

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Запорізький державний медичний університет

«Затверджено»
на методичній нараді
кафедри патофізіології

Завідуючий кафедрою
професор, д. мед. н. **Ю. М. Колесник**

(підпис)

«_____» _____ 20 р.

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

ДЛЯ СТУДЕНТІВ

для підготовки і проведення практичного заняття

| | |
|----------------------|-------------------------------------|
| Навчальна дисципліна | Патологічна фізіологія |
| Модуль № 1 | Загальна патофізіологія |
| Змістовний модуль | Типові патологічні процеси |
| Тема заняття № 11 | Патологія терморегуляції. Лихоманка |
| Курс | 3 |
| Факультет | Медичний |
| Спеціальність | Лікувальна справа |

Запоріжжя 2016

ЗАТВЕРДЖЕНО

на засіданні ЦМР

Запорізького державного медичного університету

протокол № ____ від _____ 2016 г.

Автори:

Професор, д. мед. н. Колесник Юрій Михайлович

Професор, д. мед. н. Абрамов Андрій Володимирович

Професор, д. мед. н. Ганчева Ольга Вікторівна

Доцент, к. мед. н. Жулінський Володимир Олександрович

Доцент, к. мед. н. Ковальов Миколай Михайлович

Доцент, к. мед. н. Василенко Гліб Володимирович

Доцент, к. мед. н. Мельникова Ольга Валеріївна

Старший викладач, к. мед. н. Грекова Тетяна Анатоліївна

Старший викладач, к. мед. н. Іваненко Тарас Васильович

Асистент, к. мед. н. Каджарян Єлизавета Віталіївна

Асистент Тищенко Сергій Вікторович

Асистент Кузьо Назар Володимирович

За редакцією професора Колесника Юрія Михайловича

1. Актуальність теми:

Порушення теплового гомеостазу доволі часто трапляється у повсякденному житті людини. Лихоманка супроводжує різні захворювання як інфекційної, так і неінфекційної природи. Вивчення етіології і патогенезу цього типового патологічного процесу є необхідним і важливим для лікаря будь-якої спеціальності.

Знання причин і механізмів розвитку лихоманки дозволить розробити раціональні підходи до патогенетичного лікування лихоманки. Надзвичайно важливим у практичній діяльності лікаря є також застосування піротерапії.

Експериментальне вивчення порушень теплового гомеостазу у тварин надасть можливість зрозуміти механізми розвитку лихоманки у теплокровних тварин та людини.

Крім лихоманки відомі й інші порушення теплового гомеостазу, наприклад, перегрівання (фізична гіпертермія), гіпертермічний синдром. Знання причин та механізмів їхнього розвитку дозволить вірно проводити диференціальну діагностику між різними видами порушень теплового гомеостазу для правильної лікарської тактики.

2. Загальна мета заняття:

Вивчити етіологію та патогенез лихоманки, механізми підвищення температури тіла при лихоманці та гіпертермії; вивчити захисно-приспосувальні та компенсаторні реакції організму при перегріванні та при переохолодженні.

3. Навчальні цілі (основні учбово-навчальні питання для позааудиторної самопідготовки):

1) Знати:

- a) лихоманка як типовий патологічний процес, визначення поняття;
- b) етіологія лихоманки, інфекційні та неінфекційні лихоманки. Пірогенні речовини, їх хімічна природа та джерела утворення;
- c) первинні та вторинні пірогени, механізми їхньої дії;

- d) стадії лихоманки, взаємовідношення процесів теплопродукції та тепловіддачі на різних стадіях лихоманки;
- e) зміни обміну речовин і фізіологічних функцій на різних стадіях лихоманки;
- f) пошкоджуюче та захисно-приспосувальне значення лихоманки;
- g) залежність розвитку лихоманки від властивостей пірогенного фактору і реактивності організму;
- h) типи лихоманки;
- i) патогенетичні принципи жарознижувальної терапії;
- j) поняття про піротерапію, шляхи фармакологічної індукції лихоманки;
- k) відмінні якості лихоманки від екзогенного перегрівання та інших видів гіпертермії.

2) Вміти:

- a) диференціювати за етіологією та механізмами розвитку лихоманку, перегрівання та синдром гіпертермії;
- b) розкрити зміни обміну речовин та фізіологічних функцій організму при лихоманці;
- c) обґрунтувати значення порушень теплообміну;
- d) будувати графік температурної кривої при різних захворюваннях, перебіг яких супроводжується лихоманкою.

4. Виховні цілі:

- 3) Вивчити деонтологічні особливості роботи з пацієнтами з лихоманкою.
- 4) Ознайомитись з аспектами професійної відповідальності при роботі з певними категоріями хворих на різні захворювання, перебіг яких супроводжується лихоманкою.
- 5) Ознайомитись з особливостями індивідуального захисту при роботі з пацієнтами з лихоманкою невстановленої етіології з

урахуванням анамнезу.

5. Базовий рівень підготовки (міждисциплінарна інтеграція)

| Назви попередніх дисциплін | Отримані навички |
|----------------------------|--|
| Латинська мова | Володіння термінологією |
| Біофізика | Способи віддачі тепла з поверхні тіла. |
| Біологічна хімія | Фізична та хімічна терморегуляція. Обмін речовин як джерело продукції тепла. |
| Нормальна фізіологія | Основний обмін та фактори, які його визначають. Нормальна температура тіла людини та її фізіологічні добові коливання. Периферичні та центральні механізми терморегуляції. |
| Нормальна анатомія | Локалізація центру терморегуляції та групи нейронів у його складі |

6. Учбовий час: 2 академічні години (90 хвилин)

7. Основні теоретичні питання заняття:

- 6) Механізми терморегуляції організму. Загальна та місцева дія термічних факторів на організм. Гіпертермія та гіпотермія: етіологія, патогенез та стадії розвитку. Відмінності лихоманки від гіпертермії. Гострофазова відповідь.
- 7) Лихоманка: визначення поняття, етіологія, стадії, види. Біологічне значення лихоманки.
- 8) Поняття про первинні та вторинні пірогени. Утворення пірогенів при інфекційному процесі, асептичному ураженні тканин та імунних реакціях. Роль інтрелектину-1 в патогенезі лихоманки.
- 9) Механізми зміни терморегуляції на різних стадіях лихоманки. Типи температурних кривих.
- 10) Участь нервової, ендокринної та імунної систем у патогенезі лихоманки.

11) Патофізіологічні принципи жарознижувальної терапії.

Поняття про піротерапію .

8. Хронокарта заняття:

| | Зміст | Час, хв. |
|-----------------------|--|----------|
| Організаційна частина | - контроль присутності студентів на занятті; | 1 хв. |
| | - розкриття змісту та мети заняття; | 1 хв. |
| | - перелік навчальних питань для вивчення; | 2 хв. |
| | - контроль базисного та вхідного рівня знань студентів. | 5 хв. |
| Основна частина | - пояснити студентам методику проведення практичної роботи; | 2 хв. |
| | - робота студентів з виконання програми заняття (вивчення та опис змісту практичної роботи під контролем викладача); | 15 хв. |
| | - розбір зі студентами основних навчальних питань заняття шляхом проведення співбесіди; | 25 хв. |
| | - пояснення викладачем результатів практичної роботи із застосуванням інтерактивних комп'ютерних програм; | 5 хв. |
| | - самостійна робота студентів під контролем викладача: замальовування та опис отриманих результатів практичної роботи, оформлення даних в таблиці та графіки робочих протоколів; | 20 хв. |
| | - підсумковий (вихідний) контроль знань студентів: рішення тестів, ситуаційних задач. | 10 хв. |
| Заключна частина | - заключення та підведення підсумків учбового заняття; | 2 хв. |
| | - завдання студентам для підготовки до | 2 хв. |

| | | |
|--|---------------------|--|
| | наступного заняття. | |
|--|---------------------|--|

9. Дії викладача щодо проведення практичного заняття:

12) Організаційна частина:

- перевірка форми одягу;
- перевірка присутності студентів на занятті;
- перевірка виконання домашнього завдання;
- оголошення змісту та мети заняття;
- оголошення навчальних питань, винесених до вивчення;
- проведення контроль базисного та вхідного рівня знань студентів шляхом рішення вхідних тестів.

13) Основна частина:

- пояснити студентам методику проведення практичної роботи та звернути увагу на особливості патогенезу лихоманки в залежності від попереднього стану тварин з урахуванням отриманих знань та навичок;
- розбір зі студентами основних навчальних питань заняття шляхом проведення співбесіди із заповненням графологічних структур за спільними та відмінними ознаками патології, що вивчається;
- пояснення викладачем результатів практичної роботи із застосуванням інтерактивних комп'ютерних програм; під час самостійної роботи студентів із протоколами викладач звертає їх увагу на основні особливості патогенезу лихоманки, її вид та стадію й ін.
- проведення підсумкового (вихідного) контролю знань студентів: рішення тестів, ситуаційних задач

14) Заключна частина:

- підведення підсумків учбового заняття, оцінка якості отриманих знань;

- оголошення завдання для підготовки до наступного заняття:
повторення з курсу гістології, нормальної фізіології і т. д.

Із методичною розробкою за темами практичних занять та рекомендованою літературою для студентів можна ознайомитись на кафедрі.

10.Розкриття основних теоретичних питань заняття:

1) Здатність до підтримки температури тіла на відносно постійному рівні (ізотерія) - життєво важлива особливість, придбана людиною і вищими гомойотермними тваринами в процесі еволюційного розвитку, дозволяє здійснювати повноцінну адаптацію організму до умов зовнішнього середовища (до метеорологічних і клімато-географічних чинників), що міняються. У мезозойську еру (185-90 мільйонів років тому) на земній кулі з'явилися перші ссавці і птахи, що мають зачатки ізотерічних механізмів, - гомойотермные (теплокровні) тварини. Пойкілотермность (холоднокровність), нездатність підтримувати температуру тіла на постійному рівні незалежно від коливань зовнішньої температури, робило животних вкрай залежними від кліматичних чинників. В результаті похолодання, що періодично наставали, привели до зникнення величезного числа пойкилотермних видів тварин, у тому числі, можливо, і "царів юрського періоду" - велетенських динозаврів. Деякі види пойкилотермних тварин, що зайняли в процесі еволюції вузькі екологічні ніші, збереглися і до наших днів (риби, амфібії, рептилії).

Ізотерія в повному обсязі властива тільки дорослим гомойотермним організмам. Новонароджені особини усіх видів ссавців і людини мають дуже недосконалу систему терморегуляції і набагато більше, ніж дорослі, схильні до переохолодження і перегрівання. У старечому віці механізми терморегуляції знову стають менш досконалими, і температурний чинник набуває набагато більший патогенний вплив, ніж для тих, хто знаходяться у розквіті фізичних сил. Дорослі ссавці деяких видів мають здатність

періодично (під час зимівлі) втрачати гомойотермність. У цей період у них різко знижується рівень обмінних процесів, і вони певною мірою стають пойкилотермними.

Попри те, що температура внутрішнього середовища організму гомойотермних тварин є досить жорсткою фізіологічною константою (у людини при вимірі температури в прямій кишці вона в нормі підтримується в межах $37.2 - 37.5^{\circ}\text{C}$), ізотермічними, в повному розумінні цього слова, є тільки кров, циркулююча в глибоких судинах тіла, і внутрішні органи, захищені від довкілля потужними м'язовими і жировими прошарками. Температура зовнішніх покривів тіла міняється в дуже широких межах.

Температура тіла людини характеризується циркадіанними (колодобовими) біоритмами з невеликими акрофазами (списи максимумів і мінімумів) - в межах $0.5^{\circ} - 0.7^{\circ}\text{C}$. Максимальні значення температури тіла о 16-18 годині, мінімальній реєструються о 3-4 годині. Добові коливання температури тіла відбивають ритмічну зміну інтенсивності обмінних процесів в організмі. У тварин з активним нічним способом життя коливання мають протилежну спрямованість.

Постійність температури внутрішнього середовища організму досягається за рахунок врівноваженості (балансу) процесів теплопродукції та тепловіддачі. Інакше кажучи, в основі ізотермії знаходяться фізіологічні механізми, що спільно регулюють ці процеси. Враховуючи їх особливості, терморегуляцію розділяють на хімічну і фізичну.

Хімічна терморегуляція (теплопродукція) здійснюється завдяки екзотермічним біохімічним реакціям, тобто що йде з виділенням тепла.

Існують два основні шляхи теплоутворення :

- a. при розпаді АТФ (м'язове скорочення) близько 40% закумульованої в ній енергії виділяється у вигляді тепла;
- b. велика кількість тепла утворюється при вільному окисленні вуглеводів (без утворення АТФ), кінцевими продуктами якого є вода і вуглекислота.

Таким чином, теплопродукція залежить від інтенсивності обмінних

процесів, передусім - в печінці, і від м'язової роботи. У останньому випадку особливо важливу роль грає м'язове тремтіння, тобто хаотичне скорочення волокон скелетної мускулатури. При цьому м'яз в цілому, розвиваючи напругу за рахунок скорочення окремих її елементів, роботи не здійснює, і практично уся енергія, що виділилася при розпаді АТФ, реалізується в тепловій формі.

Резюмуючи, можна сказати, що основними органами теплоутворення є **м'язи і печінка**

Фізична терморегуляція (тепловіддача) здійснюється шляхом втрати тепла теплопроведенням, тепловипромінюванням і випаром. У тепловіддачі беруть участь шкіра, слизові оболонки, легені, серцево-судинна і видільна системи.

Особливо важливу роль в процесах тепловіддачі грає стан шкірних судин, а також ЧСС і ЧДР. Збільшення частоти серцевої діяльності і розширення шкірних судин призводить до того, що через поверхнево розташовані судинні магістралі в одиницю часу проходить більша кількість крові, що посилює тепловіддачу. Аналогічний результат виникає і при збільшенні частоти дихання в результаті виведення з організму більшої кількості нагрітого повітря.

Потужним чинником тепловіддачі є випаровування рідини (поту) з поверхні тіла людини. Випаровування 1 г води з поверхні шкіри приводить до тепловтрати, рівній 2.43 кДж (0.58 кКал). При важкій фізичній роботі в умовах високої температури середовища перебування потовиділення може досягати 10-12 л на добу. Важливим є те, що разом з потом губиться велика кількість солей (хлористого натрію) і вітаміну С. У зв'язку з цим, норми споживання даних речовин повинні бути розширені в раціоні людей, що працюють у гарячих цехах і в умовах жаркого клімату.

Нервові механізми терморегуляції в своїй основі мають рефлекторні дуги, до складу яких входять рецепторні утворення (теплові та холодіві рецептори), закладені в основному в поверхневих шарах шкіри. Крім цього,

холодові рецептори (більше численні, ніж теплові) локалізуються і у внутрішніх органах. Максимум активності теплові рецептори виявляють в діапазоні температур 40-46 ° С, найбільша активність холодкових рецепторів проявляється при 20-36 ° С. По аферентних нервових волокнах імпульсація від рецепторного апарату досягає ряду основних центрів вегетативної регуляції - структур гіпоталамуса. Еферентною частиною рефлекторної дуги є симпатичні і парасимпатичні нервові волокна, що іннервують внутрішні органи, а також судини. Еферентна імпульсація здійснюється також і по рухових соматичних волокнах, що регулює діяльність скелетної мускулатури. Важливо мати на увазі, що і структури центральної нервової системи (гіпоталамус, ретикулярна формація, спинний мозок та ін.) мають власні терморекцептори. У гіпоталамусі вони зосереджені в передній його частині - преоптичній зоні. Таким чином, організм людини має подвійну систему контролю температури тіла: вплив зовнішнього середовища (тепловий або холодковий) здійснюється шкірними рецепторними утвореннями, температура внутрішнього середовища реєструється терморекцепторами внутрішніх органів і структур ЦНС.

Найбільше значення в регуляції температури внутрішнього середовища організму має **гіпоталамус**. Відомо, що регуляція процесу теплоутворення (хімічна терморегуляція) здійснюється діяльністю ядер задньої частини гіпоталамуса; процеси фізичної терморегуляції (тепловіддачі) обумовлені ядрами переднього гіпоталамуса. Таким чином, можна говорити про наявність в гіпоталамусі двох регулюючих центрів: **центру теплоутворення і центру тепловіддачі**. Складні процеси взаємодії цих центрів визначають баланс теплопродукції і тепловтрати в нормальному організмі і відіграють важливу роль при розвитку патології, наприклад, при гарячкових станах.

У результаті дії низьких температур в організмі людини виникає низка місцевих і загальних реакцій, які можуть викликати застуду, зниження температури тіла, місцеві зміни в тканинах (відмороження) і завершитися замерзанням організму. Виникнення і вираженість змін в організмі при його

охолодженні залежать від температури навколишнього середовища і характеру її впливу (повітря, вода), швидкості руху повітря (вітер) і його вологості, ізоляційних властивостей теплового захисту організму та інших факторів.

Розрізняють загальне і місцеве охолодження організму.

Загальне охолодження - порушення теплового балансу в організмі, що призводить до зниження температури тіла (гіпотермії). Гіпотермія виникає:

- a. при посиленій віддачі тепла і нормальної теплопродукції;
- b. при зниженні теплопродукції і нормальної віддачі тепла;
- c. при поєднанні цих факторів.

Гіпотермія протікає в 2 фази:

- I. компенсації - реакції спрямовані на обмеження тепловіддачі: рефлекторно відбувається спазм судин, зменшується потовиділення, сповільнюється дихання. Далі включаються механізми терморегуляції, спрямовані на збільшення теплопродукції: виникає м'язове тремтіння (озноб), посилюються процеси глікогенолізу в печінці і м'язах, підвищується вміст глюкози в крові, посилюється основний обмін.
- II. декомпенсації - при тривалій дії низьких температур: знижується температура тіла, припиняється м'язове тремтіння, знижуються споживання кисню і інтенсивність обмінних процесів, розширюються периферичні кровоносні судини. У результаті гальмування функцій кори головного мозку і пригнічення підкоркових і бульбарних центрів знижується артеріальний тиск, сповільнюється ритм серцевих скорочень, прогресивно слабшає і стає рідше частота дихальних рухів, відзначається поступове згасання всіх життєвих функцій. Смерть настає від паралічу дихального центру.

Пригнічення функцій ЦНС при переохолодженні може мати і охоронне значення, що пов'язано зі зниженням чутливості нервових клітин

до нестачі кисню. Зниження обміну речовин у тканинах зменшує потребу організму в кисні. Відомо також, що гіпотермія підвищує резистентність організму до інтоксикації, інфекції та до деяких інших несприятливих впливів зовнішнього середовища. Штучне зниження температури (гібернація) тіла, що досягається під наркозом за допомогою фізичних впливів, використовується в медичній практиці (у кардіо- та нейрохірургії) з метою зниження потреби організму в кисні і попередження тимчасової ішемії мозку.

Місцева дія низької температури може викликати відмороження різної важкості, патогенез яких пов'язаний зі змінами колоїдного стану тканини, порушеннями інтракапілярного кровотоку і реологічних властивостей крові.

Розрізняють місцеве і загальне перегрівання організму.

Опік (термічний) - місцеве (локальне) пошкодження тканин при збільшенні їх температури від 45-50 °С і вище в результаті дії полум'я, гарячих рідин, пари, розігрітих твердих тіл. Залежно від глибини ураження тканин розрізняють чотири ступені опіків:

- 1) почервоніння шкіри (еритема);
- 2) утворення пухирів;
- 3 А) частковий або повний некроз мальпігієва (росткового) шару шкіри;
- 3 Б) повний некроз шкіри на всю її товщину;
- 4) некроз шкіри і тканин, що знаходяться більш глибоко.

Механізм виникнення опіків пов'язаний із запальною реакцією в місці дії термічного агента і коагуляцією білків, що приводить до загибелі клітин і некрозу тканин.

Опікова хвороба - різнобічні функціональні порушення внутрішніх органів і систем цілісного організму, обумовлені обширними (більше 10-15% поверхні тіла) і глибокими опіками. У розвитку опікової хвороби виділяють чотири періоди:

1) опіковий шок;

2) загальну токсемію - результат аутоінтоксикації продуктами розпаду тканин, що утворюються на місці опіку (денатурований білок, біологічно активні аміни, поліпептиди та ін.), і вироблення специфічних опікових аутоантитіл. Крім того, в шкірі тварин і людини виявлений опіковий аутоантиген, відсутній у здорових людей і в тканинах з іншим характером пошкодження;

3) септикотоксемії (приєднання інфекції);

4) реконвалесценцію (відновлення).

Перегрівання (гіпертермія) - тимчасове пасивне підвищення температури тіла внаслідок накопичення в тілі надлишкового тепла (при скрутті процесів тепловіддачі і дії високої температури навколишнього середовища).

При вирівнюванні температури шкіри і навколишнього середовища (в середньому 33 °С) віддача тепла з поверхні тіла за рахунок конвекції і теплової радіації припиняється. При більш високій температурі навколишнього середовища віддача тепла можлива тільки за рахунок випаровування поту з поверхні шкіри. Припинення відділення або випаровування поту (висока вологість повітря, вологонепроникна одяг і т.д.) може призвести до перегрівання вже при 33-34 °С. Перегрівання сприяють дефіцит води в організмі і недостатнє поповнення її втрат з потом.

Підвищення температури тіла супроводжується різким почастишанням дихальних рухів, викликаних роздратуванням дихального центру нагрітої кров'ю (П.Н. Веселкін), розвивається тепла задишка. Далі відзначаються почастишання серцевих скорочень і підвищення кров'яного тиску. За рахунок втрати води через посилення потовиділення відбувається згущення крові, порушується електролітний обмін, починається гемоліз еритроцитів, виникають явища інтоксикації організму продуктами розпаду гемоглобіну. Пошкодження різних тканин також супроводжується накопиченням

токсичних продуктів їх розпаду. У зв'язку з руйнуванням VII, VIII, X та інших плазмових факторів порушується згортання крові.

Перенапруження механізмів теплової регуляції призводить до їх виснаження: гальмування функцій ЦНС, пригнічення дихання, функцій серця, зниження артеріального тиску і, в кінцевому рахунку, глибока гіпоксія.

Гостре перегрівання організму з швидким підвищенням температури тіла і тривалий вплив високої температури навколишнього середовища можуть викликати тепловий удар.

Відмінності лихоманки від гіпертермії

Лихоманка - кероване підвищення температури ядра, пов'язане з підвищенням настановної точки гіпоталамічного термостата у відповідь на фізіологічну загрозу. Лихоманка є частиною температурної відповіді, що характеризується цитокін-медіованим підйомом температури ядра, що супроводжується підвищенням агентів гострої фази і масою інших імунологічних, ендокринних і фізіологічних змін. Тоді як, під гіпертермією розуміють нерегульоване підвищення температури ядра, при якому запальні цитокіни відіграють мінімальну роль.

Гіпертермія пов'язана з порушеннями в контролі терморегуляції і характеризується стійким підвищенням температури ядра з відсутністю добових коливань, характерних як для нормальної температури тіла, так і для лихоманки; не реагує на антипіретичні лікарські засоби. Якщо температура тіла перевищує 41о С, це називається гіперпірексія.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика лихоманки та гіпертермії

| | Лихоманка | Гіпертермія |
|---------|--|---|
| Приклад | Інфекція, пухлинний процес, травма | Тепловий удар, злаякісна гіпертермія, гіпертіреозидизм, |

| | | |
|---|---|---|
| | | атропін |
| Механізм підвищення температури | Центральна терморегуляція у відповідь на підвищення установчої точки гіпоталамічного термостату | Підвищення теплопродукції при зниженні тепловіддачі |
| Ступінь підвищення температури тіла | <41°C | >41°C |
| Добові коливання температури тіла | Є | Не має |
| Необхідність знижувати температуру тіла | Необов`язково | Обов`язково |
| Особливості онтогенезу | Не розвивається до 1-го року життя | Розвивається в будь-якому віці |
| Лікування | Антипіретики | Зовнішнє охолодження |

Для більш повного розуміння механізмів розвитку лихоманки, необхідно детально розглянути комплекс змін, керованих цитокінами, відомий як **відповідь гострої фази або преїмунна відповідь**. Клінічно йому відповідають неспецифічні прояви, які спостерігаються при дуже широкому колі хвороб у їх початковій фазі і носять найменування продромального синдрому. Якщо кількість цитокінів дуже велика, то відповідні реакції органів і систем настільки інтенсивні і розбалансовані, що спостерігаються гіперергічні форми відповіді гострої фази, клінічно відповідні шокоподібним станам і септицемії.

Сама ідея про існування універсального компонента, певної «хвороби взагалі», що проявляється при самих різних недугах і, принаймні, при всіх заразних захворюваннях — не нова. Серед компонентів преїмунної відповіді

першою привернула увагу лікарів лихоманка, як його найбільш яскравий і демонстративний типовий прояв. Гіппократ вважав, що лихоманка універсальна, оскільки це — процес спалювання хвороботворних отрут.

Т. Сиденгем називав даний симптомокомплекс «потужною машиною, яку природа дає нам у цьому світі для боротьби з ворогами». Блискуче спостереження А. Закута (1575-1642), що лихоманка може існувати і без надлишкової теплоти, не привернуло уваги сучасників, і більше двохсот років неспецифічний компонент системної відповіді на агресію зводили до лихоманки, а її саму — до підвищення температури тіла. Поняття «лихоманка» було чисто нозологічним і цілком збігалось з поняттям «гарячкові хвороби». Тільки в другій половині минулого століття патологи виділили нетемпературні симптоми загальної відповіді організму при заразних хворобах, що складали продромальний і фоновий компонент лихоманок.

Л. Крель (1898) описав ряд нетемпературних реакцій, пов'язаних із лихоманкою:

- зміни дихання і, частково, кровообігу;
- зменшення апетиту;
- підвищення азотистого розпаду

С. П. Боткін (1885) неодноразово підкреслював, що при лихоманці виникають порушення функцій ЦНС, незалежно від рівня температури тіла. Тому у хворого може бути при невисокій температурі маячня (при висипному тифі), але повна ясність розуму при більш високій температурі супроводжує туберкульоз. Пізніше патологи поставили питання про широке тлумачення поняття «лихоманка» і дійшли висновку, що, подібно до того, як лихоманка — не синонім хвороби, гіпертермія — не синонім лихоманки і не вичерпує всієї складності неспецифічних проявів заразних та інших гострих захворювань.

Історичне значення у становленні концепції відповіді гострої фази мали погляди російського патофізіолога В. В. Подвисоцького (1905), який

сформулював парадоксальний підхід до гарячкового синдрому: «Лихоманка не є тільки гіпертермія, можна говорити про лихоманку без гіпертермії. Взагалі, виходить, гарячкова хвороба без звичного підвищення температури тіла, як реакція всієї економії організму на циркулюючі в крові фебригенні сильнодіючі речовини».

Інший напрямок досліджень «хвороби взагалі», відштовхувався від ідеї, сформульованої в мікробіологічну еру розвитку загальної патології. Оскільки, згідно монокаузальній доктрині, причиною всіх лихоманок, а, може бути - і всіх придбаних внутрішніх хвороб, можуть бути мікроби. Спільність їх клінічної картини можна пояснити тим, що кожен із збудників виділяє або містить отрути, що викликають «загальну інтоксикацію».

В. В. Подвисоцькій прямо розглядав загальний компонент інфекційних хвороб, як результат мікробної інтоксикації. Але вже трьома роками пізніше А. В. Репрев відзначає чудову еволюцію цього погляду (1908). Згідно з його трактуванням, лихоманка - результат інтоксикації, але не чисто мікробними отрутами, а й речовинами, що утворилися від взаємодії мікроорганізмів і клітин організму хворого.

У 1930 році шотландський дієтолог Д. П. Катбертсон виконав класичні дослідження на щурах з експериментальними переломами, які довели, що гострофазна відповідь як на травму, так і на інфекцію, рівно передбачає активацію катаболізму і негативний баланс азоту. Таким чином, стало очевидно, що гострофазна відповідь передбачає широку типову метаболічну перебудову.

Цитокіни - і серед них ІЛ-1, названий спочатку ендогенним пірогеном або фактором активації лімфоцитів, були виявлені у 1957 році. З появою антисироваток до окремих цитокінів і гібридомної технології, що дозволила виділяти ці регулятори у чистому вигляді, сформувалися уявлення про селективні ефекти і взаєминах учасників інтерлейкінової мережі.

Сучасна точка зору на всю відповідь гострої фази, як на результат системної дії цитокінів, сформувалася у 80-90-ті роки нашого століття.

Великий внесок у розвиток цієї концепції внесли експерименти і узагальнюючі роботи Ч. Дінарелло (1984, 1994), засновані на положенні, що організм господаря, а не характер мікроорганізму, зумовлює основні риси гострофазної відповіді. Цитокіни, як правило, діють місцево, викликаючи аутокринні (самостимуляція) або паракринні (стимуляція сусідів) ефекти. Цитокіни виявляються у кровотоці у дозах порядку пікограм на мілілітр.

Синдром становлення хвороби, що виявляється продромальним симптомокомплексом, нині трактується як комбінація результатів активації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи і наслідків системного ефекту цитокінів, що виділяються у значних кількостях при фагоцитозі і запаленні. Цитокіни та стресорні регулятори активно взаємодіють, а обидві сторони синдрому становлення хвороби - стрес і відповідь гострої фази - добре координуються між собою.

Під час преімунної відповіді, відразу ж після контакту збудників, їх ліпополісахаридів та / або медіаторів запалення з макрофагами, лімфоцитами і ендотелієм відбувається звільнення і сукупна дія ряду пептидів.

Свої ефекти на багато клітин вони реалізують через рецептори, внутрішньоклітинними посередниками стимуляції яких служать в більшості, хоча і не у всіх випадках, медіатори арахідонового каскаду.

Патофізіологічними наслідками цього каскадного процесу служить опосередковане простагландинами різке підвищення у печінці і макрофагах синтезу позитивних глобулінів гострої фази - фібриногену, С-реактивного білку, амілоїду А і Р, гаптоглобіну, церулоплазміну, антигемофільного глобуліну, VII і IX факторів коагуляції, антикоагулянтних білків С і S , антитромбіну III, плазміногену, α_2 макроглобуліну, α_2 -макрофетопротеїна, компонентів комплементу, α_1 -кислого глікопротеїну, інгібіторів протеаз, транскобаламіна-2, орозомукоїду, феритину. З нейтрофілів надходить лактоферин. Деякі з цих білків присутні у невеликих концентраціях і в нормі, але такі, як С-реактивний білок і α_2 – макрофетопротеїн, поза острофазної відповіді практично відсутні. При посиленні синтезу перерахованих

реагентів гострої фази паралельно відбувається зменшення синтезу альбуміну і трансферину. Багато речовин, які належать до реагентів гострої фази, являються глікопротеїдами і α - або β -глобулінами, тому неспецифічним сумарним відображенням цієї реакції може бути диспротеїнемія зі збільшенням при електрофорезі виходу цих білкових фракцій, а також наростання концентрації в плазмі компонента глікопротеїдів - сіалових кислот. У результаті цієї реакції прискорюється ШОЕ і збільшуються агрегаційні властивості формених елементів крові. Незважаючи на удавану різноманітність, глобуліни гострої фази беруть участь у забезпеченні вирішення всього декількох основних завдань. Вони володіють наступними властивостями:

- 1) **Антиоксидантними** - церулоплазмін, амілоїд, гаптоглобін, С-реактивний білок, транскобаламін і α_2 -макроглобулін;
- 2) **Антимікробними** - С-реактивний білок, лактоферин, фактори системи комплементу;
- 3) **Регулюючими гемостаз і антигемостаз** - фактори коагуляції і антикоагулянти.

Білки гострої фази обмежують надходження заліза і цинку у тканини, знижують його доступність для мікроорганізмів, захоплюють і транспортують у макрофаги ці мікроелементи (тут діють гаптоглобін, лактоферин, і вкрай велике значення має зниження продукції трансферину). Гіпоферремія і гіпоцінкемія, які обов'язково розвиваються при відповіді гострої фази, дуже істотні для підвищення антибактеріальної резистентності, тому як цинк і, особливо, залізо - ростові фактори ряду бактерій, зокрема, Грам-негативних, що володіють білками-сідерофіллами.

Обмеження доступності заліза не тільки підвищує протисептичний захист, але і знижує інтенсивність вільно-радикальних ланцюгових процесів, що ушкоджують тканини.

Під час відповіді гострої фази у ряді мезенхімальних клітин і тканин (остеокластах кісток, суглобової синовії, хрящі, фібробластах і гістіоцитах

сполучної тканини, скелетних м'язах) індукується синтез колагеназ і активатора плазміногену. В ендотелії виникає посилення продукції прокоагулянтів і молекул клітинної адгезії, синовіоцити секретують більше синовіальної рідини, а м'язи звільняють протеази. Епітеліальні клітини реагують зміцненням базальних мембран за рахунок синтезу колагену IV типу. Тим не менш, проникність капілярів і посткапілярних венул зростає, так як стимулюється трансцитоз. Збільшується загальна протеолітична активність плазми, а при вкрай інтенсивної реакції втрачається специфічність протеолізу (протеолітичний вибух), що відповідає активації сторожовий полісистемі плазми.

Гранулоцити збільшують інтенсивність реакцій пентозного циклу, продукцію і секрецію ендогенних окислювачів і вже згаданого лактоферину. Активізується мієлопоєз і, особливо, грануломонопоєз в кістковому мозку, і виникає лейкоцитоз із зсувом вліво. У ряді випадків, залежно від спектра цитокінів, посилюється лімфопоєз. Навіть якщо лейкоцитоз не носить лімфоцитарного-моноцитарного характеру, відбувається активація лімфоцитів, зокрема, Т-хелперів і макрофагів, посилення їх цитотоксичних властивостей, експресія рецепторів інтерлейкіну-2 і продукція ними ряду нових цитокінів, хемотаксис лейкоцитів до вогнищ продукції цитокінів.

Важливі зміни відбуваються в центральній ланці нейроендокринної регуляції. Посилюється дельта - хвильова активність нейронів, що сприяє повільному сну. Це викликає пригнічення працездатності. Активується мікроглія. Безвідносно до продукції кортиколіберіну, за допомогою імунозалежних механізмів, стимулюється продукція АКТГ і вазопресину в гіпофізі, що може провокувати почуття тривоги і сприяє стресу. Змінюється стан центрів терморегуляції і апетиту в преоптичній і передній зоні гіпоталамусу. Збудливість центрів апетиту і чутливість холодних нейронів до температурних сигналів падають, що супроводжується анорексією та обмеженням тепловіддачі, у той час, як теплопродукція може зростати.

Розвивається лихоманка. Взаємодія цитокінів та ЦНС при відповіді гострої фази відображає єдність імунної та нейроендокринної систем, які несуть функції навчання, запам'ятовування і користуються загальними сигналами.

Відбувається посилення катаболізму, розпад жиру, глікогену, посилення глюконеогенезу, причому у скелетно-м'язовій системі превалує розпад білків до амінокислот, які транспортуються в печінку, де синтезується глюкоза і протеїни гострої фази. Послаблюється ефективність дії інсуліну, на короткий час знижується його продукція, падає дихальний коефіцієнт, і розвивається гіперглікемія, тобто стан, що нагадує транзиторний псеводіабет. Організм переходить на активне використання ендогенних джерел енергії. М'язова маса значно зменшується. При важких інфекціях і травмах м'язи можуть втратити більше половини ваги. Виникають гіперамінацідемія, негативний азотистий баланс, збільшується втрата з сечею фосфатів, сульфатів, калію і амінокислот, креатину, креатиніну та сечової кислоти. Однак, всі ці зміни оборотні і не означають дегенерації м'язів. Добре харчування під час гострої фази реакції на пошкодження не запобігає цих змін, які носять запрограмований характер. Ч. Дінарелло (1984) вважає, що цитокіни направляють потік пластичних еквівалентів - амінокислот - в кістковий мозок і лімфоїдну тканину, а також в печінку. Метаболічні потреби ЦНС і серця при цьому оберігаються гормонами стресу. У результаті складається перерозподіл метаболічних ресурсів на користь найбільш активних учасників гострого відповіді на травму і антигенну агресію.

При відповіді гострої фази організм зберігає позаклітинну воду і натрій, екскреція якого у сечу, слину, піт та інші рідини сильно зменшується. Реабсорбція натрію зростає і в нирках, і в шлунково-кишковому тракті. Збільшується виведення катіонів водню у сечу в обмін на натрій. Затримується бікарбонат, формується тенденція до позаклітинного дихального алкалозу, який може змінитися метаболічним лактат-ацидозом, у міру розвитку відносної гіпоксії.

Встановлено, що вирішальним значенням для реалізації всієї динаміки преїмунної відповіді володіють інтерлейкін-6 (ІЛ-6), інтерлейкін-1 (ІЛ-1), інтерлейкін-8 (ІЛ-8), фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α), фактор некрозу пухлин- β (ФНО- β), інтерферони α і γ (ІФН- α , ІФН- γ), а також симпатична нервова система і гормони, що беруть участь в стресі.

Розглянемо основні цитокінові ефектори відповіді гострої фази:

1. Інтерлейкін-1 представлений двома поліпептидами: ІЛ-1 α (молекулярна вага - 33кД та ІЛ-1 β (17,5кД). Останній у людини переважає. Пептиди мають гомологічні 26% амінокислот, володіють ідентичним спектром біологічної активності, зв'язуються з одним і тим же рецептором, але є продуктами двох різних генів і можуть бути як мембранними інтегральними, так і секреторними розчинними молекулами. Стимуляторами виділення ІЛ-1 є:

- 1) Компоненти клітинних стінок бактерій (ліпополісахарид і мурамідпептид - бактеріальний пептидоглікан), що діють на клітинний рецептор CD14, властивий макрофагам, клітинам Лангерханса і, можливо, гранулоцитам.
- 2) Медіатори запалення, що виділяються активованими клітинами. Стимуляція ліпополісахаридом веде спочатку до появи мРНК внутрішньоклітинного, мембранного, а потім - і секреторного ІЛ-1. Найбільше ІЛ-1 виробляють макрофаги. Але суттєвими джерелами цього регулятора є і макрофагоподібні дендритичні і гліальні клітини, ендотелій, фібробласти, В-лімфоцити і деякі епітеліальні клітини, наприклад, кератиноцити. Принципово, до експресії генів інтерлейкіну-1, вірогідно, здатні будь-які ядерні клітини організму. Точно так само, на всіх клітинах організму є його рецептори. Це робить ІЛ-1 найбільш різноманітним, по спектру детермінованих їм ефектів, серед усіх цитокінів, що беруть участь у формуванні відповіді гострої фази. Обидва пептиду ІЛ-1 - найбільш пірогенні з цитокінів: при внутрішньовенному введенні людині вони викликають озноб і лихоманку до 39 °С протягом 1 години у дозах 10-30 нанограм / кг маси тіла. ІЛ-1 є пептидом повільного сну. Його снодійний

ефект обумовлює зниження працездатності і гіподинамію при продромальному синдромі. Встановлено (Б. Матіассон, І. Ю. Громикіна, 1982, 1986), що інтерлейкін-1 здатний надавати кортиколіберінподібну дію на гіпофіз і стимулювати продукцію АКТГ і кортикостероїдів. Це веде до посилення стресу під час преїмунної відповіді. Є відомості, що при стимуляції цитокінами самі лімфоцити (частина яких представлена циркулюючими апудоцитами) можуть виділяти АКТГ- подібні пептиди, доповнюючи адренкортикотропну функцію гіпофізу (Дж. Блелок, 1986). ІЛ-1 β пригнічує гипоталамічну секрецію соматолиберину і стимулює вироблення соматостатину, що викликає ослаблення анаболізму при відповіді гострої фази (Й. Хонеггер, 1991) Протеоліз і звільнення амінокислот із скелетних м'язів, а також посилення секреції синовіальній рідині та резорбтивні зміни у кістках і хрящах, які проявляються кістково-м'язово-суглобовими болями, значною мірою, залежать від ІЛ-1, що індукуює синтез колагеназ і активатора плазміну у цих тканинах. ІЛ-1 у високих дозах знижує продукцію інсуліну острівцями Лангерганса. Це хемоаттрактанти лейкоцитів і індуктор дегрануляції нейтрофілів, причому останній ефект він опосередковує через ІЛ-8. ІЛ-1 - центральний «провокатор» всієї системи цитокінів. Крім ІЛ-8, він здатний активізувати продукцію ІЛ-6 та колонієстимулюючих факторів, що забезпечують лейкоцитоз, а також фактора некрозу пухлин, власного потужного синергисту.

2.Фактор некрозу пухлин (ФНП) відомий у вигляді двох фракцій - кахексіну (ФНО α), який виробляється макрофагами, лімфоцитами, адипоцитами і тучними клітинами, а також мікроглією, і лімфотоксину (ФНО β), продукту Т-лімфоцитів. Перший являє собою мономер, а другий - тример однієї і тієї ж субодиниці з молекулярною вагою близько 17 кД. ФНО викликає озноб і лихоманку до 39 °С через 1 годину після внутрішньовенного введення людині в дещо більших дозах, ніж інтерлейкін-1: 50-100 нг / кг маси тіла. Крім пірогенного, ФНП проявляє багато інших

важливих ефектів. Кахексін гальмує активність центру голоду і стимулює центр насичення в гіпоталамусі, будучи сильним анорексігеном. Гіперпродукція ФНО моноклеарами і, можливо, гліальними пухлинами, служить морфологічною основою своєрідного синдрому, який характеризується повною втратою апетиту і глибоким схудненням. Раніше цей стан вважалось психогенним, тому носить історично сформовану назву «нейрогенна анорексія». Кахексія при інфекціях, особливо хронічних процесах, а також при пухлинах і лейкозах, раневому виснаженні - пов'язані з продукцією у всіх цих ситуаціях ФНО. Саме цей цитокін викликає анорексію і гіперкатаболізм у ході відповіді гострої фази. Він же є сильним контрінсулярним фактором. ФНП - це активатор ендотелію і всіх видів лейкоцитів (в першу чергу їх цитотоксичних функцій), стимулятор клітинної адгезії. Він сприяє переходу макрофагів у багатоядерні гігантські клітини, які синтезують ще більше ФНО. Під впливом ФНП можливе посилення ангиогенезу, він бере участь у запуску синтезу білків гострої фази печінкою і підсилює експресію антигенів ГКГС і Fc-рецепторів на самих різних мішенях. Деталізуючи імунологічні функції ФНО, хотілося б привернути увагу до його здатності при високих дозах індукувати апоптоз гепатоцитів, клітин ШКТ, ендотеліоцитів і навіть нейронів. ФНП та ІЛ-1 особливо токсичні при спільній дії. Вони здатні блокувати мембранне травлення і перистальтику кишечника, провокувати блювоту і пронос, викликати деструкцію гепатоцитів, провокувати гіперкаліємію і ацидоз. Спільна токсична дія цих цитокінів, при їх масованому звільненні і довгому знаходженні в кровотоці може бути летальною. Вони стимулюють ендотелій до продукції коагулянтів, зокрема, тромбоксану A_2 і лейкотрієну E_4 і сприяють розвитку ДВС-синдрому, збільшують вироблення фактора активації тромбоцитів, окису азоту і міокардіального депресорного поліпептиду. Останній виробляється в підшлунковій залозі та апудоцитарних клітинах передсердь, викликає вазоконстрикцію у внутрішніх органах і зниження скоротливості міокарду.

Саме ці медіатори відповідальні за прояви токсико-септичного шоку, гіпотензію, падіння серцевого викиду і системні мікроциркуляторні розлади, що викликають поліорганну недостатність при сепсисі і важких інфекціях. Ізольоване асептичне введення кахексіну у вену щурам у дозах, відповідних до кількостей, що виявляються при септичному шоці, викликає у тварин гіпотензію, ацидоз, гемоконцентрацію, гіперглікемію, гіпокаліємію і смерть при явищах дихальної недостатності. На розтині виявляються прояви тромбогеморагічного синдрому та некротичні зміни в нирках, ШКТ і легнях (К. Дж. Трейсі і співавт., 1986). ФНП гальмує експресію генів ендогенних опіатів - потужних протишоківих агентів. Саме тому поліклональна стимуляція лімфоцитів і масована активація бактеріальними ліпополісахаридами макрофагів ведуть до такого гіперергічного ходу відповіді гострої фази, який обертається шоком. За деякими даними, ФНП є найбільш активним ключовим для запуску продукції всіх медіаторів шоку агентом, принаймні, антитіла до ФНО різко послаблюють прояви септичного шоку. ФНП дуже активно стимулює продукцію різними клітинами ендогенних окислювачів, що і призводить до їх некробіозу та / або апоптозу. Він викликає за допомогою оксиду азоту парез мікросудин з падінням артеріального тиску і, активуючи ендотелій, сприяє ДВС синдрому. Вироблений у відповідь на ФНО P_gE2 служить зворотним негативним регулятором біосинтезу ФНО.

Для попередження токсико-септичного шоку організм має й інші інгібітори дії ФНП та ІЛ-1, які також входять до цитокінового каскаду.

3. **Інтерлейкин-6 (ІЛ-6)** синтезується активованими лімфоцитами, фібробластами, ендотеліоцитами, Т-лімфоцитами і деякими В-клонами. Це найважливіший індуктор синтезу «білків гострої фази», тобто, глобулінів, плазмова концентрація яких зростає при будь-якому запаленні, інфекції, імунопатологічних процесах. Мішенню його дії являються гепатоцити, тімоцити і лімфоцити. Для мієлоїдних напівстволових клітин він служить ростовим фактором, сприяючи продукції всіх гранулоцитів, моноцитів,

тромбоцитів і еритроцитів. Це диференціувальний пептид для плазматичних клітин, що синтезують антитіла, а також для злоякісного клону при мієломній хвороби, стимулятор проліферації кератиноцитів шкіри і мезангіальних клітин нирок. Є дані про його роль у терморегуляції і індукції лихоманки, але як регулятор власне температурного гомеостазу ІЛ-6 має найменшу пірогенну активність, якщо порівнювати його з іншими цитокінами. Так, при внутрішньовенному введенні людині він викликає лихоманку до 39С у досить великій дозі - 1 мікрограм на кг маси тіла. Мабуть, цей сигнал, в основному, призначений для здійснення нетемпературних компонентів відповіді гострої фази. Синтез ІЛ-6 стимулюється ІЛ-1 і фактором некрозу пухлин. ІЛ-6 набагато більш стабільний, ніж його індуктори, тому вважається, що саме цей цитокін вносить вирішальний внесок у здійснення відповіді гострої фази. Навіть значні дози ІЛ-6 не викликають некрозу або апоптозу клітин і не є летальними, на відміну від вищеописаних регуляторів. Мабуть, саме даний цитокін направляє нормергічну відповідь гострої фази.

4. Інтерлейкін-8 являє умовну назву сімейства пептидів з молекулярною масою близько 8 кД, які виробляються макрофагами і клітинами шкіри, зокрема, за сигналом ІЛ-1. Ці регулятори обумовлюють такі компоненти острофазної відповіді, як активацію хемотаксису і крайового стояння різних видів лейкоцитів. ІЛ-8 стимулює звільнення дефензину з нейтрофілів, і таким чином, підсилює атаку «господаря» на потрапивший мікроорганізм.

5. Деякі аспекти відповіді гострої фази потенціюються **інтерферонами**, які володіють слабким пірогенним ефектом, перешкоджають реплікації і збірці вірусів, надають гормоноподібні ефекти. Інтерферони виникають у відповідь на двуспіральну РНК, під впливом інших цитокінів, зокрема, ІЛ-1, в фібробластах (ІФН- α), макрофагах (ІФН β) і лімфоцитах (ІФН- γ).

Перебудова метаболізму при відповіді гострої фази залежить не тільки від цитокінів, а й від активації симпатичної нервової системи і стресорних, нейроендокринних механізмів. Зростає продукція і дія катехоламінів,

глюкокортикоїдів, вазопресину, альдостерону, глюкагону, паратгормону. Відзначимо, що цитокіни стимулюють симпатoadреналову і кортикостероидну активність. Разом з тим, виявлені надниркові стероїди, які здатні, подібно ІЛ-1 та ІЛ-6, стимулювати синтез білків гострої фази і змінювати настановну точку температурного гомеостазу. Однак, основна частина гормонів стресу інгібує і лихоманку, і відповідь гострої фази, в цілому. Глюкокортикоїди - потужні інгібітори експресії інтерлейкінових генів і синтезу метаболітів арахідонової кислоти, що стримують інтенсивність гострофазної відповіді. Фактично, стрес і цитокінова відповідь знаходяться в неоднозначних взаєминах, утримуючи гострофазну реакцію від надмірності.

Крім глюкокортикоїдів та інших гормонів існують і поліпептидні тканинні інгібітори цитокінового каскаду, які знижують інтенсивність преїмунної відповіді, не даючи розвинути шокподібному стану. До них відносяться інгібітори ІЛ-1, виділені з сечі і плазми крові:

- Глікопротеїн з МВ 30-35 інгібуючий ІЛ-1-залежну проліферацію лімфоцитів і так званий «уромодулін» (білок Тамма-Хорсфалла), здатен до високоафінного зв'язування ІЛ-1.

- Глікопротеїн 18 кД - конкурентний блокатор клітинних рецепторів для ІЛ-1 (ІЛ-1R α). Пік концентрації ІЛ-1 R α має місце через 1 годину після реєстрації максимального рівня ІЛ-1 β , на цій підставі ІЛ-1R α можна розглядати як частину процесу відновлення спокійного стану системи цитокінів. ІЛ-1R α виділяється моноцитами, навантаженими імуноглобулінами.

Інгібуючою дією характеризуються розчинні сироваткові антагоністи самих молекул інтерлейкінів -1 і -6, а також рецепторів ФНП. Останні являють собою відірвані від клітин домени рецепторів цього цитокіну. Інгібіторними функціями володіють цитокіни-блокатори каскаду - ІЛ-10, а також трансформуючий фактор росту- β . Інтерферони блокують деякі аспекти активації лімфоцитів при відповіді гострої фази, наприклад, проліферацію

імунокомпетентних клітин (ІФН- α , β), синтез ІgE (ІФН- γ) і експресію антигенів ГКГС II класу (ІФН- α , β).

Виявлені в нормі і при патології аутоантитіла до інтерлейкіну і інтерферонам теж можуть приймати участь в інгібіторних механізмах відповіді гострої фази. Принаймні, в експерименті подібні антитіла до ФНП та ІЛ-1 виявилися дуже ефективними стримуючими факторами при розвитку токсіко-септичного шоку.

Отже, цитокінова відповідь, яка починається негайно, після контакту ретикуло-ендотеліальних елементів і лейкоцитів організму з патогенами і їх продуктами, дозволяє здійснити координовану перебудову обміну речовин і фізіологічних функцій ряду органів і тканин. Разом з тим, ця форма системного захисту пов'язана з певними витратами для організму: погіршуються реологічні властивості крові в мікросудинах, зростає ймовірність тромбозу, зменшується постачання тканин залізом і цинком. Надлишкове функціонування цитохімічного каскаду веде до шокоподібного стану і ДВС-синдрому. Хронічна гіперпродукція білків гострої фази, особливо, амیلлоїду А і Е, є фактором ризику амیلлоїдозу, який може розвиватися при затяжних інфекціях і запаленнях.

Найбільш добре вивченою частиною відповіді гострої фази є лихоманка, в яку безпосередньо переходять продромальний синдром.

Лихоманка — типовий патологічний процес, однією з ознак якого є зміна теплорегуляції і підвищення температури тіла. В еволюції лихоманка виникла як реакція організму на інфекцію і тому, окрім підвищення температури тіла, при цьому процесі спостерігаються й інші явища, характерні для інфекційної патології. Інтоксикація і самоперегрівання створюють складну картину, в якій явища пошкодження поєднуються із захисними реакціями.

У нормі терморегуляція здійснюється рефлекторно. На периферії (шкіра, внутрішні органи) є холодіві і теплові рецептори, які сприймають температурні коливання зовнішнього і внутрішнього середовища і з яких

надходить інформація в центр теплорегуляції, розташований в гіпоталамусі. Нейрони, що знаходяться тут, мають і безпосередню чутливість як до тепла, так і до холоду. Інтеграція температурних сигналів і температури самого гіпоталамуса формує ефекторні імпульси, що проходять переважно по симпатичних нервах і визначають стан обміну речовин, інтенсивність периферичного кровообігу, тремтіння, задишку. Лихоманка починається зі зміни цього рефлекторного механізму і встановлення температури на іншому, більш високому, рівні.

2) Лихоманка (від лат. febris) - типовий патологічний процес, що характеризується активною затримкою тепла в організмі внаслідок зсуву на більш високий рівень «настановної точки» центру теплорегуляції під дією пірогенних факторів.

Існує 2 групи етіологічних факторів:

- 1) інфекційні (бактерії, віруси, найпростіші, гриби);
- 2) неінфекційні (екзо- і ендогенні фактори, що викликають пошкодження тканин).

Стадії лихоманки:

1. Stadium incrementis - стадія підвищення температури тіла.
2. Stadium fastigii - стадія шатра
3. Stadium decrementis - стадія зниження підвищеної температури до нормальних значень.

Види лихоманки:

- залежно від тривалості лихоманка може бути:

- ефемерною (1-3 дні);
- гострою (до 15 днів);
- підгострою (до 1,5 місяця);
- хронічною (більше 1,5 місяців).

- за ступенем підйому температури розрізняють лихоманку:

- субфебрильну (37,1-37,9 °C);

помірну (38-39,5 °С);
високу (39,6- 40,9 °С);
гіперпіретичну (41 °С и вище).

Біологічне значення лихоманки

Лихоманка розглядається в основному як сформована в процесі еволюції захисно-приспосувальна реакція організму на дію різних патогенних факторів. Разом з тим, подібно запаленню та іншим типовим патологічним процесам, вона може надати поряд з позитивним і негативний вплив на організм.

Захисно-приспосувальне значення лихоманки підтверджується наступними спостереженнями:

- 1) при лихоманці посилюється імунна відповідь організму внаслідок активації Т- і В-лімфоцитів, прискорення перетворення останніх у плазматичні клітини, що стимулює утворення антитіл; підвищується утворення інтерферону;
- 2) помірний ступінь підйому температури тіла може активувати функцію фагоцитуючих клітин і NK-клітин (натуральні кілери);
- 3) активуються ферменти, що пригнічують репродукцію вірусів;
- 4) сповільнюється розмноження багатьох бактерій і знижується стійкість мікроорганізмів до лікарських препаратів;
- 5) зростають бар'єрна і антитоксична функції печінки;
- 6) гепатоцити посилено продукують білки гострої фази; деякі з цих протеїнів пов'язують бівалентні катіони, необхідні для розмноження мікроорганізмів;
- 7) підвищення температури тіла при лихоманці часто є першою і єдиною ознакою якого-небудь захворювання, це сигнал тривоги.

Негативний вплив лихоманки на організм виявляється головним чином при різко вираженому і тривалому підвищенні температури тіла. Воно пов'язане зі стимуляцією функції серця, яка може призвести до розвитку перевантажувальної форми серцевої недостатності, особливо у людей похилого та старечого віку, а також у пацієнтів, які раніше вже мали те чи

інше захворювання серця. Становить небезпеку можливість розвитку колапсу при критичному зниженні температури тіла в заключну стадію лихоманки. При лихоманці високого ступеня може статися придушення імунних реакцій. Встановлено, що помірна лихоманка підвищує виживаність інфікованих тварин, а надмірно висока лихоманка збільшує летальність. У дітей при високій лихоманці можуть розвинути судоми, які не завжди усуваються прийомом жарознижуючих препаратів. При температурі вище 41 °С у дітей може розвинути набряк мозку або гостра недостатність кровообігу через лабільність водно-сольового обміну. Хворі із тривалою лихоманкою (при туберкульозі, бруцельозі, сепсисі) зазвичай знаходяться в стані різкого виснаження і ослаблення життєвих функцій. Звичайно, при інфекційних захворюваннях порушення викликаються не тільки дією високої температури, але й мікробних токсинів.

3) У процесі виникнення і розвитку лихоманки основна роль відводиться так званим пірогенним речовинам (від грец. *pyros* - вогонь, *pyretos* - жар). Вони поділяються на первинні та вторинні. Їх значення різні.

Первинний піроген - це головний етіологічний фактор для розвитку лихоманки.

Вторинний піроген - це основна ланка патогенезу лихоманки. Первинні пірогени можуть бути:

- Інфекційного походження (екзогенні) - являють собою термостабільні ліпополісахариди бактеріальних мембран. До них відносяться ендотоксини грамнегативних бактерій, з яких були отримані шляхом очищення від білка високоактивні пірогенні препарати, такі як пірогенал, бенкетом, пірексаль. Ці речовини надають пірогенну дію в малих дозах, але при повторному введенні стають менш активними, тобто по відношенню до них розвивається толерантність. Крім ліпополісахаридів, роль екзопірогенів можуть грати полісахариди, білки і нуклеїнові кислоти деяких збудників інфекцій. При неінфекційній лихоманці первинними пірогенами є продукти розпаду

нормальних та патологічно змінених тканин і лейкоцитів, імунні комплекси, фрагменти комплементу.

Залежно від етіологічних факторів виділяють інфекційну та неінфекційну лихоманку. Інфекційна лихоманка виникає при гострих і хронічних захворюваннях, що викликаються бактеріями, вірусами, найпростішими, спірохетами, рикетсіями і грибками.

- Неінфекційного походження, що викликають лихоманку при:

- наявності в тій чи іншій ділянці тіла некротизованих тканин (інфаркт міокарда та інших органів);
- наявності вогнищ асептичного запалення (панкреатит, подагра, тромбофлебіт і ін.);
- алергічних захворюваннях (полінози, сироваткова хвороба та ін.);
- внутрішніх крововиливах, посиленому гемолізі еритроцитів;
- розвитку злоякісних пухлин;
- асептичної травми тканин (після хірургічних операцій);
- після гемотрансфузій, парентерального введення вакцин, сироваток та інших білкововмісних рідин.

Первинні пірогени, як інфекційні, так і неінфекційні, самі по собі не можуть викликати характерну для лихоманки перебудову терморегуляції. Їх дія опосередковується через утворення вторинних пірогенів, які в змозі таку перебудову викликати. Продукція вторинних пірогенів є основним патогенетичним фактором у розвитку лихоманки незалежно від причини, що її викликає.

Властивостями вторинних пірогенів володіють ІЛ-1 і ІЛ-6, фактор некрозу пухлин (TNF) α ; менш вираженою пірогенною дією наділений інтерферон, катіонні білки і гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулюючий фактор (ГМ-КСФ).

Місцем утворення вторинних пірогенів є всі фагоцитуючі клітини (гранулоцити, клітини системи мононуклеарних фагоцитів), а також ендотеліоцити, клітини мікроглії; встановлено, що в останніх можуть

синтезуватися IL-1, IL-6, TNF- α . У лімфоцитах утворюються інтерферон і TNF- α .

Продукція вторинних пірогенів вищезазначеними клітинами здійснюється в умовах активації їх функції при контакті з первинними пірогенами в процесі фагоцитозу різних мікроорганізмів, які загинули або пошкоджених клітин, імунних комплексів, продуктів деградації фібрину і колагену. Процес утворення вторинних пірогенів є термозалежним і потребує транскрипції специфічних інформаційних РНК (іРНК). Внутрішньовенне введення вторинних пірогенів викликає лихоманку вже через 10-20 хв, а введення їх в дуже малих кількостях (нанограми) в область центру теплорегуляції (преоптична область гіпоталамусу) стимулює розвиток лихоманки майже негайно. Введення в преоптичну область первинних пірогенів розвитком лихоманки не супроводжується, а після внутрішньовенної ін'єкції очищеного ендотоксину підвищення температури відбувається приблизно через 45 хв.

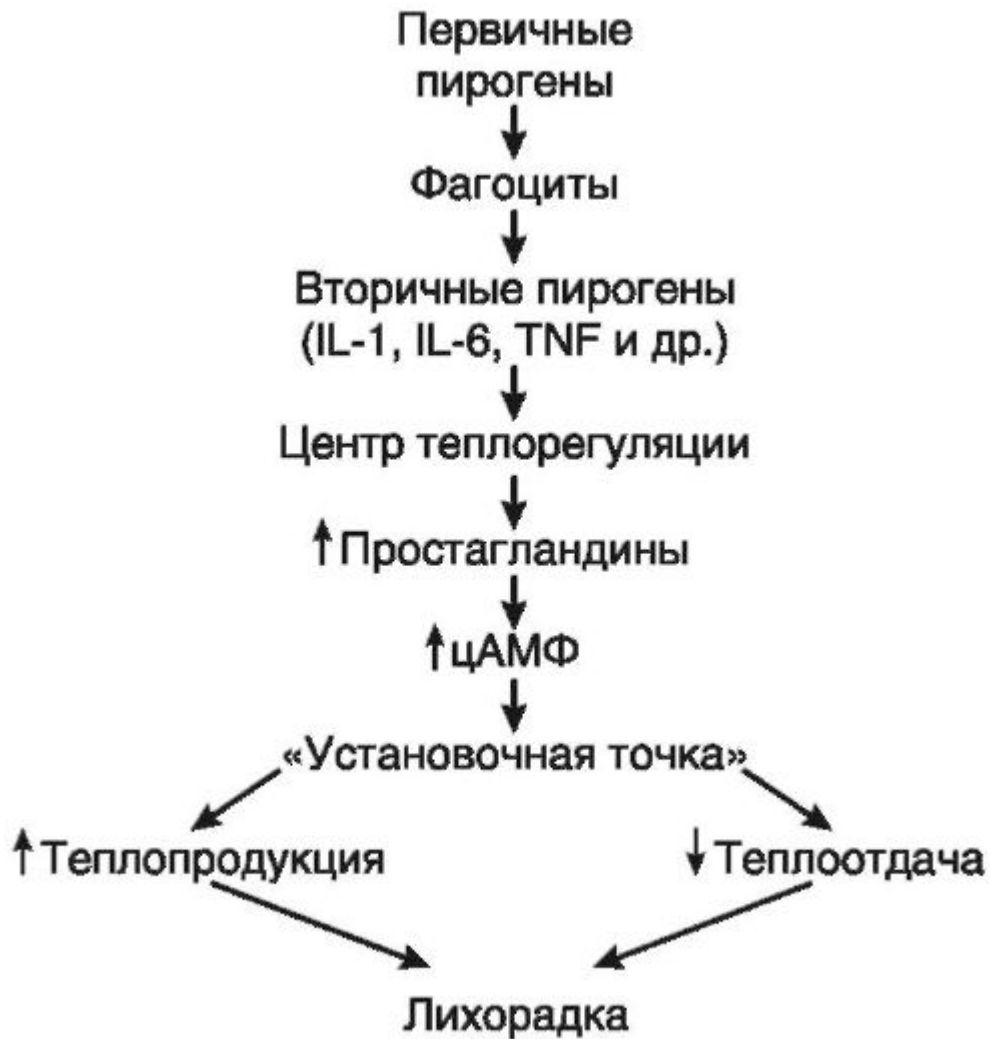
4) Розвиток лихоманки є результатом впливу вторинних пірогенів на центр теплорегуляції, що локалізується в преоптичній зоні гіпоталамусу. Дія пірогенів на нейрони гіпоталамуса реалізується через утворення простагландинів, які у даному випадку відіграють роль медіаторів. Передбачається наступний механізм утворення простагландинів: вторинні пірогени активують фосфоліпазу A_2 , яка розщеплює фосфоліпиди нейрональних мембран з утворенням арахідонової кислоти; з неї за участю ферменту циклооксигенази утворюються простагландини (PG). PGE_1 і PGE_2 . У нейронах центру терморегуляції підвищується активність аденілатциклази, що супроводжується підвищенням продукції цАМФ і перебудовою обміну речовин. Це, у свою чергу, призводить до зміни порогів чутливості «холодових» і «теплових» нейронів до температурних впливів і викликає зсув «настановної точки» (set point) на більш високий рівень. «Настановна точка» - це механізм, що локалізується в нейронах преоптичної області гіпоталамусу і регулює межі коливання температури «ядра» тіла. У нормі

верхньою межею є температура 37 °C (37,5 °C у прямій кишці).

Утворення простагландинів - одна з ключових ланок лихоманки. На це вказують наступні факти: при введенні в бічні шлуночки мозку експериментальних тварин слідових кількостей PGE₁ або PGE₂ у них швидко розвивалася лихоманка. Крім цього, пригнічення синтезу простагландинів аспірином або парацетамолом (вони пригнічують активність циклооксигенази) знижує температуру тіла при лихоманці, але не змінює нормальну температуру тіла.

У результаті зсуву «настановної точки» під дією пірогенів підвищується чутливість «холодових» нейронів, і нормальна температура «ядра» тіла сприймається як знижена. У зв'язку з цим в організмі знижуються процеси тепловіддачі, а теплоутворення посилюється, що веде до надмірного накопичення тепла. Температура тіла зростає в залежності від ступеня зміщення «настановної точки». Реалізація підвищення температури тіла йде через ендокринні залози, симпатичну нервову систему. Дослідники підкреслюють роль катехоламінів, гормонів щитовидної залози на різних стадіях лихоманки. Крім того, показано, що при гіпертиреозі введення екзогенних пірогенів супроводжувалося розвитком більш вираженої лихоманки, ніж у тварин з нормальною функцією щитовидної залози; при гіпотиреозі спостерігалася явище зворотного порядку. Ослаблення гарячкової реакції мало місце у кролів з аллоксановим діабетом при розвитку у них асептичного запалення. Аргінін-вазопресин, адренкортикотропний гормон (АКТГ) і меланоцитостимулюючий гормон беруть участь в ендогенному антипірезі - механізмі, що обмежує розвиток надмірно вираженої лихоманки.

Малюнок 1. Патогенез лихоманки.



Стадія підвищення температури характеризується превалюванням теплоутворення над тепловіддачею. Відбувається перебудова терморегуляції. Підвищення теплоутворення обумовлено посиленням окислювальних процесів у клітинах організму, в першу чергу в печінці та ін. (нескорочувальний термогенез). Підвищується м'язовий тонус, іноді переходить у тремтіння (скорочувальний термогенез). У новонароджених та дітей раннього віку тремтіння не спостерігається, але значно зростає нескорочувальний термогенез за рахунок стимуляції під дією катехоламінів окислювальних процесів у буром жирі.

Зниження тепловіддачі відбувається за участю симпатичної нервової системи. Підкреслюючи її роль, цікаво відзначити, що на тлі блокади α -

адренорецепторів лихоманка не виникає. Імпульси з преоптичної області гіпоталамусу викликають збудження центрів симпатичної нервової системи в задньому гіпоталамусі. Це супроводжується спазмом поверхневих судин і відтоком крові в глибоке судинне русло. Як наслідок цього, знижується тепловіддача за допомогою конвекції, теплопроведення і тепловипромінювання; крім того, у зв'язку з недоліком кровопостачання, пригнічується функція потових залоз, зменшується потовиділення. Шкіра стає блідою і сухою. Кінцівки холодні. Відбувається роздратування терморекцепторів шкіри, що супроводжується додатковим рефлекторним збудженням «холодових» нейронів в преоптичній області та центрів симпатичної нервової системи в задньому гіпоталамусі. Це прискорює наростання температури тіла. При швидкому підвищенні температури тіла виникає озноб, хворий прагне зменшити тепловіддачу за допомогою додаткового одягу і переміщення в тепле місце.

Існує кілька варіантів зміни теплорегуляції в першу стадію лихоманки:

- 1) відбувається істотно виражене підвищення теплопродукції і зниження тепловіддачі;
- 2) наростають як теплопродукція, так і тепловіддача, але перший процес превалює над другим;
- 3) переважно знижується тепловіддача, тоді як теплопродукція підвищується в слабкому ступені.

Найчастіше наростання температури тіла обумовлено зниженням тепловіддачі, ніж підвищенням теплоутворення.

Температура тіла підвищується до тих пір, поки не досягне рівня, на який перемістилася «настановна точка». Максимальний підйом температури тіла при лихоманці в рідких випадках досягає 41,1 °С. Встановлено, що обмеження надмірній вираженості підвищення температури тіла при лихоманці пояснюється функціонуванням особливого механізму, званого ендogenousним антипірезом. У цьому процесі бере участь аргінін-вазопресин. Розвиток лихоманки супроводжується викидом аргінін-вазопресину в

спинномозкову рідину і область вентральної перегородки мозку. Встановлено, що IL-φ не тільки виконує роль вторинного пірогену, але і бере участь в ендogenous антипірезі, сприяючи вивільненню аргінін-вазопресину з паравентрікулярних ядер. Крім аргінін-вазопресину, в обмеженні лихоманки беруть участь АКТГ, глюкокортикоїди, меланоцитостимулюючий гормон і ангіотензин-II. Антипіретичний ефект стероїдів пов'язують з їх впливом на вироблення антифосфоліпазних протеїнів, які пригнічують фосфоліпазу A₂, а отже, синтез і виділення простагландинів - медіаторів лихоманки.

Підйом температури в першій стадії лихоманки при одних захворюваннях відбувається швидко, протягом декількох годин (при грипі), тоді як в інших випадках проходить кілька днів, поки температура досягне найвищого рівня (при черевному тифі). В основному це залежить від причини, що викликала розвиток лихоманки.

До початку **стадії високого стояння температура** тіла вже досягає найвищого рівня, відповідного зміщення «настановної точки». Подальшого підвищення її не відбувається внаслідок того, що встановлюється рівновага між процесами теплоутворення і тепловіддачі. Проте ж ця рівновага здійснюється на більш високому рівні, ніж у нормі. Подальшому підвищенню температури перешкоджає відповідне посилення тепловіддачі, «скидання» зайвого тепла. Це відбувається за рахунок розширення судин шкіри, вона стає гіперемованою і гарячою. Частішає дихання. Озноб і тремтіння зникають - тобто зменшується теплоутворення. Разом з тим у цій стадії, так само як і в попередній, спостерігаються добові коливання температури тіла відповідно до циркадного ритму, тобто, як правило, вечірня температура перевищує ранкову. При лихоманці зберігаються адаптивні реакції на зміни зовнішньої температури; вони виражаються в тому, що як при її підвищенні, так і при зниженні організм прагне утримати температуру «ядра» тіла на рівні, відповідному положенню «настановної точки». Таким чином, температурний контроль залишається ефективним, але здійснюється на

більш високому, ніж в нормі, рівні.

Стадія зниження температури. Перехід в цю стадію обумовлений зменшенням або припиненням утворення в організмі вторинних пірогенів. Їх дія на нейрони центру терморегуляції слабшає, «настановна точка» повертається до нормального рівня, і підвищена температура «ядра» тіла починає сприйматися як надмірна. Це є стимулом для зниження теплоутворення і посилення тепловіддачі. Відбувається розширення поверхневих судин і збільшення потовиділення. Теплоутворення повертається до норми, іноді може бути кілька нижче або вище норми, але в будь-якому випадку має місце превалювання тепловіддачі над теплопродукцією.

Існує два варіанти зниження температури тіла:

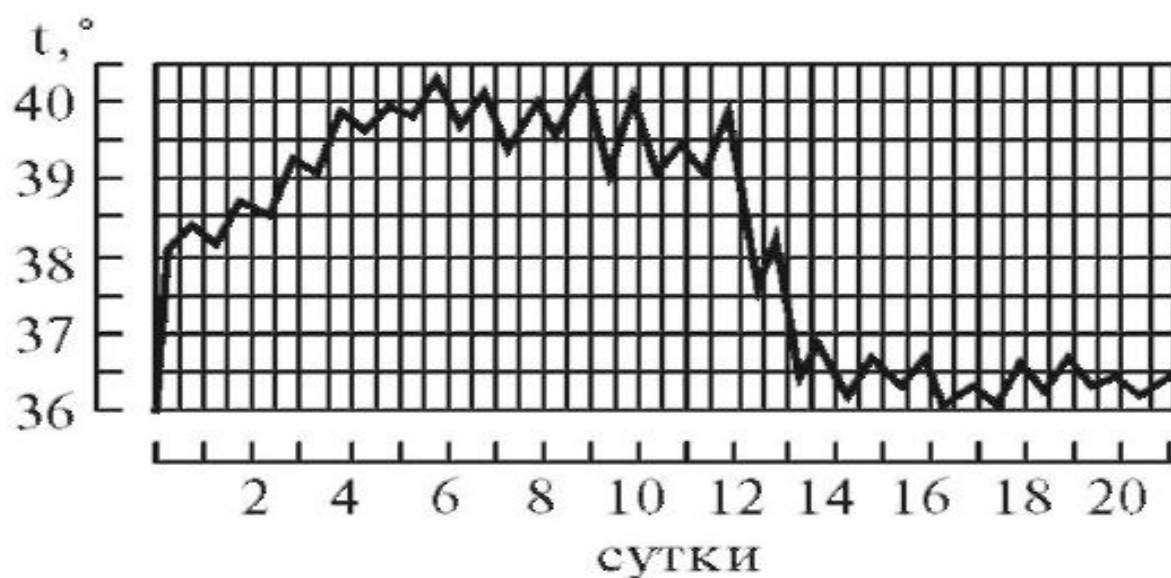
- Критичне - зниження відбувається швидко, протягом декількох годин, внаслідок різкого розширення поверхневих судин і різкого потовиділення, що може супроводжуватися падінням артеріального тиску аж до розвитку колапсу.

- Літичне - зниження температури тіла відбувається повільно, протягом декількох днів, що представляє меншу небезпеку для хворого.

Залежно від розміру добових коливань температури у другу стадію лихоманки її поділяють на:

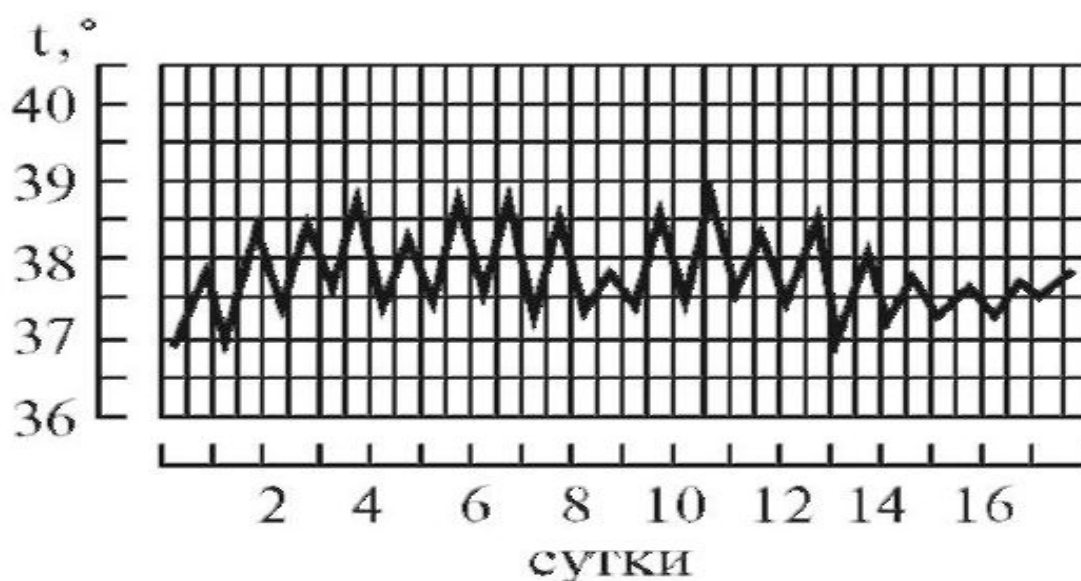
- **постійного типу (*febris continua*)**: температура підвищується до високих цифр, утримується на них більш чи менш довго без різких добових коливань (не більше 1 градусу). Приклади — крупозна пневмонія, черевний і висипний тиф.

Малюнок 2. Температурна крива при постійній лихоманці (*febris continua*).



- **послаблююча лихоманка (febris remittens)**: збігається з температурною кривою постійного типу, але має декілька більш виразні розмахи добових коливань (1-3 градуса), причому до норми температура не знижується. Так стає наприкінці черевного тифу, а іноді — протягом всього захворювання. У такий спосіб можуть перебігати бронхопневмонія, туберкульоз, ексудативний плеврит, багато вірусних інфекцій і асептичні лихоманки.

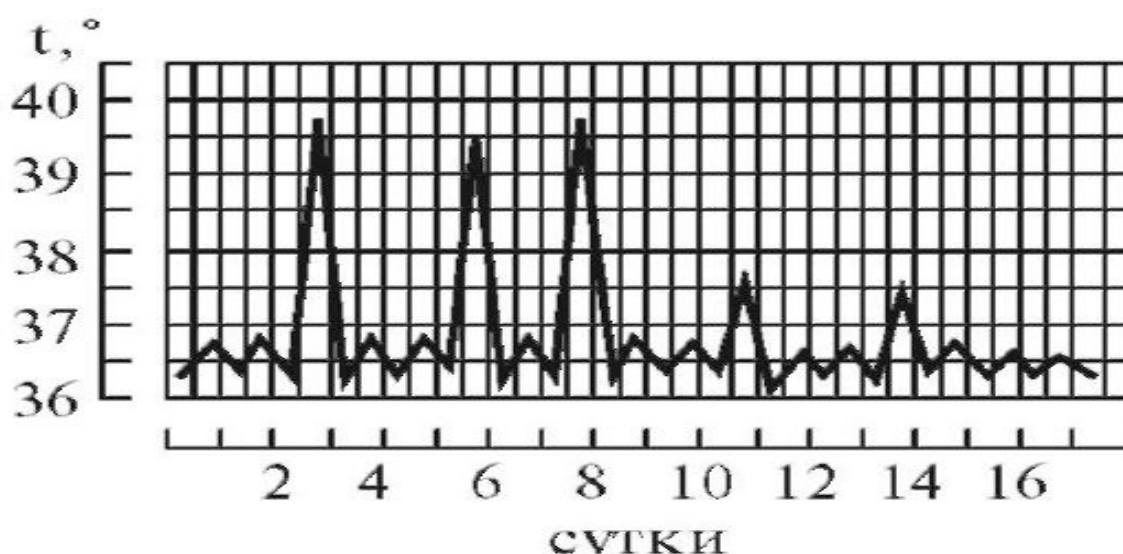
Малюнок 3. Температурна крива при реміттуючій лихоманці (*febris remittens*)



- **переміжна лихоманка (febris intermittens)** — форма, яка має більші розмахи зі зниженням ранкової температури до норми і нижче. Зустрічається

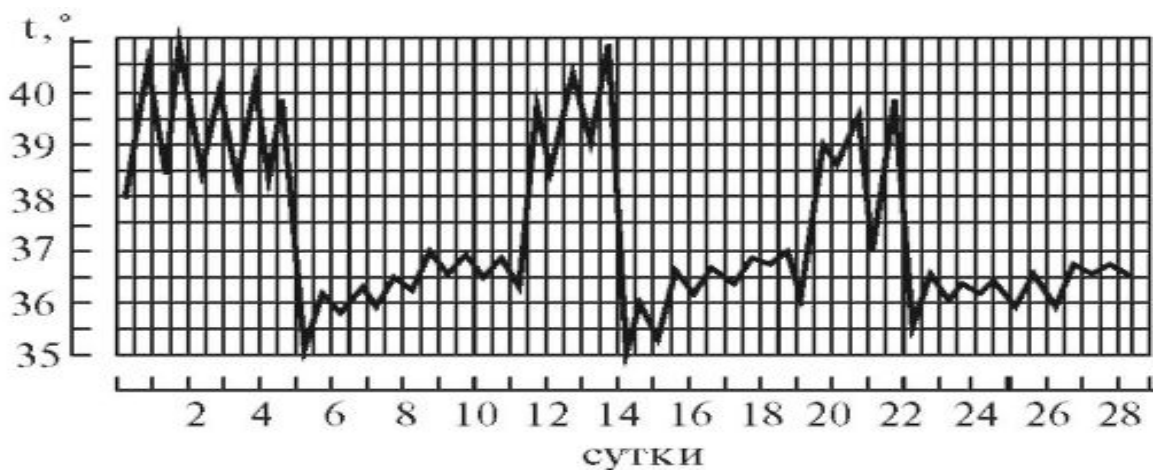
при гострих гепатитах, при туберкульозі і сепсисі. Часто характеризується окремими короткочасними приступами підвищення температури — це пароксизми, які відокремлені періодами апірексії. При малярії напади можуть повторюватись кожний день (**febris quotidiana**), або наступати через день на третій (**febris tertiana**) — при зараженні *Pl. vivax*, через 2 дні на четвертий (**febris quartana**) — при зараженні *Pl. malariae*.

Малюнок 4. Температурна крива при інтермітуючій (переміжній) лихоманці (*febris intermittens*).



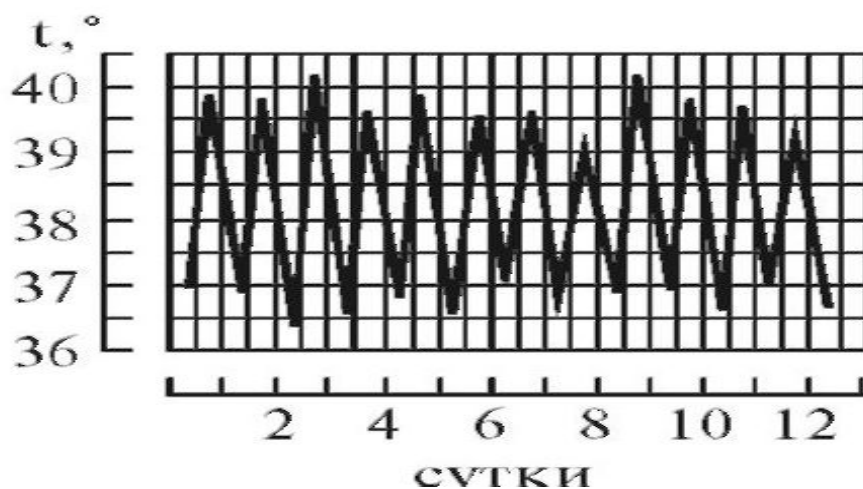
- **зворотнього типу** (*febris recurrens*): періоди пірексії і апірексії тривають кілька діб. Приклад - зворотній тиф: в цьому випадку добре видно залежність температурної кривої від збудника. Спірохета Обермейєра фагоцитується макрофагами і розмножується в них. З часом розмножені спірохети проривають фагоцитарний бар'єр і наводнюють кров - цьому відповідає черговий напад лихоманки, який триває 6-8 днів, після чого температура критично знижується і настає період апірексії, який теж триває 6-8 днів. Зворотні лихоманки супроводжують і бореліоз. Асептична зворотня лихоманка Пеля-Ебштейна спостерігається при лімфогранулематозі, коли фебрильні і апіретичні періоди чергуються і тривають по 3-10 днів. Періодична нейтропенія супроводжується епізодами лихоманки кожні 3 тижні.

Малюнок 5. Температурна крива при зворотній лихоманці (*febris recurrens*)



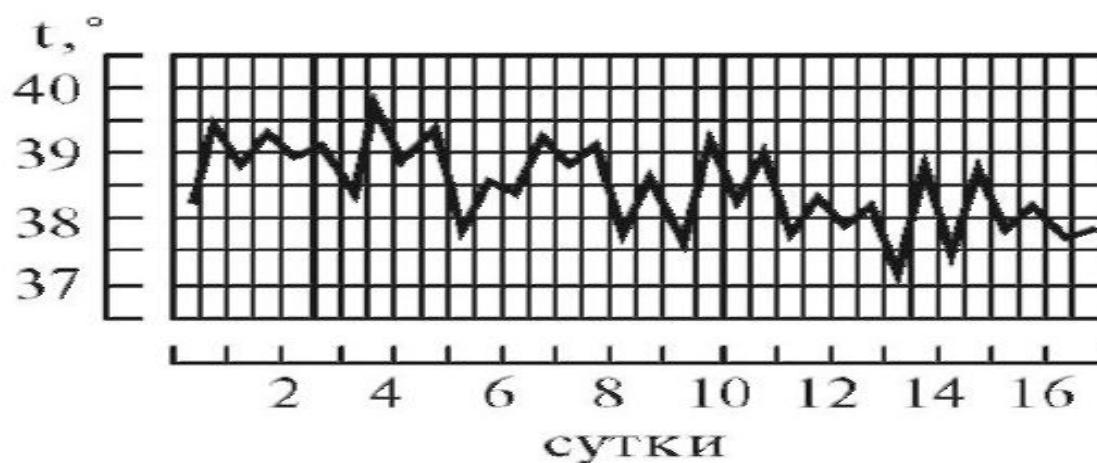
- **виснажлива**, гектична лихоманка (*febris hectica*) - форма з тривалим перебігом і великими добовими коливаннями температури (до 3 -5 градусів) зустрічається при сепсисі, глибоких вогнищевих і системних інфекціях, наприклад, важкому прогресуючому туберкульозі, злоякісних пухлинах. Нерідко при гектичній лихоманці відбувається збачення добового ритму з ранковими піками і вечірнім спадом температури.

Малюнок 6. Температурна крива при гектичній (виснажливій) лихоманці (*febris hectica*).



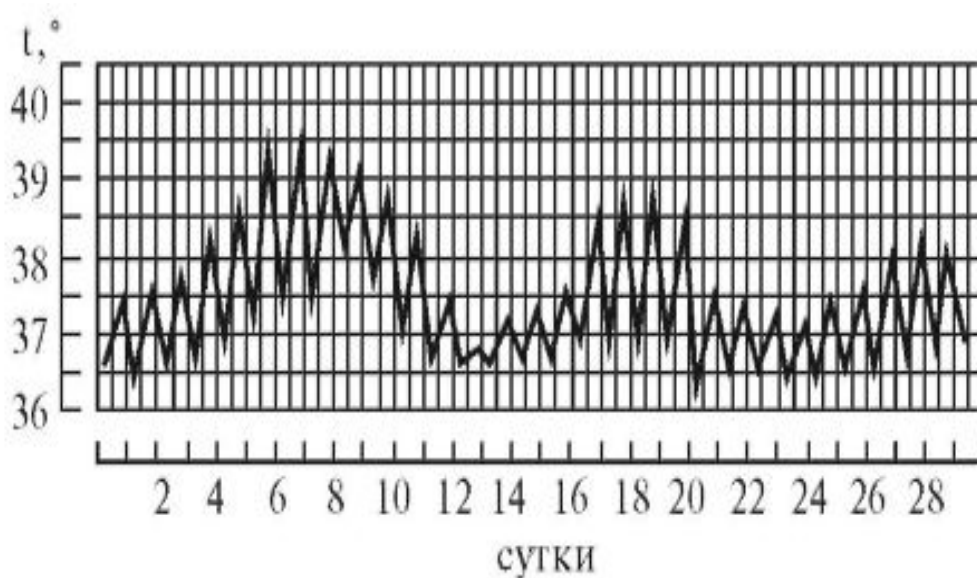
- **неправильна, атипова лихоманка (*febris atypica*)**: з нерівномірними безладним чергуванням високих підйомів і спадів (ремісній) температури — зустрічається головним чином при сепсисі.

Малюнок 7. Температурна крива при неправильній чи атиповій лихоманці (*febris irregularis, atypica*)



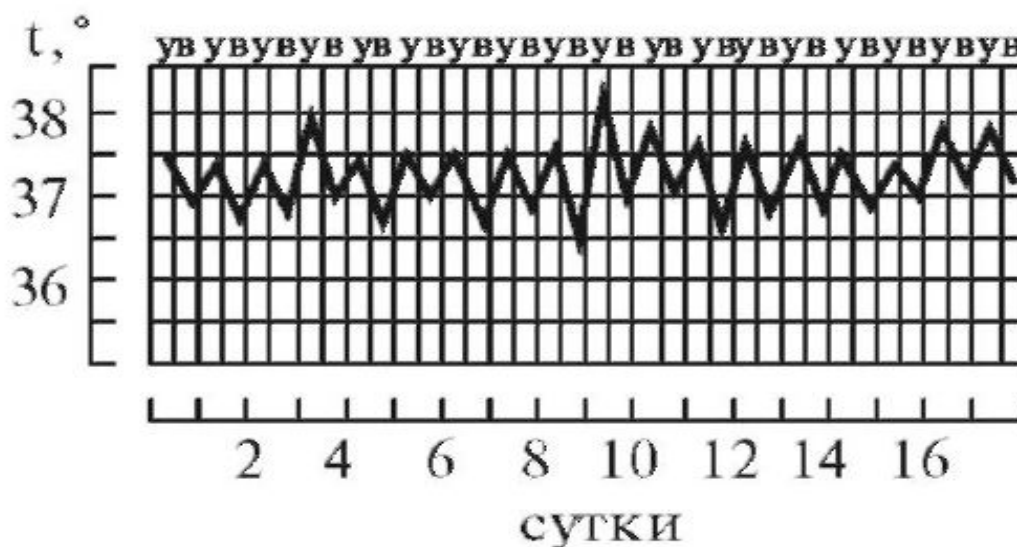
- **хвилеподібна лихоманка (*febris undulans*)** – відмічають зміну періодів поступового (за декілька днів) наростання температури тіла і поступового її зниження. Така лихоманка характерна для бруцельозу.

Малюнок 8. Температурна крива при хвилеподібній лихоманці (*febris undulans*).



- **спотворена лихоманка (febris inversa)** – при такій лихоманці ранкова температура тіла вище вечірньої. Цей різновид температурної кривої характерний для туберкульозу.

Малюнок 9. Температурна крива при спотвореній лихоманці (*febris inversa*)



У старих і виснажених людей, дітей раннього віку інфекційні хвороби можуть перебігати із слабким розвитком лихоманки та за її відсутністю. Останнє може мати погане прогностичне значення.

Обмін речовин при лихоманці

При лихоманці відбуваються зміни чи не всіх видів обміну речовин. Специфічним для лихоманки, як такої, слід вважати активацію окислювальних процесів. На кожен $1\text{ }^\circ\text{C}$ підвищення температури тіла основний обмін збільшується на 10-12%. Підвищується потреба в кисні. Вміст CO_2 в артеріальній крові знижується (у 2-ої стадії лихоманки) через посилення альвеолярної вентиляції. Наслідком гіпокапнії є спазм судин мозку, погіршення постачання його киснем.

Зміни вуглеводного і жирового обміну пов'язані з порушенням симпатичної нервової системи, що супроводжується підвищеним розпадом глікогену в печінці і посиленням ліполізу. Вміст глікогену в гепатоцитах знижується і відбувається деяке підвищення вмісту глюкози в крові; іноді у хворого з лихоманкою виявляється глюкозурія. Посилена мобілізація жиру з

депо і його окислення, що є основним джерелом енергії у хворих з лихоманкою. Разом з тим можуть мати місце незавершеність окислення жирних кислот і підвищене утворення кетонових тіл.

Відбувається активація протеолізу в м'язах і зниження білкового синтезу під дією кортизолу, секреція якого посилюється. При інфекційних лихоманках може виявлятися негативний азотистий баланс. Крім підвищеного розпаду білка, цьому сприяє і знижене потрапляння його з їжею внаслідок анорексії. Посилення ліполізу та протеолізу веде до зниження маси тіла при тривалій лихоманці.

Водно-сольовий обмін також схильний до змін. На другій стадії лихоманки відбувається затримка в тканинах води і хлориду натрію, що пов'язують з підвищенням секреції альдостерону. На кінцевій стадії виділення з організму води і NaCl підвищено (з сечею і потом). При хронічній лихоманці обмін хлоридів не порушений. Розвиток лихоманки супроводжується зниженням концентрації вільного заліза в сироватці крові, разом з тим в ній зростає вміст феритину. При тривалій лихоманці може розвинутиися залізодефіцитної стан, наслідком його можуть з'явитися психічна депресія, гіпохромна анемія і запори. В основі цих порушень лежить зниження активності дихальних ферментів. Знижується вільне вміст у сироватці та інших бівалентних катіонів (Сi, Zn) внаслідок посиленого зв'язування їх білками «гострої фази», які при лихоманці синтезуються печінкою в підвищеній кількості для забезпечення антимікробної дії.

Гарячковий стан може супроводжуватися зрушеннями кислотно-основного стану: при помірній лихоманці можливий розвиток газового алкалозу (у зв'язку з гіпокапніей), а при лихоманці високого ступеня - метаболічного ацидозу.

Робота органів і систем при лихоманці

При лихоманці спостерігається ряд змін у роботі органів і систем.

При високій лихоманці нерідко виникають марення, іноді галюцинації, можлива втрата свідомості, у дітей можуть розвинутиися судоми. Частим

клінічним симптомом при лихоманці є головний біль. Ці порушення частіше спостерігаються при інфекційній лихоманці.

Як уже згадувалося, при лихоманці збуджуються центри симпатичної нервової системи, що обумовлює цілий ряд змін функцій різних органів. Змінюється функція серцево-судинної системи. Реєструється почастищення серцевих скорочень в середньому на 8-10 ударів на кожен градус підвищення температури тіла. У дітей раннього віку тахікардія виражена більшою мірою - пульс частішає на 10 ударів на кожні 0,5 °С підвищення температури тіла. Збільшується хвилинний об'єм серця в середньому на 27%. Зміни серцевої діяльності при лихоманці обумовлені як збудженням симпатичної нервової системи, так і прямою дією високої температури на синусовий вузол. У деяких хворих при різкому підвищенні температури тіла розвивається аритмія. Можливий розвиток перевантажувальної форми серцевої недостатності.

Артеріальний тиск дещо підвищується в першій стадії лихоманки (спостерігається спазм судин шкіри для зменшення тепловіддачі), у другій стадії воно стає нормальним або знижується на 10-15% в порівнянні з нормою (тому судини шкіри розширюються для підвищення тепловіддачі). У третій стадії лихоманки артеріальний тиск знижений або нормально. При критичному зниженні температури тіла може розвинути гостра судинна недостатність (колапс). Можливі порушення мікроциркуляції в легенях - стаз, застійні явища. Тиск крові в легеневій артерії нерідко збільшується у зв'язку з констрикцією її гілок.

Дихання може бути декілька сповільнено в першій стадії лихоманки і прискорене в другій стадії, що сприяє наростанню тепловіддачі. Ці зміни пояснюються дією гіпертермії на бульбарний дихальний центр.

У першу стадію лихоманки збільшується діурез. Це пов'язано з підвищенням кров'яного тиску через спазм судин шкіри і відтоком значної маси крові у внутрішні органи, у тому числі і в нирки. На другій стадії лихоманки діурез зменшений, що обумовлено в основному затримкою води і

натрію в тканинах (підвищена секреція альдостерону) і підвищеним випаровуванням води з поверхні гіперемованої шкіри і слизових дихальних шляхів. У третій стадії лихоманки діурез знову збільшується, а при критичному падінні температури у зв'язку з різким посиленням потовиділення і гіпотонією діурез знижується. Іноді розвивається альбумінурія, в сечі з'являються гіалінові циліндри.

Істотні зміни відбуваються при лихоманці в шлунково-кишковому тракті. Зниження слиновиділення обумовлює сухість у роті, епітеліальний покрив губ висихає і тріскається, з'являється наліт на язичі. При цьому створюються умови для розмноження різних мікробів (стрепто- і стафілококів, палички Вінцента, спірохети Мюллера та ін.), що знаходяться в порожнині рота. Виникає неприємний запах з рота. Ці порушення вимагають ополіскування слизової рота і зіву дезінфікуючими розчинами або обтирання губ і рота вологою марлею, змоченою цими розчинами. У хворих виникає спрага, різко знижується апетит. Пригнічується секреція шлункового, підшлункового і кишкового соків. Все це веде до порушення травлення. Виникає необхідність годувати лихоманить хворих легкозасвоюваній висококалорійною їжею (бульйони, соки та ін.). Пригнічується моторика шлунка і гальмується його випорожнення, це викликає блювоту. Рухова функція кишечника також знижується, у зв'язку з цим розвиваються запори. Застій в кишечнику в поєднанні з пониженням секреції травних соків сприяє посиленню процесів бродіння і гниття, розвитку аутоінтоксикації і метеоризму.

Лихоманка супроводжується розвитком стресу. У зв'язку з цим підвищується продукція АКТГ і глюкокортикоїдів. Збудження симпатичної нервової системи супроводжується підвищеним надходженням в кров катехоламінів. Крім того, при лихоманці посилюється секреція альдостерону і гормону росту.

5) Розвиток гарячкової реакції тісно пов'язаний із функціональним станом кори головного мозку і підкіркових центрів терморегуляції. У класичному

експерименті з тепловим уколом в область сірого бугра було доведено участь центральної нервової системи в підвищенні температури.

Температура тіла у людини може підвищитися під впливом гіпнозу, при психічних захворюваннях, істерії. Описані випадки короткочасного підвищення температури в ораторів, артистів, экзаменуються студентів. Перераховані приклади вказують на те, що зміщення постійного температурного рівня організму вище норми можливо і за рахунок нервових впливів на центр терморегуляції без впливу пірогенів. Механізм подібних лихоманок поки не з'ясований.

Фармакологічні препарати, що змінюють співвідношення збуджувального і гальмівного процесів в корі головного мозку, впливають на характер гарячкової реакції. Наприклад, після введення тварині кофеїну, фенаміну або тиреоїдину температурна реакція на пірогенні речовини стає більш вираженою. Після введення броміду натрію температура при тих же умовах підвищується незначно.

У тварин, позбавлених кори, таламусу і смугастого тіла, зберігається терморегуляція і здатність лихоманити. Наприклад, у собак з двосторонньою декортикацією лихоманка протікає навіть з великим підйомом температури, ніж у інтактних тварин. Мабуть, при декортикації усувається гальмуючий вплив кори на нижче розташовані центри. При глибокому ефірному наркозі в умовах гноблення підкіркових центрів лихоманка різко пригнічується.

Область гіпоталамусу є головним автоматичним центром терморегуляції, яка здійснюється при комплексному участю ядер переднього, середнього та заднього гіпоталамусу. Встановлено, що термочутливі нейрони («холодові» і «теплові») зосереджені переважно в преоптичній області переднього гіпоталамусу. Локальне нагрівання або охолодження цієї області супроводжується такими ж змінами теплопродукції і тепловіддачі, які виникають при загальному дії тепла або холоду на організм тварини.

Термочутливі нейрони преоптичній області вибірково чутливі до лейкоцитарного пірогену, що було показано в дослідах з прямим його

введенням у тканину переднього гіпоталамусу або в лікворну систему головного мозку.

Пірогени збільшують збудливість холодкових і зменшують збудливість теплових термочутливих нейронів, що і лежить в основі зміни рівня регулювання температурного гомеостазу і формування гарячкової реакції. Повне руйнування гіпоталамусу або перерізка стовбура мозку нижче гіпоталамусу перетворює гомойотермних тварин у пойкилотермних: вони втрачають терморегуляцію і здатність лихоманити.

Травматичні ушкодження спинного мозку можуть супроводжуватися порушенням терморегуляції, що обумовлено головним чином випаданням ефекторних механізмів підтримування температурного гомеостазу. Так при високій перерізці спинного мозку в шийному відділі тварина втрачає терморегуляцію і не може лихоманити. Тільки через кілька днів встановлюється відносна теплокровність, мабуть, за рахунок функціонування термочутливих нейронів, розташованих в нижніх шийних і верхніх грудних сегментах.

На термочутливі периферичні рецептори пірогени не діють. Адекватні (холодові і теплові) роздратування терморекторів лихоманку не викликають. Неспецифічні (механічні, хімічні) роздратування нетермочутливих рецепторів в окремих рефлексогенних зонах можуть по-різному впливати на температуру тіла і розвиток лихоманки. Наприклад, роздратування очеревини частинками пемзи, скипидаром або ін'єкція подразнюючих речовин (у тому числі і екзопірогенів) у коркову тканину нирки викликають швидке падіння температури тіла на 0,5-1,0 °C і більше і затримують на відомий час розвиток лихоманки при введенні пірогенів в кров. Однак при бужуванні уретри, при гострих нападах жовчнокам'яної і сечокам'яної хвороби описано виникнення типових гарячкових нападів з швидким підйомом температури і приголомшливим ознобом. Зараз їх схильні пояснювати утворенням лейкоцитарного порогу на ґрунті пошкодження у подібних випадках слизових оболонок і розвитку елементів

запалення.

Можливо, що рефлекси з цих зон одночасно підвищують чутливість центрів до пірогенів. В експерименті показано, що введення екзопірогенів у зону підвищеної шкірної чутливості посилює, тоді як введення їх в деаферентовану шкіру затримує розвиток лихоманки.

Експериментально доведено, що різні гормони безпосередньо не беруть участь у механізмі виникнення інфекційної лихоманки. Встановлено також, що стресорна реакція, що виникає при інфекційних захворюваннях, з активацією системи гіпофіз - наднирники не визначає її розвитку. Однак первинні порушення функцій ендокринних залоз можуть впливати на перебіг лихоманки у зв'язку з тим, що при багатьох ендокринних розладах змінюється рівень обмінних процесів і реактивність центральної нервової системи, вегетативних центрів та апарату терморегуляції.

У хворих тиреотоксикозом при супутніх захворюваннях лихоманка розвивається більш гостро і з більш високим підйомом температури внаслідок підвищеної збудливості центрів терморегуляції по відношенню до пірогенів. Такі ж супутні захворювання у осіб з гіпофункцією щитовидної залози (мікседема) або гіпофіза, навпаки, супроводжуються менш вираженою лихоманкою. Гормон кортизон гальмує розвиток гарячкової реакції, мабуть, за рахунок його протизапальної дії і гальмування утворення пірогену лейкоцитами.

Вважають, що жіночий статевий гормон прогестерон стимулює вироблення пірогенів і з цим, мабуть, пов'язано підвищення температури (до 0,5-1 °С) в період менструального циклу у жінок.

б) Враховуючи двобічний характер дії лихоманки на організм, питання про корисність застосування жарознижуючих засобів не може вирішуватися однозначно. Крім раніше згаданих даних про позитивну роль лихоманки, слід враховувати і ту обставину, що її штучне пригнічення може утруднити діагностику і прогнозування тяжкості захворювання. Разом з тим

встановлено, що позитивний вплив лихоманки на розвиток хвороби виявляється лише при її помірному і недовготривалім течії. Висока лихоманка доставляє страждання хворому, несприятливо діє на серцево-судинну систему і ЦНС, на процеси травлення, знижує прояв ряду захисних реакцій, таких як фагоцитоз, утворення антитіл та ін.

Основними показаннями до застосування жарознижувальну терапії слід вважати:

- Високу і тривалу лихоманку з підйомом температури до 39-40 ° С;
- Помірну лихоманку у пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи та інших життєво важливих органів;
- Помірну лихоманку у пацієнтів з гострими неврологічними розладами;
- Помірну лихоманку при наявності шоку, сепсису, різко виражених порушень метаболізму;
- Пацієнтам старечого віку;
- Дітям молодше 5 років, особливо при вказівці в анамнезі на розвиток судомних нападів.

В якості жарознижуючих засобів використовуються нестероїдні протизапальні препарати (ацетилсаліцилова кислота, парацетамол, амідопірин та ін.), Хінін, глюкокортикоїди та інші ліки.

Піротерапія (від грец. *Pyros* - жар) - це вид лікування різних захворювань за допомогою штучно викликаної лихоманки або перегрівання. Приводом для застосування піротерапії послужили клінічні спостереження, що свідчать про більш сприятливому перебігу і результаті деяких інфекційних захворювань (наприклад, венеричних) на тлі високої лихоманки, викликаної приєднанням іншого виду інфекції (наприклад, при розвитку малярії у хворих на сифіліс).

Надалі цей вид терапії отримав експериментальне обґрунтування. Вже згадувалося, що лихоманка може понизити стійкість мікроорганізмів і їх здатність до розмноження. Так, було виявлено, що пневмококи, гонококи і трепонеми гинуть при температурі 40-41 °С. При зараженні кроликів

пневмококами захворювання протікало більш важко при придушенні лихоманки жарознижувальними засобами.

Для штучного викликання лихоманки застосовують очищені нетоксичні пірогенні речовини, такі як пірогенал та ін. З цією метою використовується також рекомбінантна форма ІІ-1.

В даний час піротерапія застосовується в комбінації з лікарською терапією при захворюваннях суглобів, м'яких і спастичних паралічах, що виникають у зв'язку із захворюванням на розсіяний склероз та поліомієліт, при нейросифілісі, захворюваннях шкіри, таких як псоріаз, екзема, а також для лікування інших уповільнених хронічних запальних процесів, для прискорення розсмоктування спайок і т.д.

Поряд з штучної лихоманкою в цілях піротерапії використовується і штучно викликане перегрівання організму. Застосування будь-яких форм піротерапії протипоказано при вагітності, захворюваннях міокарду (наприклад, ішемічної хвороби серця), гіпертонічної хвороби, тиреотоксикозі.

11.Примірники тестових завдань та ситуаційних задач:

15) Тестові завдання для перевірки вхідного рівня знань:

I. До первинних екзогенних пірогенів відносять:

- 1) простагландин Е;
- 2) некротичні тканини;
- 3) ліпополісахарид токсинів мікроорганізмів;
- 4) кров несумісної групи;
- 5) комплекс антиген-антитіло;
- 6) інтерлейкін-1

Еталон відповіді: 3, 4

II. Які клітини являються джерелом вторинних пірогенів?

- 1) лімфоцити;
- 2) нейтрофили;

- 3) ендотеліоцити;
- 4) некротичні клітини;
- 5) зруйновані мікроорганізми;
- 6) тучні клітини;
- 7) моноцити і макрофаги

Еталон відповіді: 1, 2 3, 7

III. Інтерлейкін-1 володіє:

- 1) здатністю викликати лейкоцитоз;
- 2) здатністю викликати створення білків «гострої фази»;
- 3) пірогенною дією;
- 4) здатністю викликати алергічну реакцію;
- 5) здатністю викликати інтоксикацію;
- 6) бактерицидною дією

Еталон ответа: 2, 3, 5

IV. Для I стадії лихоманки характерні:

- 1) зниження температури шкіри;
- 2) підвищення температури шкіри;
- 3) тахіпное;
- 4) брадіпное,
- 5) блідість шкірних покривів;
- 6) гіперемія шкірних покривів;
- 7) зниження діурезу;
- 8) підвищення діурезу

Еталон відповіді: 1, 4, 5, 8

V. На відміну від I стадії лихоманки для II стадії характерні:

- 1) зниження температури шкіри;
- 2) підвищення температури шкіри;
- 3) тахіпное;
- 4) брадіпное,
- 5) блідість шкірних покривів;

- б) гіперемія шкірних покривів;
- 7) зниження діурезу;
- 8) підвищення діурезу

Еталон відповіді: 2, 3, 6, 7

VI. До захисно-приспосувальних реакцій при лихоманці відносять:

- 1) підвищення продукції інтерферону;
- 2) тахікардію;
- 3) стимуляцію фагоцитарної активності;
- 4) активацію реакцій клітинної кооперації;
- 5) стимуляцію антитілоутворення;
- б) ацидоз;
- 7) кетоз;
- 8) гіпоглікемію

Еталон відповіді: 1, 3, 4, 5

VII. Показниками порушення обміну речовин у II стадії лихоманки являються:

- 1) метаболічний ацидоз;
- 2) кетоз;
- 3) гіпоглікемія;
- 4) гіперглікемія;
- 5) гіпернатріємія;
- б) негативний азотистий баланс

Еталон відповіді: 1, 2, 3, 5, 6

VIII. Зниження кровопостачання нирок у II стадії лихоманки пов'язано з:

- 1) різким зниженням АТ;
- 2) перерозподілом крові на периферію;
- 3) патологічним шунтуванням;
- 4) токсичною дією пірогенів на судини нирок;
- 5) підвищенням проникності судинної стінки на фоні ацидозу;
- б) спазмом ниркових артерій під впливом адреналіну

Еталон відповіді: 2

IX. Тахікардія у II стадії лихоманки зумовлена:

- 1) серцевою недостатністю;
- 2) перерозподілом крові на периферію;
- 3) гіпоксією;
- 4) стимуляцією синоатріального вузла теплою кров'ю;
- 5) токсичною дією тиреоїдних гормонів;
- 6) гіпоглікемією

Еталон відповіді: 4

X. Провідними механізмами тепловіддачі при зниженні температури за критичним типом являються:

- 1) підвищення діурезу;
- 2) тахіпное;
- 3) рясне потовиділення;
- 4) випромінювання тепла за рахунок розширення судин шкірних покривів;
- 5) тремтиння

Еталон відповіді: 3, 4

XI. Підвищення температури тіла являється лихоманкою при:

- 1) тиреотоксикозі;
- 2) травмах головного мозку;
- 3) введенні пірогеналу;
- 4) гіперосмолярному зневодненні;
- 5) термонеvroзі;
- 6) інфаркті міокарду

Еталон відповіді: 3, 6

XII. Урівень температури при лихоманці визначається:

- 1) властивостями етіологічного фактору;
- 2) кількістю пошкоджених клітин організму;
- 3) швидкістю кровотоку у судинах головного мозку;
- 4) особливостями реактивності організму;

5) температурою навколишнього середовища

Еталон відповіді: 1, 2, 4

XIII. Нестероїдні протизапальні препарати володіють жарознижуючою дією за рахунок:

- 1) розширення судин шкіри;
- 2) пригнічення синтезу інтерлейкіна-1;
- 3) посилення потовиділення;
- 4) пригнічення синтезу простагландинів у центрі терморегуляції;
- 5) блокади чутливих периферичних терморецепторів

Еталон відповіді: 4

XIV. При значному підвищенні температури навколишнього середовища у людини розвиваються компенсаторні механізми:

- 1) звуження судин шкіри;
- 2) розширення судин шкіри;
- 3) тахіпное;
- 4) брадипное;
- 5) м'язова релаксація;
- 6) тремтіння;
- 7) рясне потовиділення;
- 8) сухість шкірних покривів

Еталон відповіді: 2, 3, 5, 7

16) Тестові завдання для перевірки вихідного рівня знань:

1. Сучасне уявлення про патогенетичні механізми зміни установочної точки «центру терморегуляції» представляється наступним чином: утворення інтерлейкіну-1 => взаємодія зі специфічним рецептором на нейроні => збільшення активності фосфоліпази A_2 => звільнення з мембрани арахідонової кислоти => активація циклооксигенази => утворення простагландину E => зменшення чутливості нейронів => запуск механізмів підвищення температури. На який етап патогенезу діють жарознижуючі препарати аспірин (ацетилсаліцилова кислота) та

індометацин?

- A. Зменшують чутливість рецепторів
 - B. Блокують механізми підвищення температури
 - C. *Інактивують циклооксигеназу
 - D. Гальмують активність фосфоліпази A₂
 - E. Руйнують простагландин E
2. У хворого після апендектомії до вечора температура піднялася до 39 °С. Пусковим механізмом патогенезу лихоманки є утворення в організмі ендогенних пірогенів. В яких з перерахованих нижче клітинах вони можуть утворюватися?
- A. Плазмоцитах
 - B. Т-лімфоцитах
 - C. В-лімфоцитах
 - D. Еозинофілах
 - E. *Моноцитах
3. Яке з перерахованих захворювань у своєму перебігу, ймовірно, буде супроводжуватися лихоманкою зворотнього типу?
- A. *Малярія
 - B. Висипний тиф
 - C. Туберкульоз
 - D. Сепсис
 - E. Ексудативний плеврит
4. Яке із перерахованих захворювань у своєму перебігу, ймовірно, буде супроводжуватися лихоманкою постійного типу?
- A. Ексудативний плеврит
 - B. Туберкульоз
 - C. Сепсис
 - D. Ревматоїдний артрит
 - E. *Крупозна пневмонія
5. Яке із перерахованих захворювань у своєму перебігу, ймовірно, буде

- супроводжуватися лихоманкою послаблювального типу?
- A. Ексудативний плеврит
 - B. Сепсис
 - C. *Туберкульоз
 - D. Ревматоїдний артрит
 - E. Висипний тиф
6. Хвоому з метою купірування лихоманки при ГРВЗ був призначений препарат із групи нестероїдних протизапальних засобів (парацетамол). Інгібування якого чинника парацетамолом забезпечує його антипіретичну дію?
- A. Ліпооксигензи
 - B. *Циклооксигенази
 - C. Тромбоксансинтетази
 - D. ПГ E₁-ізомерази
 - E. Фосфоліпази D
7. Больному з метою купірування лихоманки при ГРВЗ була введена термолітична суміш, яка містила глюкокортикоїдні гормони. Який механізм антипіретичної дії глюкокортикоїдів?
- A. Інгібування ліпооксигензи
 - B. *Гальмування продукції інтерлейкіну-1
 - C. Гальмування тромбоксансинтетази
 - D. Гальмування скорочувального термогенезу
 - E. Інгібування циклооксигенази
8. У туриста після повернення з Індії, протягом 2-х тижнів через кожні 2 дні відзначаються напади підвищення температури тіла до 38 ° C у ранкові години і до 39 ° C у вечірні години. Встановлено діагноз: малярія. Який тип температурної кривої спостерігається у хворого?
- A. *Переміжна
 - B. Постійна
 - C. Гектична

- D. Зворотня
- E. Послаблююча
9. У хворого впродовж тижня відзначалося підвищення температури тіла до 38,5 °С у ранкові години і до 40 °С у вечірні години. Відзначався кашель з виділенням слизисто-гнійної мокроти. При зверненні до лікаря встановлено діагноз: туберкульоз легенів. Який тип температурної кривої спостерігається у хворого?
- A. Постійна
- B. Гектична
- C. Зворотня
- D. Переміжна
- E. *Послаблююча
10. У хворого з діагнозом крупозна пневмонія протягом 5 днів зберігається лихоманка: 39 °С у вечірні та 38 °С у ранкові години. Який тип температурної кривої спостерігається у хворого?
- A. *Постійна
- B. Послаблююча
- C. Переміжна
- D. Зворотня
- E. Атипічна
11. У дитини, з діагнозом менінгіт, температура тіла протягом тижня зберігалася в межах 39° - 40° С. Раптово на 8-у добу під впливом антибактеріальної терапії протягом 1,5 годин сталося падіння температури тіла до 36,8 °С. Що супроводжувалося гіперемією шкірних покривів, профузним потовиділенням, зниженням артеріального тиску, порушенням свідомості. Що з перерахованого є засобом патогенетичної терапії розвинувся стану?
- A. Введення антибіотиків
- B. Введення антипіретиків
- C. Введення пірогеналу

- D. *Введення судиннозвужуючих засобів
- E. Введення сульфаніламідів
12. У хворого після тижневого підвищення температури тіла до 38,5 °С у зв'язку з гострим бронхітом відзначається зниження температури до 37,0 °С. Який з перерахованих механізмів є провідним у 3 стадії лихоманки?
- A. Посилення теплопродукції
- B. *Розширення периферичних судин
- C. Розвиток ознобу
- D. Підвищення діурезу
- E. Підвищення частоти дихання
13. Хворому з метою терапії вторинного сифілісу в якості засобу комплексного лікування була призначена піротерапія. Відомо, що при високій температурі відбувається загибель блідої спірохети. Який з перерахованих способів може бути використаний з цією метою?
- A. Прийом гарячих ванн
- B. Припікання акупунктурних точок
- C. *Введення бактеріального ліпополісахариду
- D. Застосування гірчичників
- E. Гаряче пиття
14. У хворого після повернення з роботи зазначалося першіння в горлі, болі в животі, діарея, підвищення температури тіла до 38,5 °С. Лікарем поліклініки був виставлений діагноз: ентеровірусна інфекція. Який механізм підвищення температури є найбільш раннім в першій стадії формування гарячкової реакції?
- A. *Шкірна вазоконстрикція
- B. Збільшення ЧСС
- C. Активація окислювальних процесів
- D. М'язовий термогенез
- E. Зменшення потовиділення
15. У дитини з гастроентеритом спостерігалася гарячкова реакція з

температурою тіла 38 °С, яка зберігалася протягом 1-го тижня і супроводжувалася зниженням маси тіла на 3 кг, появою запаху ацетону з рота. Який найбільш імовірний механізм призвів до зниження ваги у дитини?

- A. Порушення всмоктування поживних речовин у кишечнику
- B. *Активація ліполізу
- C. Збільшення скорочувального термогенеза
- D. Пошкодження клітин підшлункової залози
- E. Зниження прийому їжі при лихоманці

16. Хворому при операції на відкритому серці, з метою зменшення гіпоксичного ушкодження нервової тканини провели гіпотермію. Який з перерахованих ефектів гіпотермії використаний?

- A. Зменшення ЧСС і частоти дихання
- B. Зниження артеріального тиску
- C. Гальмування активності нервових клітин
- D. *Зменшення потреби тканин у кисні
- E. Підвищення стабільності клітинних мембран

17. Під час плавки у гарячому цеху комбінату «Запоріжсталь» (температура повітря у печі - 65 °С) сталевар отримав тепловий удар. Який з перерахованих механізмів є провідним у патогенезі гіпертермії?

- A. Збільшення частоти дихання
- B. Зменшення сечовиділення
- C. Збільшення ЧСС
- D. *Розширення периферичних судин
- E. Посилення обмінних процесів

18. У хворого протягом тижня відзначалося підвищення температури тіла до 38 °С. Лікарем поліклініки було рекомендовано з метою зниження температури введення глюкокортикоїдів. Який механізм антипіретичної дії глюкокортикоїдних гормонів?

- A. Зменшення теплопродукції

- В. Пригнічення центру терморегуляції
- С. Збільшення тепловіддачі
- Д. *Зниження активності нейтрофілів
- Е. Руйнування первинних пірогенів

19. У хворого на висоті гарячкової реакції в сироватці крові визначають збільшення концентрації АКТГ, кортизолу, адреналіну. Який фактор є ключовим в механізмах активації симпатoadреналової та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової систем при лихоманці?

- А. *Інтерлейкін-1
- В. Інтерферон
- С. Пролактин
- Д. Простагландин
- Е. Хемотаксин

20. У хворого виникла лихоманка у відповідь на потрапляння вірусної інфекції, що супроводжувалося активацією симпатoadреналової системи. Який механізм, пов'язаний з дією катехоламінів сприяє підвищенню температури у хворого?

- А. Тахікардія
- В. Тахипное
- С. *Констрикцією периферичних судин
- Д. Дилатація судин центру терморегуляції
- Е. Активація м'язового термогенезу

21. У хворого в період епідемії грипу виникла лихоманка у відповідь на потрапляння вірусної інфекції. Які гормони сприяють підвищенню температури у хворого у другій стадії лихоманки?

- А. *Тиреоїдні
- В. Катехоламіни
- С. Глюкокортикоїди
- Д. Мінералокортикоїди
- Е. Статеві гормони

22. У хворого вранці піднялася температура до 39 °С, що супроводжувалося наростаючою адинамією, а до вечора з'явилися геморагічні висипання на шкірі та слизових. Був поставлений діагноз геморагічна лихоманка Ебола. Що є джерелом пірогенів, здатних змінити настановну крапку центру терморегуляції у хворого?
- A. Поліморфні віруси
 - B. Сапрофітні бактерії
 - C. Продукти пошкодження тканин
 - D. *Нейтрофіли
 - E. Імунні лімфоцити
23. Хвора пред'являє скарги на болі ниючого характеру в суглобах. Зазначає деформацію колінних суглобів, тривалу субфебрильну температуру. В анамнезі інфекційний поліартрит з 27 років. Захворювання протікає з частими загостреннями. При обстеженні реакція на С-реактивний білок позитивна. Який первинний механізм запускає гарячкову реакцію при запаленні?
- A. Утворення С-реактивного білку у вогнищі запалення
 - B. Збільшення кількості лейкоцитів
 - C. Активація гуморального імунної відповіді
 - D. Тривала вторинна альтерація
 - E. *Активація фагоцитозу
24. Хворий звернувся до лікаря зі скаргами на біль у горлі при ковтанні і слабкість. Відзначає підвищення температури тіла до 38°С. При огляді: зів гіперемірований, в лакунах мигдалин - гнійне відокремлюване. Зміна концентрації яких чинників в нейронах центру терморегуляції призводить до зміни «настановної точки терморегуляції» при лихоманці?
- A. Зменшення вмісту простагландину I₂
 - B. Збільшення вмісту простагландину A
 - C. * Збільшення вмісту простагландину E₁
 - D. Збільшення вмісту простагландину D₂

Е. Зменшення вмісту простагландину F₂

25. У хворого діагностовано грип, супроводжується підйомом температури до 38 °С, болями у м'язах, слабкістю. Відомо, що пусковим фактором виникнення лихоманки є інтерлейкін-1. Який механізм дії інтерлейкіну-1 на нейрони центру терморегуляції?

А. Гальмування фосфоліпази A₂

В. *Активація фосфоліпази A₂

С. Активація циклооксигенази

Д. Гальмування ліпооксигенази

Е. Активація ліпооксигенази

26. У військовослужбовця діагностовано двостороння крупозна пневмонія. Однак температура тіла, як на початку захворювання (тиждень тому), так і при надходженні до стаціонару не перевищувала 37,0°С. При дослідженні крові виявлено: анемія, лейкопенія з різкою гранулоцитопенією, тромбоцитопенія, прискорення ШОЕ. З анамнезу відомо, що пацієнт працював з азотистих іпритом - миєлотоксичною отрутою. Яка причина відсутності гарячкової реакції у хворого при запаленні?

А. Розвиток гемічної гіпоксії

В. Утворення запального бар'єру

С. Ураження іпритом центру терморегуляції

Д. * Лейкопенія з гранулоцитопенією

Е. Порушенні механізмів теплопродукції

27. У хворій з діагнозом тиреотоксикоз незначний опік кисті діаметром 0,5 см викликав протягом доби значне підвищення температури тіла до 38,3°С. Розвиток лихоманки не супроводжувалося ознобом. Запальна реакція в місці опіку була яскраво вираженою. Який з перерахованих механізмів викликав значну гіперпіретичний реакцію у хворій?

А. Скорочувальний термогенез

В. Зниження тепловіддачі

С. Запальна інтоксикація

D. Порушення центру терморегуляції

E. *Нескорочувальний термогенез

28. У хворій з бронхіальною астмою на тлі гормональної терапії глюкокортикоїдами виникла гарячкова реакція внаслідок розвитку Постін'єкційного абсцесу правої сідниці. Однак цифри температури тіла не перевищували субфебрильних значень, що не відповідало поширеності і тяжкості запального процесу. Внаслідок чого, на вашу думку, виникла слабка гарячкова реакція у хворій?

A. Порушення тепловіддачі через легені

B. Утворення запального бар'єру в місці ін'єкції

C. Порушення механізмів теплопродукції

D. Пригніченні центру терморегуляції

E. *Придушення вироблення ендогенних пірогенів

29. Вранці у хворого з'явився сильний головний біль, слабкість, болі в м'язах спини, кінцівок, закладеність носа, озноб. Температура тіла швидко піднялася до 39,2°C. Викликаний лікар поставив діагноз - грип. У яких випадках, враховуючи позитивні і негативні значення лихоманки, хворому слід призначити засоби жарознижувальної терапії?

A. *При серцевій недостатності

B. При двосторонньої пневмонії

C. При цукровому діабеті

D. При розвитку гіпоксії

E. При збільшенні ШОЕ

30.3 метою дослідження ролі алкоголю в механізмах гіпотермії був проведений наступний експеримент. У камеру з льодом на 3 години помістили 2 щури, однією з яких в шлунок через зонд ввели етиловий спирт в дозі, що викликає середню ступінь сп'яніння. У щура після прийому дози алкоголю гіпотермія настала швидше. Порушення якого механізму терморегуляції викликав алкоголь?

A. *Гальмування центру терморегуляції

- В. Збільшення тепловіддачі
- С. Зменшення теплопродукції
- Д. Пригнічення скорочувального термогенезу
- Е. Зниження чутливості терморецепторів

31. Після введення пірогену у хворого підвищилася температура, шкірні покриви стали блідими, холодними на дотик, з'явився озноб, збільшилося споживання кисню. Як змінюються процеси терморегуляції в описаному періоді лихоманки?

- А. Тепловіддача дорівнює теплопродукції
- В. Збільшується теплопродукція
- С. Знижується теплопродукція
- Д. *Знижується тепловіддача
- Е. Знижується теплопродукція

32. У пацієнта при дії на організм низької температури відбувається включення захисних механізмів і підвищується активність механізмів терморегуляції. Який з нижче перерахованих механізмів найбільш ефективно обмежують тепловіддачу?

- А. Брадіпное
- В. Брадикардія
- С. Посилення теплопродукції
- Д. Зниження потовиділення
- Е. *Спазм периферичних судин

33. У хворого з лихоманкою спостерігається збліднення шкірних покривів, «гусяча шкіра», озноб, тахікардія. Якій стадії лихоманки відповідає даний стан?

- А. *Підйому температури
- В. Проміжної стадії
- С. Стояння температури
- Д. Літичного зниження температури
- Е. Критичного зниження температури

34. Хворий скаржиться на загальну слабкість, озноб, біль у горлі. Об'єктивно: мигдалики збільшені, гіперемійовані, температура тіла 38.6°C. Які з перерахованих клітин є основним джерелом ендогенних пірогенів?
- A. Еозинофіли
 - B. Базофіли
 - C. *Нейтрофіли
 - D. Лімфоцити
 - E. Тучні клітини
35. При обстеженні хворого з лихоманкою виявлені наступні об'єктивні дані: шкірні покриви гіперемовані, вологі на дотик, температура тіла-37,2 °С, спостерігається поліурія, полідипсія. Якій стадії лихоманки відповідає даний стан?
- A. Підйому температури
 - B. Стояння температури
 - C. * Зниження температури
 - D. Жодній з перерахованих
 - E. Всім з перерахованим
36. У хворого з тривалою лихоманкою температура вранці була в межах 36,4-36,9 °С, до вечора вона піднімалася до 37,0-38,0 °С. Який тип лихоманки за ступенем підйому температури описаний в даній клінічній ситуації?
- A. *Субфебрильний
 - B. Гіперпіретичний
 - C. Помірний
 - D. Високий
 - E. Гіпопіретичний
37. У хворого з пневмонією лихоманка проявлялася високою температурою. Застосування антибактеріальної терапії викликало критичне зниження температури. Які зміни терморегуляції характерні для цієї стадії лихоманки?
- A. Тепловіддача дорівнює теплопродукції

- В. *Підвищення тепловіддачі і зниження теплопродукції
- С. Підвищення теплопродукції і підвищення тепловіддачі
- Д. Підвищення тепловіддачі при незміненої теплопродукції
- Е. Підвищення теплопродукції і зниження тепловіддачі

17) Ситуаційні задачі:

Задача 1. У хворого І., 24 років, військовослужбовця, після надходження на стаціонарне лікування клінічно і рентгенологічно діагностована двостороння крупозна пневмонія. Однак температура тіла, як на початку захворювання (тиждень тому), так і при надходженні до стаціонару не перевищувала 37оС. При дослідженні крові виявлено: кількість лейкоцитів - $2 \cdot 10^9$ / л, різка гранулоцитопенія, прискорення ШОЕ. З анамнезу: минулого місяця пацієнт працював з токсичною речовиною - азотистим іпритом, який може порушити гемопоез.

- 1) Обґрунтуйте чому, на вашу думку, у хворого не виникла лихоманка при розвитку запалення?
- 2) Опишіть механізм формування лихоманки і підкресліть той етап на якому відбулося порушення у пацієнта.
- 3) Який можливий прогноз перебігу запалення у хворого? Обґрунтуйте відповідь.

Варіант відповіді:

- 1) Оскільки нейтрофільні лейкоцити є основними джерелами ендогенних пірогенів, то у хворого з глибокої лейкопенією можливе значне зниження інтенсивності гарячкової реакції у відповідь на запалення.
- 2) Активація нейтрофілів, моноцитів, тканинних \Rightarrow Бактеріальний піроген синтез і вихід у кровоток з активованих клітин ендогенних \Rightarrow макрофагів підвищення \Rightarrow дію на гіпоталамічний центр терморегуляції \Rightarrow пірогенів збудливості холодочутливих і зниження збудливості термочутливих обмеження тепловіддачі за рахунок звуження периферичних судин \Rightarrow нейронів посилення теплопродукції за \Rightarrow підвищення температури

тіла.⇒рахунок м'язового термогенезу і збільшення обміну речовин.

3) Неприятливий, внаслідок відсутності лихоманки.

Задача 2. У хворої С., 27 років, з діагнозом тиреотоксикоз, незначний опік кисті діаметром 0,5 см викликав протягом доби значне підвищення температури тіла до 38,3°C. Розвиток лихоманки супроводжувалося сильним ознобом. Запальна реакція в місці опіку була яскраво вираженою.

- 1) Поясніть описаний феномен. Які основні механізми його обумовлюють?
- 2) Що таке озноб? Опишіть механізм ознобу спостережуваного у хворої і його значення в розвитку лихоманки.
- 3) Чому на місці опіку виникло гіперергічне запалення? Які основні механізми його обумовлюють?

Варіант відповіді:

- 1) Гормони щитовидної залози - тироксин і трийодтиронін в надлишкових концентраціях підсилюють термогенез за рахунок роз'єднання окисного фосфорилування і дихання, потенціюють функціональні та метаболічні ефекти катехоламінів, інтенсивно вивільнюваних у процесі розвитку гарячкової реакції, підвищують збудливість центрів терморегуляції до дії пірогенів.
- 2) Озноб - м'язове тремтіння і суб'єктивне відчуття холоду незважаючи на підвищення температури тіла. Зменшення припливу теплої крові до поверхні шкіри, обумовленого спазмом периферичних судин в першій стадії лихоманки, призводить до того, що температура шкіри знижується іноді на кілька градусів. Терморцептори шкіри збуджуються, виникає відчуття холоду і як наслідок цього центр терморегуляції посилає еферентні імпульси до рухових нейронів - виникає тремтіння. Одночасно з цим збільшується і так званий не скорочувальний термогенез, тобто утворення тепла в органах, таких як печінка, легені, мозок. У них активуються ферменти, збільшується споживання кисню і вироблення тепла. У результаті ознобу збільшується теплопродукція і підвищується

температура.

- 3) Виникнення гіперергічного запалення обумовлено надлишком тиреоїдних гормонів.

Задача 3. У хворої М., 52 років, яка страждає бронхіальною астмою, на тлі гормональної терапії глюкокортикоїдами виникла гарячкова реакція внаслідок розвитку постін'єкційного абсцесу правої сідниці. Однак температура тіла не перевищувала субфебрильних значень, що не відповідало поширеності і тяжкості запального процесу.

- 1) Чому, на вашу думку, виникла слабка гарячкова реакція у хворої? Обґрунтуйте відповідь.
- 2) Що таке субфебрильна температура? Опишіть інші види температурних реакцій.
- 3) Обґрунтуйте захисне значення лихоманки.

Варіант відповіді:

- 1) Глюкокортикоїди гальмують розвиток гарячкової реакції за рахунок придушення вироблення пірогенів лейкоцитами.
- 2) За ступенем підвищення температури в другій стадії лихоманки розрізняють такі її види: субфебрильна, що характеризується підвищенням температури до 38 °С; помірну (фебрильну) - з температурою 38-39°С; високу (піретичну) - 39-41°С і / або надмірну (гіперпіретичну) - температура тіла перевищує 41°С.
- 3) Захисна роль лихоманки полягає в тому, що тимчасовий високий рівень температури тіла стимулює обмінні процеси в клітинах, їх функціональна активність зростає. Посилюється кровопостачання внутрішніх органів, зокрема, печінки, що сприяє підвищенню її бар'єрної функції, синтезу в ній білків, вітамінів. Посилення потовиділення і підвищення діурезу при лихоманці сприяє більш активному виведенню токсичних продуктів. Підвищення температури перешкоджає розмноженню багатьох збудників. Багато мікробів при

високій температурі стають менш стійкими до лікарських препаратів. При лихоманці зростає активність імунної системи. Виділяються при лихоманці з макрофагів і моноцитів ІІ-1 не тільки сприяють підвищенню температури, впливаючи на центр терморегуляції, але також активують Т-лімфоцити, що виділяють численні хелперні лімфокіни. Під впливом лімфокінів зростає антитілогенез, активується фагоцитоз, збільшується утворення інтерферону, активуються ефекторні Т-лімфоцити. Штучне придушення лихоманки жарознижувальною терапією при інфекційних захворюваннях часто веде до обваження їх перебігу, так як при цьому знижується антибактеріальна функція макрофагів.

Задача № 4. Хворий Г., 47 років, доставлений в лікарню каретою швидкої допомоги у зв'язку з наростаючим протягом доби болем за грудиною і в надчеревній ділянці. Об'єктивно: шкірні покриви бліді, вологі, спостерігається акроціаноз, температура тіла - 38,0 °С; АД 100/65 мм.рт.ст.; пульс 100 у хвилину. Тони серця приглушені, межі збільшені, систолічний шум у верхівки. На ЕКГ ознаки інфаркту міокарду.

- 1) Які причини підвищення температури у даному випадку?
- 2) Опишіть можливу послідовність патогенетичних механізмів лихоманки у хворого.
- 3) Чи потрібно у даному випадку призначати жарознижувачі засоби? Обґрунтуйте своє рішення.

Варіант відповіді:

- 1) Першопричиною гарячкової реакції при інфаркті міокарда є розвиток асептичного запалення внаслідок загибелі міокардіоцитів в зоні ішемії.
- 2) Активація нейтрофілів, ⇒ продукти розпаду клітин ⇒ Асептичне запалення синтез і вихід у кровоток з ⇒ моноцитів, тканинних макрофагів дію на гіпоталамічний центр ⇒ активованих клітин ендогенних пірогенів підвищення збудливості холодочутливих і

зниження⇒терморегуляції обмеження тепловіддачі за рахунок⇒збудливості термочутливих нейронів звуження периферичних судин підвищення температури тіла⇒ посилення теплопродукції за рахунок м'язового термогенезу і збільшення обміну речовин.

- 3) Так, так як при лихоманці підвищене навантаження падає на серцево-судинну систему, яка при інфаркті не зможе витримати додаткового навантаження.

Задача № 5. Вранці у хворого В., 32 років, з'явився сильний головний біль, слабкість, болі в м'язах спини, кінцівок, закладеність носа, озноб. Температура тіла швидко піднялася до 39,2°C. Викликаний лікар поставив діагноз - грип.

- 1) Які пускові механізми розвитку лихоманки в даному випадку?
- 2) Опишіть послідовність патогенезу підйому температури у хворого.
- 3) Яке захисне значення має лихоманка виникла у пацієнта?

Варіант відповіді:

- 1) В умовах інфекційного запалення, викликаного вірусом грипу, створюються умови для утворення ендогенних пірогенів, дія яких і є безпосередньою причиною розвитку гарячкової реакції в даному випадку.
- 2) активація⇒Вірус грипу - екзогенний піроген і продукти розпаду клітин ⇒ синтез і вихід в кровотік нейтрофілів, моноцитів, тканинних макрофагів ⇒ дія на гіпоталамічний центр активованих клітин ендогенних пірогенів ⇒ підвищення збудливості холодочутливих рецепторів ⇒ обмеження тепловіддачі за рахунок збудливості термочутливих нейронів ⇒ посилення теплопродукції за рахунок звуження периферичних судин ⇒ підвищення м'язового термогенезу і збільшення обміну речовин і температури тіла.

3) Позитивна роль лихоманки полягає в тому, що тимчасовий високий рівень температури тіла стимулює обмінні процеси в клітинах, їх функціональна активність зростає. Посилюється кровопостачання внутрішніх органів, зокрема, печінки, що сприяє підвищенню її бар'єрної функції, синтезу в ній білків, вітамінів. Посилення потовиділення і підвищення діурезу при лихоманці сприяє більш активному виведенню токсичних продуктів. Підвищення температури перешкоджає розмноженню багатьох збудників. Багато мікробів при високій температурі стають менш стійкими до лікарських препаратів. При лихоманці зростає активність імунної системи. Виділяються з макрофагів і моноцитів ІЛ-1, який не тільки сприяє підвищенню температури, впливаючи на центр терморегуляції, але також активує Т-лімфоцити, що виділяють численні хелперні лімфокіни. Під впливом лимфокинов зростає антитілогенез, активується фагоцитоз, збільшується утворення інтерферону, активуються ефекторні Т-лімфоцити. Штучне пригнічення лихоманки жарознижувальною терапією при інфекційних захворюваннях часто веде до обтяження їх перебігу, так як при цьому знижується антибактеріальна функція макрофагів.

12. Література:

18) Основна література:

- a) Курс лекцій по патофізіології. / Под ред. П.Ф. Литвицького, М.: Медицина. - 1995г.
- b) Патологическая физиология. / Под редакцией А. Д. Адо, М. А. Адо, В. И. Пыцкого, Г. В. Порядина, Ю. А. Владимирова.- М.:Триада-Х. – 2001.
- c) Патологическая физиология. / Под редакцией А. Д. Адо, В. В. Новицкого – 1994. Патофизиология: учебник. В 2-х томах. Том 1 (4-е изд., перераб. и доп.) Под ред. В.В. Новицкого, Е.Д.

Гольдберга, О.И. Уразовой. – 2009.

d) Лекция, методические разработки.

19) Додаткова література:

a) Патологическая физиология. Под ред. Н.Н. Зайко, Ю.В. Быця. К., 1996. - С.328-343.

b) А.В. Атаман - Патологическая физиология в вопросах и ответах, 2000. - С.148-158.

c) А.В. Атаман - Патологическая физиология. В. «Нова книга» 2008г. - С.137-145.

d) Патологическая физиология. Учебник для медицинских вузов / Под ред. А.Д. Адо и др. – М.: Триада-Х, 2002. – С.206-214.

e) Патологическая физиология сельскохозяйственных животных. Учебник под редакцией С.И. Лютинского М., Колос, 2001., 2001 - 495 с.

20) Интернет-ресурси