ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЛИХОРАДКИ

Лихорадка - типовой патологический процесс, в основе которого лежит накопление тепла в организме в результате перестройки терморегуляции под действием чрезвычайных раздражителей инфекционной и неинфекционной природы. Основными симптомами лихорадки являются: озноб, жар, испарина. Лихорадка может быть симптомом, неспецифическим проявлением или самостоятельным заболеванием.

Сравнительно-патологическое значение лихорадки.

Способность к развитию лихорадки сформировалась в процессе эволюции: она наблюдается только у гомойотермных животных и человека. Пойкилотермные животные отвечают на действие ряда патогенных раздражителей повышением теплопродукции, но задержки тепла не происходит: наряду с теплопродукцией активируются и процессы теплоотдачи. В онтогенезе способность развивать лихорадочную реакцию формируется по-разному в зависимости от степени развития ЦНС. У новорожденных и детей первого года жизни способность регулировать теплоотдачу развита недостаточно, поэтому лихорадка протекает у них атипично: она колеблется скачкообразно. В этом возрасте чаще наблюдаются явления перегревания и переохлаждения.

О лихорадке знали давно, но научное понимание процесса развития лихорадки определилось в XX веке.

Существует две теории развития лихорадки:

1) обменно-интоксикационная теория (Р.Вирхов)

2) терморегуляторная теория (С.П.Боткин, И.П.Павлов)

Согласно обменно-интоксикационной теории лихорадка - это инфекционный процесс, процесс самоотровления. Возникновение ее связано с нарушением обмена веществ. С точки зрения терморегуляторной теории лихорадка рассматривается как рефлекс, в основе которого лежит нарушение равновесия процессов теплоотдачи и теплопродукции в связи с перестройкой функции терморегуляторного центра. В настоящее время принята терморегуляторная теория.

Х Х Х Теплопродукция

Терморецепторы ТВН

Т Т Т Теплоотдача

Как происходит терморегуляция в организме? Главный центр терморегуляции находится в заднем гипоталамусе и представлен тормозными вставочными нейронами (интернейронами). Их главной функцией является определение и поддержание нормального температурного гомеостаза. Информация о температуре организма к интегративному центру поступает с периферических терморецепторов (холодовых и тепловых, глубоких и поверхностных: с внутренних органов, сосудистой стенки), а также с центральных тепловых и холодовых терморецепторов, которые расположены в гипоталамусе и спинном мозге. Главный терморегуляторный центр анализирует эту информацию. Если температура снижается, то возбуждаются холодовые термонейроны, которые усиливают теплообразование, и тормозятся тепловые термонейроны, которые ограничивают теплорассеивание. В результате этих процессов температура остается в пределах нормы (36,60 ). При нарушении этого равновесия развивается лихорадка.

По своему происхождению лихорадка бывает инфекционной и неинфекционной. Инфекционная лихорадка возникает при заболеваниях бактериальной и вирусной природы. Неинфекционная лихорадка встречается при стрессе, введении больших доз лекарственных препаратов (например, фенамина, фенацетина, кофеина), при патологических процессах и заболеваниях (кровоизлиянии в мозг, ожогах, инфаркте миокарда, аллергических реакциях).

Лихорадка

Инфекционная Неинфекционная

Заболевания Эмоциональ- Лекарствен- При соматических

бактериальной ная ная заболеваниях

и вирусной

природы

большие дозы кровоизлияния в мозг,

фенамина, фена- инфаркт миокарда, ожоги,

цетина, кофеина аллергические реакции

Этиология лихорадки

Чрезвычайные раздражители, которые вызывают развитие лихорадки, носят название пирогенов.

греч. pyros - огонь

Все пирогены делятся на экзопирогены и эндопирогены, по механизму действия - на первичные и вторичные. Первичные (экзопирогены) являются этиологическими, пусковыми, вторичные (эндопирогены) - патогенетическими.

Пирогены

Экзопирогены Эндопирогены

Лейкопирогены Продукты тканевого ПИК

распада

Экзопирогены чаще бывают бактериального происхождения и представляют собой липополисахариды. Это высокомолекулярные соединения. Действующим, активным началом экзопирогенов является липоид А. Из бактерий получен искуцсственный пироген - пирогенал.

Эндопирогены представлены продуктами распада тканей и лейкопирогенами. Лейкопирогены - низкомолекулярные пептиды, образуются под влиянием экзопирогенов. К эндопирогенам относится патоиммунный комплекс (ПИК). Основную роль в развитии лихорадки играют лейкопирогены. Они способны перестраивать регуляцию теплового обмена на более высоком, установочном уровне.

Стадии лихорадки

Существует 3 стадии развития лихорадки:

I. Стадия повышения температуры

II. Стадия стояния высокой температуры

III. Стадия снижения температуры

В основе этих стадий лежит перестройка процессов терморегуляции. В I стадии увеличиваются процессы теплопродукции и уменьшаются процессы теплоотдачи. Температура повышается. Характерным симптомом этой стадии является озноб. Во II стадии эти процессы выравниваются на более высоком уровне, чем в норме. Симптомом II стадии является жар. В III стадии снижаются процессы теплообразования и преобладают процессы теплоотдачи. Основным симптомом этой стадии является испарина, потоотделение. Снижение температуры на III стадии может быть медленным, литическим (несколько часов, дней) или быстрым, критическим вследствие резкого расширения сосудов, что может привести к развитию коллапса (острой сосудистой недостаточности).

По степени повышения температуры лихорадка разделяется на субфебрильную (повышение температуры в пределах 37-380 С), умеренную (38-390 С), высокую (39-410 С) и гиперпиретическую (выше 410 С). В зависимости от характера колебаний суточной температуры во II стадии выделяют следующие виды лихорадки: 1) постоянную (febris continua) - колебания температуры не превышают 10 С (крупозная пневмония, брюшной и сыпной тиф), 2) послабляющую (febris remittens) - суточные колебания составляют 1,5-20 С (большинство вирусных и многих бактериальных инфекций), 3) перемежающую (febris intermittens) - суточные колебания температуры 2-30 С (малярия, гнойная инфекция, туберкулез), 4) изнуряющую (febris hectica) - суточные колебания температуры достигают 3-50 С (сепсис, перитонит, гнойная инфекция).

Механизмы развития лихорадки

Различают 4 механизма развития лихорадки:

1. Клеточно-молекулярный механизм

2. Рефлекторный механизм

3. Центральный механизм

4. Гуморальный механизм

Клеточно-молекулярный механизм

При участии этого механизма происходит накопление тепла в организме за счет увеличения теплопродукции. Увеличение теплопродукции происходит при окислении белков, жиров и углеводов в присутствии кислорода. Примерно 50% энергии образуется при выработке АТФ, а 50% - при свободном окислении

Пирогенал,

Кишечная палочка Несократительный Химические

АТФ термогенез реакции Вторичная

теплота

Сократительный Сокращение

термогенез мышц

Б, Ж, У + О2

Свободное окисление Первичная

Дифтерийный токсин, теплота

тироксин

Выработка АТФ происходит при окислительном фосфорилировании. Часть АТФ расходуется на химические реакции (осмотические реакции и другие) - на несократительный термогенез. Другая часть энергии АТФ расходуется на сократительный термогенез, сокращение мышц. В результате этих реакций образуется вторичная теплота.

Кроме вторичной теплоты, в повышении температуры участвует и первичная теплота. Она образуется в результате свободного окисления и интенсивно протекает в жировой ткани, в частности, при окислении бурого жира. Образование первичной и вторичной теплоты способствует повышению температуры, развитию лихорадки.

Образование первичной теплоты повышает потребность тканей в кислороде, что менее благоприятно для организма. При преимущественном образовании первичной теплоты может возникнуть дефицит кислорода. В условиях гипоксии образуются кислые метаболиты, которые нарушают функцию тканей и органов. Развивается тепловая альтерация тканей. Поэтому лихорадка с преобладанием первичной теплоты сопровождается интоксикацией. Это часто наблюдается у детей, у которых преобладают процессы химической терморегуляции, но может возникать и у взрослых, если лихорадочный процесс протекает длительно и с высокой температурой.

Существует ряд пирогенов, которые влияют на образование первичной или вторичной теплоты. Так, образование первичной теплоты активируется при воздействии дифтерийного токсина, тироксина. Тироксин вызывает разобщение окислительного фосфорилирования, при этом потребляется большое количество кислорода. На выработку вторичной теплоты большое влияние оказывает пирогенал, некоторые штаммы кишечной палочки.

Рефлекторные механизмы

В основе рефлекторного механизма лежит нарушение соотношения процессов теплопродукции и теплоотдачи. Разберем этот механизм с точки зрения стадий развития лихорадочного процесса.

В I стадии, стадии повышения температуры участвуют термочувствительные (холодовые и тепловые) рецепторы и нетермочувствительные (адренорецепторы и холинорецепторы). На этой стадии изменяется реактивность тепловых и холодовых рецепторов. Повышается активность холодовых рецепторов. Происходит это в результате рефлекторного спазма периферических артериол с участием α -адренорецепторов. Процессы теплоотдачи уменьшаются. Увеличивается различие температуры между внешней поверхностью организма (кожей) и внутренней средой. Это вызывает рефлекторное сокращение мышц (активируется сократительный термогенез), повышается теплообразование, возникает мышечная дрожь (озноб). Возникновению озноба и образованию вторичной теплоты способствует активация холинорецепторов (под влиянием ацетилхолина). Возбуждение β -адренорецепторов способствует окислению бурого жира и образованию первичной теплоты. Все это приводит к преобладанию процессов теплопродукции и повышению температуры.

Во II стадии повышается активность тепловых рецепторов. Происходит расширение артериол с участием β-адренорецепторов при воздействии адреналина, развивается гиперемия. II стадия характеризуется жаром. На этой стадии устанавливается новый уровень температуры по сравнению с исходным.

В III стадии снижается активность холодовых рецепторов, а активность тепловых рецепторов остается на высоком уровне. Угнетаются процессы теплообразования, активируется теплоотдача. Эта стадия характеризуется снижением температуры, усиливается потоотделение. На этой стадии затормаживаются вазоконстрикторы и преобладают β адренергические и холинергические реакции, которые способствуют расширению сосудов.

Центральный механизм

В основе этого механизма лежит перестройка функции терморегуляторного центра, который находится в заднем отделе гипоталамуса. Там же находятся тормозные вставочные нейроны, на которые воздействуют лейкопирогены. Под влиянием пирогенов меняется также реактивность холодовых и тепловых рецепторов ЦНС, происходит изменение соотношения процессов теплообразования и теплоотдачи в организме. При этом меняется реактивность тормозных вставочных нейронов, и установочный уровень температуры, который в исходном состоянии находился в пределах нормальных колебаний температуры (около 36,60 С), смещается на новый, более высокий установочный уровень. Таким образом, под влиянием пирогенов формируется новая установочная температурная точка. В развитии лихорадки по центральному механизму большую роль играет ретикулярная формация. Через ретикулярную формацию в ЦНС поступает информация с периферических адренорецепторов. В зависимости от функционального состояния ретикулярной формации (активация или угнетение) наблюдается развитие или торможение лихорадочного процесса. Большую роль в развитии лихорадки играет ЦНС. При возбуждении ЦНС при воздействии стресса развивается эмоциональная лихорадка.

Гуморальные механизмы

Это - эффекторное звено развития лихорадки. В патогенезе лихорадки играют роль гормоны, нейромедиаторы, биологические активные вещества, простагландины.

Простагландин Е1 (ПГ Е1 ) является посредником между пирогенами и тормозными вставочными нейронами. Это приводит к накоплению цАМФ, что формирует новый уровень терморегуляции.

Пироген ПГ Е1 цАМФ ТВН Лихорадка

В развитии лихорадки играют роль катехоламины: норадреналин взаимодействует с α -адренорецепторами, вызывая торможение сосудистых реакций теплоотдачи, стимулирует интегративный центр терморегуляции. Адреналин взаимодействует с β- адренорецепторами бурого жира, способствуя образованию первичной теплоты, цАМФ, повышению активности несократительного термогенеза. Ацетилхолин активирует сократительный термогенез. Серотонин тормозит сосудистые реакции теплоотдачи.

Большую роль в развитии лихорадки играют гормоны. Выделяют пролихорадочные и противолихорадочные гормоны.

Пролихорадочные гормоны: СТГ, тироксин, ТТГ, прогестерон. Они стимулируют центральное звено в механизмах развития лихорадки, повышают чувствительность тканей к катехоламинам, повышают образование первичной и вторичной теплоты, увеличивают образование цАМФ.

Тироксин Центрогенное звено

ТТГ Чувствительность

Прогестерон тканей к КА, цАМФ,

СТГ образование первичной

вторичной теплоты

Противолихорадочные гормоны: АКТГ, глюкокортикоиды, инсулин, андрогены. Эти гормоны тормозят выработку ПГ Е1 , снижают активность цАМФ, активность тормозных вставочных нейронов, прогестерона и препятствуют развитию лихорадочного процесса.

АКТГ

Глюкокортикоиды ПР Е1 цАМФ ТВН

Инсулин

Андрогены Прогестерон Лихорадка

Лихорадочный процесс оказывает влияние на обмен веществ и функцию органов и систем.

Нарушение обмена веществ при лихорадке

При лихорадке усиливается основной обмен, повышается потребление кислорода. На каждый 10 С повышения температуры основной обмен увеличивается на 10-12%. Усиливается распад гликогена, развивается гипергликемия и глюкозурия. Активируется распад жиров, происходит мобилизация жира из депо; жиры становятся источником энергии лихорадящих больных. При высокой температуре нарушается окисление жирных кислот и повышается образование кетоновых тел. При лихорадке может возникнуть отрицательный азотистый баланс в результате усиленного распада белков. При лихорадке нарушается водно-солевой обмен. В I стадии диурез повышается за cчет увеличения почечного кровотока. Во II стадии происходит задержка в организме натрия и воды. В III стадии - стадии снижения температуры - повышается потеря натрия и воды, развивается дегидратация.

Нарушение функций органов и систем при лихорадке

При лихорадке наблюдаются характерные изменения функции органов и систем. Со стороны ЦНС: при лихорадке повышается функция симпатической нервной системы, повышается раздражительность в начальных стадиях лихорадки. При высокой температуре развивается интоксикация и, как следствие, возникает торможение ЦНС, головная боль, бред, судороги, потеря сознания, кома. Сердечно-сосудистая система: при лихорадке развивается тахикардия, увеличивается минутный объем крови. Артериальное давление немного повышается в I стадию лихорадки, во II стадии остается без изменения, а в III стадии снижается. Может развиваться сердечно-сосудистая недостаточность, коллапс. Система дыхания: в I стадии лихорадки дыхание урежается, во II и III стадиях частота дыхательных движений увеличивается, развивается одышка. При высокой и длительной лихорадке может наблюдаться развитие периодического дыхания, особенно у детей. При лихорадке усиливается антитоксическая и антимикробная функции печени. В I стадии лихорадки диурез увеличивается в связи с повышением кровяного давления. Во II стадии диурез снижается, а в III стадию диурез вновь увеличивается вследствие потери хлоридов и натрия.

Угнетается функция желудочно-кишечного тракта: снижается секреция пищеварительных соков, слюны, снижается аппетит. Тормозится моторика желудка. кишечника. Может наблюдаться тошнота, рвота, усиление процессов брожения и гниения в кишечнике.

Значение лихорадки для организма

Клиницисты XIX века считали лихорадку опасной для жизни и стремились снизить температуру с помощью жаропонижающих средств. Однако искусственное снижение температуры при лихорадке не устраняло патологических изменений, связанных с развитием основного заболевания. Было показано, что искусственное снижение температуры утяжеляет течение инфекционных заболеваний. Мечников И.И. оценивал лихорадку как защитную реакцию. Лихорадочная реакция сформировалась в процессе эволюции как приспособительная реакция, поэтому ее надо рассматривать как положительную реакцию. В чем заключается положительная роль лихорадки?

В условиях умеренного повышения температуры (до 38,50 С) стимулируется выработка антител, интерферона, лизоцима, активируются процессы фагоцитоза. При лихорадке угнетается размножение некоторых бактерий и вирусов, стимулируется действие ряда лекарственных веществ, в частности, антибиотиков. Активируется антитоксическая и антимикробная функции печени, Активируется система "гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников", стимулируются обменные процессы в клетках, повышается их функциональная активность.

Положительная роль лихорадочной реакции послужила основанием для использования пирогенной терапии для лечения ряда заболеваний, таких как сифилис, малярии.

В ряде случаев длительный лихорадочный процесс, сопровождающийся высокой температурой, оказывает отрицательное влияние на состояние организма. Развивается тепловая альтерация тканей. Может наблюдаться нарушение ряда физиологических функций: развивается периодическое дыхание, сердечные аритмии. Высокая лихорадка способствует накоплению в организме метаболитов, что вызывает явления интоксикации с потерей сознания и судорогами. Особенно опасна такая лихорадка у детей, так как дети еще не обладают устойчивой терморегуляцией. Тяжело переносят лихорадку люди пожилого возраста и с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Критическое падение температуры в III стадию лихорадки сопровождается резким снижением сосудистого тонуса и может вызвать у больного развитие коллапса.