

Затверджую
Завідувач кафедру
Спортивної медицини і валеології
Шиян О.І.
2009 р.

Л Е К Ц І Я
з навчальної дисципліни
основи патологічної фізіології

Тема: Гарячка

Навчальний потік III курс, ФЗЛіТ, фізична реабілітація

Навчальні та виховні цілі ознайомити студентів з етіологією і патогенезом
гарячки

Навчальні питання і розподілений час

Вступ Поняття про гарячку, етіологія гарячки - 10 хв.

1. Патогенез гарячки і стадії розвитку гарячки - 30хв.
2. Зміни температури у різні стадії гарячки-20хв.
3. Характеристика типів температурних кривих – 20хв

Заключення та відповіді на запитання ____ 10хв.

Навчально – матеріальне забезпечення

Навчальна література

1. Підручник патологічної фізіології / За ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця. – К.: Вища шк., 1995. – С. 337 -352.
2. Патологическая физиология: Учебник для студентов мед. вузов / Под ред. Н.Н. зайко: 3-е изд., перераб. И доп. – К.: Логос, 1996. – С 328-343.
3. Атаман О.В. Патологічна фізіологія в запитаннях і відповідях. Навчальний посібник / видання друге, доопрацьоване і доповнене. – Вінниця: Нова Книга, 2007. – С 130-138.
4. Веселкин П.Н. Лихорадка // БМЭ/ Под. Ред. Б.В. Петровского. – 3-е изд. - М., 1980. – Т. 13. - С. 217 - 227.

Гарячка є типовим патологічним процесом, який виявляється підвищенням температури тіла у відповідь на дію пірогенних факторів. В еволюції гарячка виникла як реакція організму на інфекцію, і тому поряд з жаром тут спостерігаються й інші ознаки, характерні для інфекційного процесу.

У нормі терморегуляція відбувається рефлекторно. На периферії (шкіра, внутрішні органи) є холодіві й теплові рецептори, які сприймають температурні коливання зовнішнього і внутрішнього середовища і з яких надходить інформація в центр терморегуляції, розміщений в гіпоталамусі. Нейрони чутливі до тепла і холоду. Інтеграція температурних сигналів і температури самого гіпоталамуса формує ефекторні імпульси, які визначають рівень обміну речовин, інтенсивність периферичного кровообігу, дрижання, задишку. Гарячка починається з того, що змінюється цей рефлекторний механізм і температура встановлюється на другому, вищому рівні.

Розрізняють інфекційні й неінфекційні причини гарячки. В процесі еволюційного розвитку гарячкова реакція складалася насамперед як відповідь на проникнення в організм мікроорганізмів та їх токсинів.

Водночас відомо, що вона може виникнути і при потраплянні в організм речовин, які не мають відношення до інфекції, наприклад при переливанні крові, введенні білків і ліпідів з метою парентерального харчування.

Пірогенні речовини. Пірогенними (жаронесучими) речовинами називаються речовини, які, потрапляють в організм зовні або утворюючись всередині нього, спричиняють гарячку. За походженням пірогенні речовини поділяють на екзогенні (бактеріальні, небактеріальні) й ендogenous (лейкоцитарні), а за механізмом дії на первинні та вторинні. Первинні пірогени, проникаючи в організм, ще не спричинюють гарячку, а лише ініціюють цей процес, пробуджуючи власні клітини до утворення білкових речовин (вторинні пірогени), які, в свою чергу, діють на механізми терморегуляції і призводять до гарячки. Отже, первинні пірогени це фактори - етіологічні, а вторинні - патогенегічні. Первинні пірогени проникають в організм разом з інфекційними агентами і є не чим іншим, як бактеріальними токсинами. Найкраще відносно цього вивчено ендотоксини грамнегативних бактерій. Встановлено, що вони є ліпополісахаридами - складними біополімерами, в яких розрізняють три частини: дві полісахаридні й одну ліпідну. Здатність спричинювати

інтоксикацію й гарячку має останія (ліпоїд А). Вивчення пірогенних властивостей ендотоксину показало, що вже в кількості 0,0001 мкг на 1 кг маси тіла вів може зумовити гарячку у кроля. Людина, а з тварин собака й кінь приблизно однаково чутливі до пірогенної дії ендотоксину.

Інтерес до ендотоксину зріс, коли було помічено, що під його впливом у тварин і людини поліпшується перебіг багатьох захворювань, у тому числі пухлин, сифілісу мозку та ін. У зв'язку з цим пірогени стали застосовувати в клініці. Трудність, однак, полягала в тому, що такі пірогени разом з гарячкою - давали і явища інтоксикації у вигляді геморагічного шоку, тромбозу, уражень шкіри за типом феномена Шварцмана, тощо. Тому відпрацьовувалась така технологія добування пірогену, щоб зберегти його лікувальну дію і водночас усунути токсичну. Врешті - решт це вдалося зробити, однак тільки частково.

Вихідним матеріалом для добування пірогенів з лікувальними властивостями стали грамнегативні бактерії. Для того щоб спричинити гарячку у людини, потрібно ввести близько 1 мкг пірогеналу на 1 кг маси тіла. Підвищення температури виникає через 40-90 хв після парентерального введення і триває 6-9 год.

Останнім часом пірогени добуто синтетичним способом. При цьому було встановлено, що біологічна активність речовини визначається ліпідною частиною макромолекули (ліпоїдом А). Первинні пірогени можуть утворюватися в самому організмі, незалежно від бактерій (гарячка при переломі кісток, інфаркті міокарда, при переливанні крові). Ці речовини утворюються внаслідок ушкодження або руйнування власних тканин і впливають на організм подібно до первинних екзогенних, тобто бактеріальних, пірогенів.

Патогенез гарячки починається з того, що під впливом первинних пірогенів утворюються вторинні. Цей процес відбувається насамперед у макрофагах (фіксованих і вільних), а також у нейтрофільних гранулоцитах. Синтез вторинних пірогенів було показано у дослідах *in vitro*. Якщо до

культивованих лейкоцитів додати первинний піроген, то незабаром у культуральній рідині з'являється речовина, введення якої в організм підвищує температуру тіла. При введенні цієї речовини безпосередньо в гіпоталамус, де розміщений центр терморегуляції, гарячка виникає вже від дуже незначних доз.

Синтез вторинних пірогенів закодований в геномі лейкоцитів. Якщо утворення білків блокувати актиноміцином D або пураміцином, то синтез пірогену не відбувається. Біосинтез пірогенів відбувається після того, як первинні (бактеріальні) пірогени подіють на лейкоцити і тим самим активують метаболічні процеси в них. Ця дія виявляється через рецептори на мембранах клітин або при проникненні токсину всередину макрофагів шляхом фагоцитозу або піноцитозу. Цей процес, очевидно, не є суворо специфічним, оскільки синтез вторинних пірогенів може бути індукований також іншими речовинами, в тому числі гормонами. Так, відомо, що в жінок з нормальним менструальним циклом у період від овуляції до перших днів менструації температура тіла підвищується на 0,4-0,90 С. Відносно неінфекційних пірогенів, тобто речовин, які проникають в організм із стерильним матеріалом або утворюються в організмі поза інфекційним процесом (алергія), то тут слід припустити таку саму можливість, тобто активацію макрофагів у напрямі синтезу пірогену.

Останнім часом було доведено, що властивості підвищувати температуру тіла має інтерлейкін I (Іл I), характерними для якого є не тільки пірогенний, а й інші ефекти.

Інтерлікін I - це гормоноподібний білок з молекулярною масою 14000. Він виділяється макрофагами і при їх активації і специфічно впливає на деякі системи, в тому числі на нервову. До клітин мішеней Іл I, крім нервових, належать також лімфоцити, гепатоцити, фібробласти, синовіцити, міоцити.

Гарячка – патологічний процес, в який втягнута не лише система терморегуляції, а й інші системи, насамперед імунна. Це й зрозуміло, якщо врахувати, що гарячка в еволюції виникла як відповідь на інфекцію. Звертає на себе увагу також зв'язок між гарячкою і запаленням. Можна сказати, що

гарячка, імунітет (алергія) і запалення - це своєрідна тріада, яка визначає відповідь на інфекційний вплив. Зв'язок між цими трьома реакціями такий тісний, що вони не існують одна без одної, а виникнувши, одна підтримує іншу.

До дії інтерлейкіну I чутливі системи, які відповідають за імунітет і запалення. Він діє на лімфоцити T і B стимулюючи їх поділ і синтез антитіл, а також лімфокінів. Під впливом Іл I гепатоцити синтезують і секретують у кров різні білки, в тому числі церулоплазмін, C-реактивний протеїн, фібриноген, тощо; фібробласти відповідають проліферацією, синтезом колагену, простагландинів; ендотеліоцити більше виробляють факторів коагуляції, простагландинів. Є мішені, які на Іл I відповідають інакше: у м'язах спостерігається протеоліз, у хондроцитах збільшується продукція колагенази, тобто відбувається руйнування хряща. У тканинах головного мозку і в спинномозковій рідині наростає кількість бета-ендорфінів. З цим пов'язують сонливість; маячні симптоми, які бувають під час гарячки. Біль у м'язах і суглобах також посилюють дією які клітини виділяють інтерлейкін Іл I.

Головним центром терморегуляції є гіпоталамічна ділянка, хоч інші відділи центральної нервової системи, починаючи із сегментарних центрів спинного мозку і закінчуючи корою великого мозку також беруть участь у терморегуляції. Встановлено, що термочутливі нейрони (холодові й теплові) розміщені переважно в передочному полі переднього гіпоталамуса, куди надходить інформація від периферичних (поверхневих і глибоких) терморцепторів. Ця зона безпосередньо чутлива до температурних коливань. Доказом цього були результати досліджень з термодами – тонкими трубочками, які вводять у певний центр мозку і пропускають через них теплу або холодну воду. При пропусканні теплої води спостерігається перебудова терморегуляції, спрямована на виведення тепла: ректальна температура знижується.

При охолодженні мозкового центру холодною водою температура тіла, навпаки, підвищується.

Роль заднього гіпоталамуса в тому, що тут відбувається інтеграція температурної інформації і формування ефекторних стимулів, які керують фізичною і хімічною терморегуляцією. Руйнування його або всього гіпоталамуса робить тварин пойкилотермними. При руйнуванні переднього гіпоталамуса через деякий час знову виникає гарячка.

Операції на центральній нервовій системі показали значення й інших відділів. Після перерізування мозку вище гіпоталамуса тварина зберігає здатність до гарячки. Перерізування, за якого гіпоталамус відокремлюється від стовбура мозку, позбавляє тварину цієї здатності. Нарешті, при перерізуванні спинного мозку в грудній частині здатність до гарячки відновлюється після виходу тварини із стану спінального шоку.

Роль центру терморегуляції в тому, щоб зберігати температурний гомеостаз, врівноважуючи процеси теплопродукції і тепловіддачі. Можливо завдяки тому, що центр терморегуляції працює як кібернетичний пристрій в точно заданому режимі і коливання температури (добові) допускаються лише у вузьких межах від установочної точки. Отже, організм теплокровних уявляється як біологічний термостат, температура якого залежить від того, на яку точку поставлений терморегулятор, тобто відповідний центр мозку. Ця установочна точка може бути змінена у двох випадках: при надзвичайному впливі (перегрівання, гіпотермія, замерзання, гіпоксії), коли цей механізм повністю або частково виводиться з ладу, або при дії пірогенів, коли установочний механізм не руйнується, а змінюється так, що установочна точка переміщується на більш високий рівень.

Результати тонких електрофізіологічних досліджень дають змогу уявити цей механізм так. У гіпоталамічному центрі терморегуляції є нейрони трьох типів: чутливі до тепла, чутливі до холоду і „глухі“ до коливань температури.

Припускають, що головну роль відіграють останні. Вони генерують сигнали стандартного характеру, які є сигналом порівняння для термочутливих нейронів. При будь-якій зміні температури тіла вона повертається до

нормального рівня завдяки "глухим" нейронам.

Є й інші пояснення формування установочного механізму температури, згідно з яким установочна точка визначається функцією теплочутливих і холодоочутливих нейронів. Встановлено, що вони є двох видів - з лінійною і нелінійною функцією. Термочутливі нейрони з лінійною функцією – це нейрони, в яких кількість деполяризацій прямо пропорційна зміні температури тіла. Термочутливі нейрони з нелінійною функцією на зміну температури тіла відповідають непропорційно, наприклад, зменшенням приросту кількості деполяризацій при підвищенні температури тіла.

Установочна точка температурного гомеостазу формується нейронами з нелінійною функцією і саме на них впливає справжній піроген лейкоцитів.

Термочутливі нейрони з нелінійною функцією встановлюють нову, більш високу, установочну точку температурного гомеостазу. Нормальна температура сприймається як знижена. Тоді перебиваються шляхи віддачі тепла, температура тіла підвищується і на цьому рівні залишається протягом деякого часу (на період гарячки).

Крім пірогенів, у формуванні гарячкової реакції певну роль відіграють також інші речовини, насамперед гормони. В осіб з пониженою функцією щитовидної залози або гіпофізу супутні інфекційні захворювання супроводжуються менш вираженою гарячкою. При цьому слід враховувати, що тироксин виявляє роз'єднувальний вплив на окиснення й окисне фосфорування у тканинах.

Глікокортикоїди (гідрокортизон) гальмують розвиток гарячкової реакції, очевидно, внаслідок того, що вони пригнічують метаболічні процеси в лейкоцитах, у тому числі утворення в них пірогенів.

У гарячковому процесі розрізняють три стадії:

1. підвищення температури;
2. стояння температури на підвищеному рівні;
3. зниження температури до вихідного рівня.

Стадія підвищення температури. Підвищення температури в цій стадії відображує перебудову терморегуляції: зміну теплопродукції і тепловіддачі. При цьому теплопродукція перевищує тепловіддачу. Головне значення має обмеження тепловіддачі, що не тільки ефективніше в розумінні швидкості розігрівання тіла, а й економніше для організму, оскільки не потребує додаткових енергозатрат.

Тепловіддача зменшується внаслідок звуження периферичних судин і зменшення припливу крові до тканини, Одночасно гальмується потовиділення і знижується випаровування; у тварин спостерігається скорочення м'язів волосяних цибулин і скуйовдження шерсті, що збільшує теплоізоляцію.

На другому місці у підвищенні температури тіла під час гарячки стоїть збільшення теплопродукції за рахунок активізації обміну речовин в м'язах на фоні підвищеного тону м'язів і м'язового тремтіння. М'язове тремтіння пов'язане із спазмом периферичних судин. Через зменшення припливу крові температура шкіри знижується інколи на кілька градусів. Терморцептори збуджуються, виникає відчуття холоду – *озноб*. У відповідь центр терморегуляції посиляє імпульси до рухових нейронів - виникає тремтіння. Одночасно збільшується нескорочувальний термогенез, тобто утворення тепла в органах, таких як печінка, легені, мозок. Це є наслідком трофічної дії нервів, коли активуються ферменти, збільшується споживання кисню і утворення теплоти.

У розбалансовуванні теплового гомеостазу певну роль можуть відігравати гуморальні фактори. Відомо, що деякі бактеріальні токсини здатні роз'єднувати окиснення і окисне фосфорування і тим самим збільшувати утворення теплоти.

Цей додатковий термогенез може прискорити підвищення температури у першій стадії гарячки.

Стадія стояння температури на підвищеному рівні. Після того як температура піднялася до певного рівня, вона утримується на цьому рівні протягом деякого часу (дні, години).

Оскільки при цьому збільшується тепловіддача, то подальше підвищення температури не відбувається. Тепловіддача здійснюється завдяки розширенню периферичних судин; бліда досі шкіра стає гіперемійованою, гарячою на дотик. Виникає відчуття жару.

Підтримання температури на підвищеному рівні пояснюється тим:, що під впливом лейкоцитарного пірогену змінюється установочна точка центру терморегуляції. На цьому рівні відновлюється механізм підтримання сталості температури з характерним коливаннями вранці і ввечері, амплітуда яких значно більше, ніж у нормі.

За ступенем підвищення температури тіла у другій стадії гарячки розрізняють такі її види: *субфебрильну* - підвищення температури до 38 С; *помірну* -- 38-39 С; *високу* - 39-41 С *гіперпіретичну* - понад 41 С.

Новий рівень температури, її коливання протягом доби визначається певними факторами, серед яких вирішальне значення надається кількості пірогенів і чутливості до них центрів терморегуляції. Крім того, має значення потужність системи відведення теплоти, точність і надійність функціональної і трофічної іннервації, утворення речовин- роз'єднувачів і, нарешті, наявність в організмі запасу енергетичного матеріалу, насамперед жиру. У виснажених людей інфекційні хвороби можуть перебігати без гарячки. У дітей вона розвивається швидко, у людей похилого віку - повільно, до невисокого рівня.

Стадія зниження температури. Після припинення дії пірогенів центр терморегуляції набуває попереднього стану, установочна точка температури знижується до нормального рівня. Теплота, що накопичилась в організмі, виводиться за рахунок розширення шкірних судин, великого потовиділення і швидкого дихання. Зниження температури може бути поступовим, літичним (протягом кількох діб), або швидким, критичним. В останньому випадку може відбуватись дуже різке розширення судин і, коли це поєднується з інтоксикацією, може виникнути небезпечний для життя колапс.

Температурна крива під час гарячки складається з трьох частин – підвищення, стояння, і зниження, однак кожна з них, як і крива в цілому, може мати свої особливості, які дають лікареві інформацію про стан хворого і мають диференціально діагностичне значення.

На характер температурної кривої можуть впливати особливості збудника, наприклад циклічність його розвитку в крові. Відносно цього показовою є температурна крива у хворях на малярію (*febris intermitteps*). Так, при триденній малярії приступи гарячки виникають через день.

Залежність температурної кривої від збудника добре видно також на прикладі гарячки при поворотному тифі (*febris recupeps*). Спірохета поворотного тифу фагоцитується макрофагами і розмножується в них. У міру накопичення спірохет у клітинах вони проривають бар'єр мононуклеарних фагоцитів і надходять у кров. Це спричинює черговий приступ гарячки, який триває 6-8 днів, після чого температура критично знижується і настає період апірексії, який також триває 6-8 днів. Приступи можуть повторюватись знову.

Гарячка під час крупозної пневмонії має характер постійної (*febris continua*). Спочатку температурна крива різко підвищується, потім ніби досягає свого максимуму і утримується 7-9 днів, коливаючись у межах одного градуса, а потім різко знижується. При сепсисі (*febris hectica*) добові коливання температури досягають 2-3 С.

Гарячкові біоритми залежать не лише від збудника, а й від організму хворого, від здатності його імунної системи відповідати на антигенні стимули.

Слід зазначити, що останнім часом внаслідок широкого застосування антибіотиків температурні криві значною мірою втратили свою типовість.

Контрольні питання:

1. Що розуміють під терміном „гарячка”?
2. З чого починається патогенез гарячки?

3. Які клітини виділяють Іл І?
4. Яка ділянка мозку є головним центром терморегуляції?
5. Які фактори впливають на характер температурної кривої?

Лекцію розробила доц.кафедри спортивної медицини і валеології Гузій О.В.

Обговорено та схвалено на засіданні кафедри

Протокол від _____ 2008р. №____