, отмечается ее гиперемия, возникает чувство жара, усиливается функция потовых желез → ↑ ТО.

III стадия снижения температуры (*st. Decrementi*): возвращение возбудимости холодоchувствительных нейронов преоптической области переднего гипоталамуса к исходному уровню и нормализация тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы и теплообразования в организме.

Теплочувствительные нейроны преоптической области возбуждаются кровью, температура которой остается повышенной, в результате в течение некоторого времени сохраняется высокий парасимпатический тонус и формируется его преобладание над симпатическим ($ТП < ТО$).



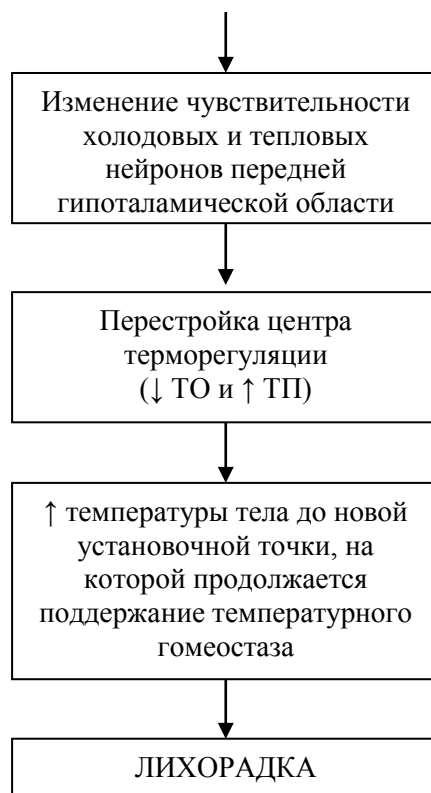


Рис. 2. — Схема патогенеза лихорадки (по Н.Н. Зайко, 2007)

Характеристика стадии лихорадки

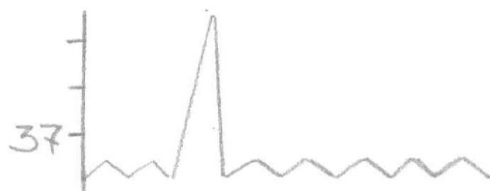
I стадия: характерен положительный тепловой баланс, т.е. преобладание теплопродукции над теплоотдачей ($ТП > ТО$). В организме идет накопление тепла. Повышенная чувствительность холодовых термочувствительных нейронов приводит к тому, что организм воспринимает нормальную температуру окружающей среды как пониженную. Это приводит к спазму кожных сосудов, прекращению потоотделения, развивается мышечная дрожь. У больного возникает озноб.

II стадия: происходит формирование равновесия между теплопродукцией и теплоотдачей ($ТП = ТО$). Устанавливается баланс между этими процессами на новом, более высоком уровне. Температура тела выше нормы, поддерживается на одном уровне, но регуляция температуры сохраняется. Озноб прекращается, развивается артериальная гиперемия.

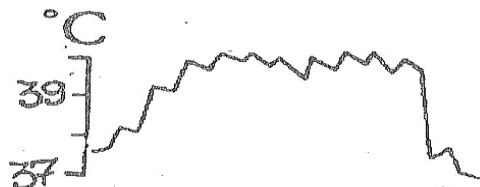
III стадия: характеризуется отрицательным тепловым балансом, т.е. процессы теплоотдачи преобладают над теплопродукцией ($ТП < ТО$). Происходит обильное потоотделение за счет расширения кожных сосудов. ТП снижается за счет гибели микроорганизмов и разрушения эндогенных пирогенов ферментными системами.

Температурные кривые:

Преходящего типа (*febris ephamera*) – однократная кратковременная «свечка» температуры продолжительностью несколько часов. Этот тип описан, например, при тяжелом течении псевдотуберкулеза и при задержке молока у некормящих родильниц (молочная лихорадка).

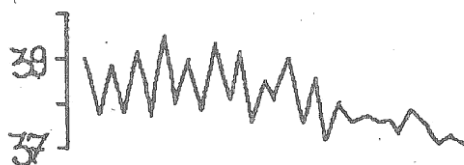


Постоянного типа (*febris continua*) – характеризуется высокой температурой, без



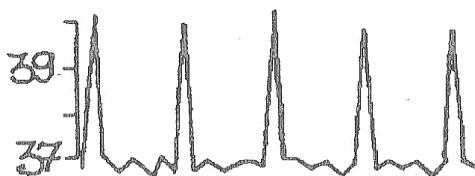
резких суточных колебаний (не более 1 градуса). Наблюдается при крупозной пневмонии, брюшном и сыпном тифах, лихорадке Ку, псевдотуберкулезе.

Послабляющая (*febris remittens*) – сходная с температурной кривой постоянного типа, но имеет несколько более выраженные размахи суточных колебаний (1-3 градуса), причем, до нормы температура не опускается. Так происходит в конце брюшного тифа, а



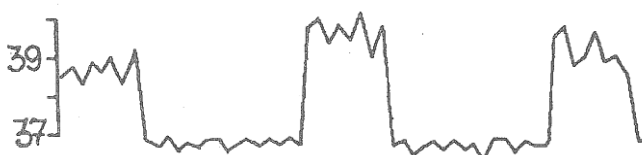
иногда – на протяжении всей болезни. Подобным образом могут протекать бронхопневмонии, туберкулез, экссудативный плеврит, многие вирусные инфекции и асептические лихорадки.

Перемежающаяся (*febris intermittens*) – форма, имеющая большие размахи со снижением утренней температуры до нормы и ниже, колебания 3-4 °C. Встречается при острых гепатитах, при туберкулезе и сепсисе. Часто характеризуется отдельными



кратковременными приступами повышения температуры – это пароксизмы, отделенные друг от друга периодами апиреksии. При малярии приступы могут повторяться каждый день (*febris quotidiana*), или наступать через день на третий (*febris tertiana*) – при заражении *Pl.vivax*, через два дня на четвертый (*febris quartana*) – при заражении *Pl. malariae*.

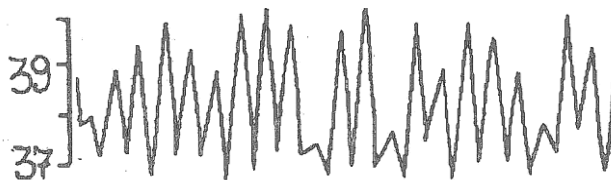
Возвратного типа (*febris recurrens*) – правильное чередование периодов пирексии и апиреksии длится несколько суток. Пример – возвратный тиф: в этом случае хорошо видна зависимость температурной кривой от возбудителя. Спирохета Обермейера



фагоцитируется макрофагами и размножается в них. Со временем размножившиеся спирохеты прорывают фагоцитарный барьер и наводняют кровь: этому соответствует

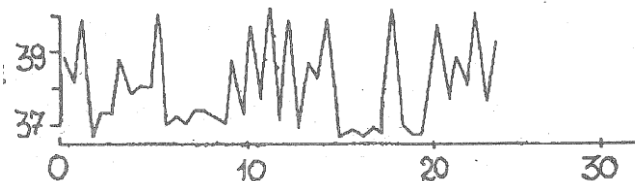
очередной приступ лихорадки, который длится 6-8 дней, после чего температура критически снижается и наступает период апиреksии, который тоже длится 6-8 дней. Возвратные лихорадки сопровождают и боррелиозы. Асептическая возвратная лихорадка Пеля-Эбштейна наблюдается при лимфогранулематозе, когда фебрильные и апиретические периоды чередуются и длятся по 3-10 дней. Периодическая нейтропения сопровождается эпизодами лихорадки каждые 3 недели.

Истощающая, изнуряющая, гектическая (*febris hectica*) – характеризуется длительным течением и большими суточными колебаниями температуры (до 3-5



градусов). Встречается при сепсисе, глубоких очаговых и системных инфекциях, например, тяжелом прогрессирующем туберкулезе, злокачественных опухолях. Нередко при гектической лихорадке происходит извращение суточного ритма с утренними пиками и вечерним спадом температуры.

Неправильная, атипичная (*febris irregularis seu atypica*) – характеризуется нарушением суточного ритма, имеются повышения температуры по утрам и спады к



вечеру (*febris inversa*), либо два – три подъема и падения, либо незакономерные колебания температуры в течение суток. Встречается, главным образом, при сепсисе.

Волнообразная или ундулирующая (*febris undulans*) – характеризуется постепенным нарастанием температуры тела до высоких значений и затем постепенное снижение до



субфебрильной (иногда нормальной). Цикл повторяется через две – три недели. Встречается при инфекционных (бруцеллез, висцеральный лейшманиоз) и неинфекционных заболеваниях (лимфогранулематоз).

По А.П.Казанцеву выделяют еще два типа лихорадочных кривых:

1. **Острая волнообразная лихорадка (*febris undulans acuta*)** – в отличие от ундулирующей, характеризуется относительно кратковременными волнами (3-5 суток) и отсутствием ремиссии между волнами – в виде ряда затухающих волн. Встречается при орнитозе, брюшном тифе, мононуклеозе.
2. **Рецидивирующую (*febris recidiva*)** – в отличие от возвратной лихорадки, характеризуется обычно одним рецидивом, развивающимся в различные сроки (двое суток – несколько месяцев). Наблюдается при лептоспирозе, псевдотуберкулезе.

Обмен веществ при лихорадке

Развитие лихорадки сопровождается рядом закономерных изменений метаболизма (рис. 3).

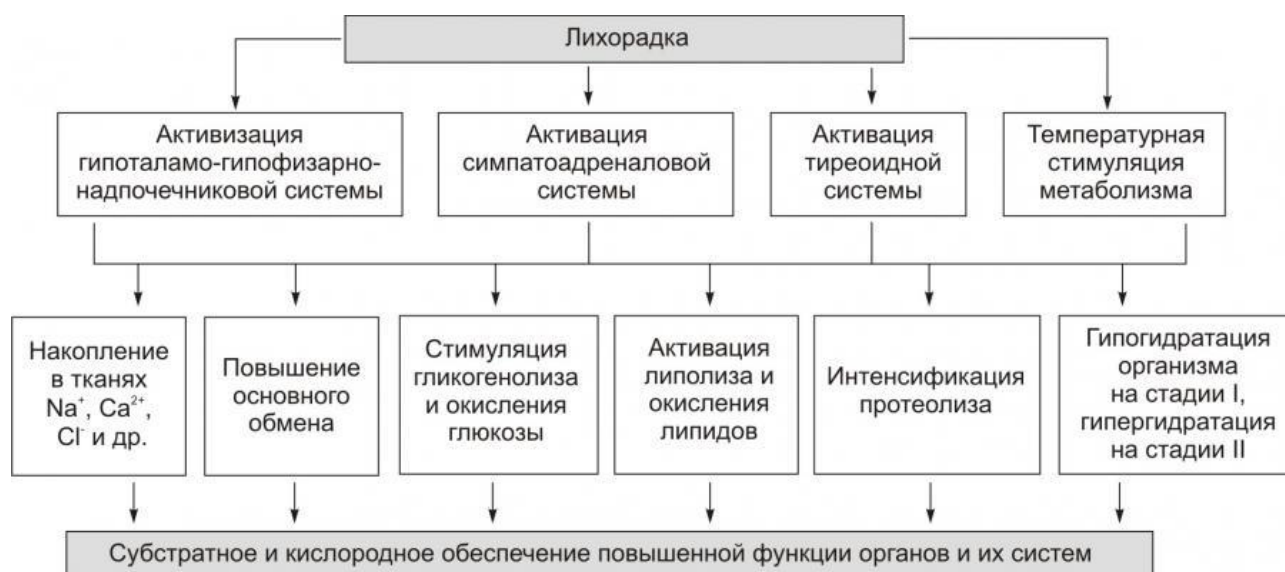


Рис. 3. — Наиболее характерные изменения обмена веществ на стадиях лихорадки I и II (по П.Ф. Литвицкому, 2002)

Основной обмен повышается за счёт активации САС и ГГНС, выброса в кровь йодсодержащих тиреоидных гормонов и температурной стимуляции метаболизма. Данные процессы приводят к генерализованной интенсификации и к преимущественному ускорению отдельных — лимитирующих — звеньев обмена веществ, что, с одной стороны, обеспечивает энергией и субстратами метаболизма повышенное функционирование ряда органов и их физиологических систем, а с другой — способствует повышению температуры тела. На стадии I лихорадки увеличение основного обмена повышает температуру тела на 10-20%, на стадии III лихорадки основной обмен снижается.

Углеводный обмен характеризуется значительной активацией гликогенолиза и гликолиза. Продукты повышенного распада углеводов используются в активированных окислительных процессах, о чем свидетельствует закономерное повышение дыхательного коэффициента (ДК). Однако активация окисления глюкозы сочетается с низкой энергетической его эффективностью. Это в значительной мере стимулирует распад липидов.

Обмен жиров характеризуется преобладанием катаболических процессов, особенно при затянувшейся стадии II. При этом ДК снижается до 0,5-0,7. Учитывая повышенный опережающий расход углеводов и их нарастающий дефицит в организме, окисление липидов блокируется на этапах промежуточных продуктов, в основном — КТ. Помимо метаболических расстройств, это ведёт к нарастанию ацидоза.

Белковый обмен при острой умеренной лихорадке, как правило, существенно не расстраивается. Протеолиз существенно повышен, о чём свидетельствует отрицательный азотистый обмен. Хроническое течение лихорадочной реакции, особенно при значительном повышении температуры тела, может привести к нарушению пластических процессов, развитию дистрофий в различных органах и усугублению расстройств жизнедеятельности организма в целом.

Водный обмен подвержен значительным изменениям.

- на стадии I увеличивается потеря организмом жидкости в связи с повышенным потоотделением и диурезом;
- на стадии II активируется выброс кортикостероидов из надпочечников (в том числе — альдостерона) и АДГ в гипофизе → активация реабсорбции воды в канальцах почек, в связи с чем объём её в организме возрастает.
- на стадии III содержание альдостерона и АДГ снижается → ↑ выведение жидкости из организма (диурез).

Электролиты:

- на стадиях I и II во многих тканях накапливаются Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- и некоторые другие ионы.
- на стадии III ионы выводятся из организма в большом количестве в связи с повышенным диурезом и потоотделением.

Особенности терморегуляции и развития лихорадки у детей

У детей первого года жизни имеет место функциональная неполноценность регуляторного центра нейrogenного сосудистого тонуса, термосенситивного аппарата сосудов и низкая чувствительность гипоталамических нейронов к пирогенным факторам. Кроме того, отмечается неустойчивость обмена веществ, недостаточное потоотделение, слабое развитие скелетных мышц, теплоизолирующих свойств кожи и подкожной клетчатки, большая удельная поверхность тела, что выражается в несовершенстве химической и особенно физической терморегуляции. В этих условиях не происходит существенного ограничения теплоотдачи, поэтому у части детей лихорадка вообще может не развиваться.

Установочная точка температурного гомеостаза у детей повышается, однако не только при воздействии вторичных эндогенных пирогенов, но и при прямом повреждении гипоталамуса, что способствует появлению у них непирогенной гипертермии — лихорадopodobного состояния или гипертермического синдрома. Крайне важную роль в процессах поддержания температурного гомеостаза у новорожденных играет бурый жир, составляющий около 5% от всей массы тела новорожденного. Функции бурой жировой ткани обычно относили исключительно к терморегуляции. У животных, адаптированных к холоду, и у новорожденных гомойотермных животных и детей она действительно «вырабатывает» большое количество тепла, которое согревает протекающую кровь и через нее различные органы. На шее бурая жировая ткань оказывает, возможно, непосредственное согревающее влияние на шейный отдел спинного мозга. Потребление кислорода, выраженное в микролитрах на 1 мг белка в час, у бурой жировой ткани новорожденного кролика составляет примерно 950. Это на 80% больше, чем у работающего сердца, и почки в 5 раз больше, чем у мозга взрослого животного.

У взрослого человека тоже имеется определенное количество бурого жира, рассеянного по разным частям тела. В общем его масса составляет примерно 0,1 % от массы тела, т.е. для человека массой 70 кг — около 70 г. Тщательное изучение функций бурого жира выявило интересную и совершенно неожиданную его особенность — он увеличивал свою тепловыделительную способность при усиленном приеме пищи. Дальнейшие исследования этого так называемого диетобусловленного термогенеза привело ученых к однозначному выводу: бурый жир регулирует энергетический баланс организма и «выводит» из тела «излишки» энергии, превращая их в тепло. В таком случае можно понять общий механизм длительного сохранения веса тела при различном питании. Человек, у которого соответствующий регулятор достаточно активен, может не заботиться о составе и качестве пищи.

Значение лихорадки для организма

Положительное значение лихорадки:

1. *Препятствует размножению микроорганизмов.* Это связано с тем, что при лихорадке снижается количество сывороточного ионизированного железа (в основном за счет связывания его с ферритином), ионизированного цинка, а концентрация меди нарастает. Лихорадка снижает устойчивость возбудителей заболеваний к антимикробным препаратам (при температуре 40 °С практически не размножаются микобактерии туберкулеза, гонококки, трепонемы, некоторые пневмококки).
2. *Лихорадка усиливает иммунный ответ.* Происходит активация как специфического иммунитета — увеличивается выработка антител, так и неспецифического механизма защиты — стимуляция фагоцитоза.
3. *Лихорадка способствует выработке ряда защитных факторов,* таких как интерферон, лизоцим (интерферон — единственный организменный фактор, эффективно влияющий на вирус гриппа). При более высокой, чем в норме, температуре происходит активация внутриклеточных ферментов, препятствующих репродукции вирусов.
4. При лихорадке *развивается общий адаптационный синдром,* включаются механизмы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой защиты.
5. *Лихорадка часто первый и единственный признак заболевания,* поэтому наблюдение за ее характером — важный элемент диагностической тактики врача.
6. В большинстве случаев лихорадка обеспечивает физиологически оправданный постельный режим больного (исключением являются дети).
7. *Искусственно созданная лихорадка* (введение пирогенов) формирует условия для более эффективного специфического лечения вялотекущих заболеваний (костно-суставной туберкулез, сифилис, гонорея и др.).

Отрицательное значение лихорадки:

1. Увеличивает нагрузку на ССС (особенно, у лиц с поражением данной системы).
2. При критическом падении температуры возможны нежелательные проявления III стадии лихорадки.
3. Угнетение нервной системы.
4. Опосредованное расстройство функций, органов и систем.
5. Выраженная 5–7 дневная лихорадка на 3–4 недели исключает сперматогенез.

Принципы и методы жаропонижающей терапии

Этиотропный принцип направлен на устранение и/или прекращение действия пирогенного агента.

- при инфекционной лихорадке — противомикробная терапия (антибиотики, сульфаниламидные препараты, антисептики и другие средства применяют с учётом чувствительности к ним возбудителей);
- при лихорадке неинфекционного происхождения принимают меры по:
 - прекращению попадания (или введения) в организм пирогенных веществ (цельная кровь или плазма, вакцины, сыворотки, белоксодержащие веществ и т.п.);
 - удалению из организма источника пирогенных агентов (некротизированной ткани, содержимого абсцесса, опухоли).
- вне зависимости от происхождения первичного пирогена, возможно проведение мероприятий по торможению синтеза и эффектов действия лейкоцитарных пирогенов (ИЛ1, ИЛ6, ФНО, γ-ИФН и других).

Патогенетическая принцип: цель — блокада ключевых звеньев патогенеза и снижение чрезмерно высокой температуры тела путем:

- торможения продукции, предотвращения или уменьшения эффектов веществ, образующихся в нейронах центра терморегуляции под влиянием лейкоцитарных цитокинов,

ПгЕ, цАМФ, приводящих к активации механизмов теплопродукции (блокаторы синтеза Пг – ацетилсалициловую кислоту (аспирин) и другие НПВС или производное пиразола – амидопирин);

- снижения избыточной теплопродукции путём подавления интенсивности окислительных реакций (препараты хины).

Симптоматический принцип — устранение тягостных и неприятных ощущений и состояний (сильная головная боль, тошнота и рвота, боль в суставах и мышцах («ломка»), аритмии сердца), усугубляющих статус пациента (обезболивающие, транквилизаторы, кардиотропные и другие).

Пиротерапия (греч.: *pyr* – огонь + *therapeia* – лечение) — метод лечения с помощью искусственного повышения температуры тела больного.

Эффекты пиротерапии.

1. Стимулирующее действие на ЦНС, симпато-адреналовую системы.
2. Неспецифическое десенсибилизирующее и противовоспалительное действие.
3. Бактериостатический (или бактерицидный) эффект при заболеваниях инфекционной природы.
4. Стимуляция пластических и репаративных процессов в костях, тканях и паренхиматозных органах (при их деструкции, повреждении и т.д.).

В настоящее время одним из доступных и широко применяемых способов повышения температуры тела является индукция искусственной лихорадки пирогенными веществами. С этой целью применяют высокоактивные малотоксичные препараты «очищенных» бактериальных пирогенных липополисахаридов (пирогенал — препарат, который изготавливают из микробных тел культур *Pseudomonas aeruginosa* и *E. typhosa*).

Установлено, что препараты бактериальных пирогенов кроме способности вызывать повышение температуры тела обладают широким спектром физиологической активности, повышают общую резистентность организма за счет повышения температуры тела, активации обменных и пластических процессов в клетках и тканях, повышения функциональной активности лейкоцитов и тканевых макрофагов, стимуляции образования антител, образования эндогенных пирогенов и других БАВ.

Учитывая разностороннее физиологическое действие бактериальных пирогенов, их влияние на резистентность и реактивность организма, пиротерапию применяют в целях ускорения репаративных процессов для устранения последствий травматических и воспалительных процессов в ЦНС, травматических повреждений спинного мозга и периферических нервов, ожогов глаз, для рассасывания рубцов, спаек, с целью повышения проницаемости ГЭБ для улучшения доступа лекарственных препаратов, антител в головной мозг, что имеет особо важное значение при лечении сифилиса на поздних стадиях болезни.

Также пиротерапия применяется для лечения многих неспецифических и специфических воспалительных заболеваний внутренних органов, кожи, костно-суставного аппарата (костно-суставной туберкулез). В последние годы исследуется возможность ее применения при онкологических заболеваниях, так как установлено опухолекротизирующее действие ФНО- α , образующегося в организме в значительных количествах при лихорадке, а также, что высокая температура в некоторых случаях повышает чувствительность опухолей к химиотерапии и лучевому воздействию.

Гипертермия — типовая форма расстройства теплового обмена, развивающаяся в организме человека в результате резкого увеличения его теплосодержания, не связанного с лихорадкой, что проявляется повышением температуры ядра тела выше 38 °С и нарушением функций органов и систем.

Причины гипертермий: высокая температура окружающей среды; агенты, препятствующие реализации механизмов теплоотдачи организма; разобщители процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях.

Факторы риска:

1. Значительная влажность воздуха, воздухо- и влагонепроницаемая одежда (сочетание влажности и неподвижности).
2. Интенсивная мышечная работа.
3. Возраст (старики, дети).
4. Заболевания (сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, гипертиреоз, ожирение и т.д.).
5. Курение, алкогольная интоксикация.

Нозологические формы тепловых поражений (по ВОЗ, 1980г.).

1. Тепловой и солнечный удар.
2. Тепловой обморок.
3. Тепловые судороги.
4. Тепловое истощение вследствие уменьшения содержания солей в организме.
5. Тепловое истощение неутонченное.
6. Тепловое утомление проходящее.
7. Тепловой отек.
8. Другие проявления теплового воздействия.
9. Неутонченные.

Таблица 2. Отличие лихорадки от гипертермических состояний и реакций.

Критерий	Лихорадка	Гипертермия
Этиология	Пирогенные вещества	Высокая температура окружающей среды; факторы, препятствующие реализации механизмов ТО, разобщители ОФ в митохондриях.
Основное звено патогенеза	Сохранение механизмов терморегуляции организма.	Срыв механизмов терморегуляции организма.
Изменение терморегуляции	Регулируемый переход системы терморегуляции на новый более высокий функциональный уровень.	Нерегулируемый подъем температуры тела.
Биохимические процессы	Активируются процессы окислительного фосфорилирования, растет синтез АТФ, мобилизуются защитные реакции организма.	Происходит блокада синтеза АТФ, распад. Продукция избыточного количества тепла
Проявления на стадии подъема температуры	Озноб и умеренная стимуляция функций (при повышении температуры тела на 1°С – увеличение пульса на 8-10 ударов в минуту и на 2-3 дыхательных движения)	Резкое потоотделение, чувство жара, резкое увеличение пульса и дыхания (на 10-15 дыхательных движений) при повышении температуры тела на 1°С.
Зависимость от температуры окружающей среды	Уровень температуры тела не зависит от температуры окружающей среды	Имеется прямая зависимость между температурой тела и температурой окружающей среды.
Влияние согревания	Температура тела не изменяется	Температура тела возрастает
Влияние охлаждения	Температура тела не изменяется	Температура тела снижается
Применение антипиретиков	Снижают температуру тела	Не влияют на температуру тела

Механизм повышение температуры при злокачественной гипертермии:

Злокачественная гипертермия может развиваться у людей с генетически обусловленным дефектом синаптических мембран, приводящим к резкому повышению их проницаемости, при проведении у таких больных операций под общим наркозом с применением деполяризующих миорелаксантов. При наличии указанного дефекта синаптических мембран миорелаксант поступает в синаптическую щель в большом количестве.

Деполяризующие миорелаксанты при попадании в синаптическую щель проявляют двуфазный эффект: вначале они вызывают кратковременную контрактуру (тетаническое сокращение мышц), сменяющуюся их расслаблением вследствие нарушения передачи импульса с нерва на мышцу. При поступлении миорелаксанта в синаптическую щель в большом количестве контрактура мышц затягивается на десятки минут. Поскольку при контрактуре мышцы максимально напрягаются, не совершая работы, вся вырабатываемая в мышцах энергия выделяется в виде тепла, и организм перегревается.

Вопросы для самоконтроля знаний:

1. Назовите механизмы повышения теплопродукции при лихорадке.
2. Назовите механизмы уменьшения теплоотдачи при лихорадке.
3. Перечислите источники вторичных (эндогенных) пирогенов.
4. Назовите функции бурого жира.
5. Укажите особенности лихорадочной реакции у детей.
6. Укажите изменения метаболизма и физиологических функций, характерные для стадии «стояния» температуры при высокой температуре.
7. Дайте характеристику температурных кривых при лихорадке.
8. Перечислите отличия лихорадки от гипертермии.
9. Дайте определение понятию гипертермия. Укажите виды, стадии, механизмы развития гипертермии.
10. Дайте определение понятию гипотермия. Укажите виды, стадии, механизмы развития гипотермии.

Задания для СУРС:

1. Злокачественная гипертермия.
2. Эндогенная антипирогенная система.
3. Тепловой баланс у новорожденных.
4. Фило- и онтогенез лихорадочной реакции.
5. Особенности лихорадочной реакции в периоде новорожденности и у лиц пожилого возраста.

Литература

Основная:

1. Патологическая физиология : учебник для студ. учрежд. высш. образ. / [Ф. И. Висмонт [и др.]]; под ред. Ф. И. Висмонта. – Минск. : Вышэйшая школа, 2016. – 639, [1] с. : ил., табл.

Дополнительная:

1. Клиническая патофизиология : атлас / С. Зилбернагель, Ф. Ланг ; пер. с англ. под ред. П. Ф. Литвицкого. – М. : Практическая медицина, 2015. – 448 с.
2. Литвицкий, П. Ф. Клиническая патофизиология : учебник / П. Ф. Литвицкий. – М. : Практическая медицина, 2016. – 775 с.
3. Угольник, Т. С. Тестовые задания по патологической физиологии для самостоятельной работы студентов: учеб.-метод. пособие для студентов 3 курса лечебного факультета медицинских вузов / Т. С. Угольник, Я. А. Кутенко. – Гомель: ГомГМУ, 2015. – 272 с.

4. Консультант студента [Электронный ресурс]. – Гомель : ГГМУ. – Режим доступа : <http://www.studmedlib.ru>. – Дата доступа 26.05.2017.

Составитель:
ассистент

Я.А. Кутенко

