


ЛЕКЦІЯ № 6

з курсу «Патологічна фізіологія»

на тему «ГАРЯЧКА»

**Викладач курсу: доцент кафедри
фізіології, імунології і біохімії
з курсом цивільного захисту
та медицини
Григорова Наталя Володимирівна**

ПЛАН

1. Уявлення про гарячку.
 2. Етіологія гарячки.
 3. Механізм дії вторинних пірогенів.
 4. Стадії гарячки.
 5. Зміни в органах і системах при гарячці.
 6. Біологічне значення гарячки.
 7. Поняття піротерапії.
- 

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Атаман О. В. Патолофізіологія : підручник : в 2-х т. 2-ге вид. Вінниця : Нова книга, 2018. Т. 1 : Загальна патологія. 584 с.
2. Атаман О. В. Патологічна фізіологія в запитаннях і відповідях : навчальний посібник. 5-те вид. Вінниця : Нова книга, 2017. 512 с.
3. Вибрані питання патологічної фізіології. Ч. 2. Типові патологічні процеси. Під ред. М. С. Регеда. Львів: Сполом, 2008. 277 с.
4. Гіпоксія / [М. С. Регеда, Л. А. Любінець, М. М. Бідюк та ін.]. Львів: Сполом, 2006. 54 с.
5. Кумар Віней, Аббас Абул К., Астер Джон К. Основи патології за Роббінсом. Т. 1. 10-е вид. Київ : Медицина, 2019. 420 с.
6. Основи патології за Роббінсом і Кумаром : підручник / Віней Кумар та ін. 11-е вид. Київ : Медицина, 2023. 856 с.
7. Патолофізіологія : підручник / Ю. В. Биць, Г. М. Бутенко [та ін.]; за ред.: М. Н. Зайка, Ю. В. Биця, М. В. Кришталя. 6-е вид., перероб. і допов. Київ : Медицина, 2017. 737 с.
8. Pathophysiology = Патолофізіологія : підручник. За ред. М. В. Кришталя, В. А. Міхньова. Київ : Медицина, 2017. 656 с.
9. Pathophysiology = Патолофізіологія : підручник / Сімеонова Н. К.; за ред. В. А. Міхньова. Київ : Медицина, 2017. 544 с.

1. Уявлення про гарячку

Гарячка, або **лихоманка**, (*febris*) – типовий патологічний процес, що є загальною реакцією теплокровних тварин і людини на вплив шкідливого, частіше інфекційного агента, реакцією, що розвинулася в процесі еволюції і представляє собою розлад теплової регуляції з підвищенням температури тіла незалежно від коливань температури зовнішнього середовища.

Вивченням сутності гарячки займалися **С.П. Боткін, І.І. Мечников, І.П. Павлов, М.Ф. Гамалея, С.І. Лютинський.**

Здатністю до гарячки наділені людина та лише тварини тих видів, у яких існує відповідна система терморегуляції.

Будь-яке пошкодження, незалежно від його природи, викликає комплекс захисно-приспосувальних реакцій, до складу яких входить гарячка.

Не кожне підвищення температури тіла слід відносити до істинної гарячки. Температура може підвищитися при м'язовій роботі (на 1-2°), під час менструацій (на десяті частки градуса) або в умовах перегрівання (до теплового удару).

2. Етіологія гарячки

Гарячкова реакція склалася в процесі еволюції як відповідна пристосувальна реакція на крупномолекулярні подразники.

До крупномолекулярних подразників відносяться перш за все інфекційні збудники, продукти їх життєдіяльності та загибелі, а також продукти розпаду тканин організму. Безпосередньою причиною виникнення гарячки є **пірогенні** (грец. *pyros* – вогонь, *pyretos* – жар) **речовини**. Вони містяться в бактеріях або вивільнюються з пошкоджених клітин і тканин організму в результаті впливу на тканини біологічних, механічних, фізичних, хімічних та інших факторів середовища. Ці фактори, що викликають гарячкову реакцію, називаються **пірогенними речовинами (пірогенами)**. Вони можуть потрапляти в організм ззовні (**екзогенні**) або утворюватися всередині нього (**ендогенні**).

Екзогенні пірогени можуть бути як бактеріальної, так і небактеріальної природи. **Екзогенними пірогенами** називають пірогенні речовини, що виділяються бактеріями в процесі життєдіяльності або загибелі. Пірогенною активністю володіють майже всі патогенні і непатогенні бактерії, а також віруси.

Джерелом **ендогенних пірогенів** можуть стати пошкоджені клітини і тканини, ексудат, змінені білки крові, нейтрофільні лейкоцити. Джерелом ендогенних пірогенів можуть служити лімфоцити і клітини селезінки, наприклад, при алергічних реакціях уповільненого типу.

За механізмом дії пірогени поділяються на первинні та вторинні. **Первинні пірогени** проникають в організм разом з мікроорганізмами і є ні чим іншим, як токсинами мікробів. Вони ще не викликають гарячку, але спонукають макрофаги і нейтрофіли до синтезу **вторинних пірогенів**, які в свою чергу діють на механізми терморегуляції і призводять до гарячки.

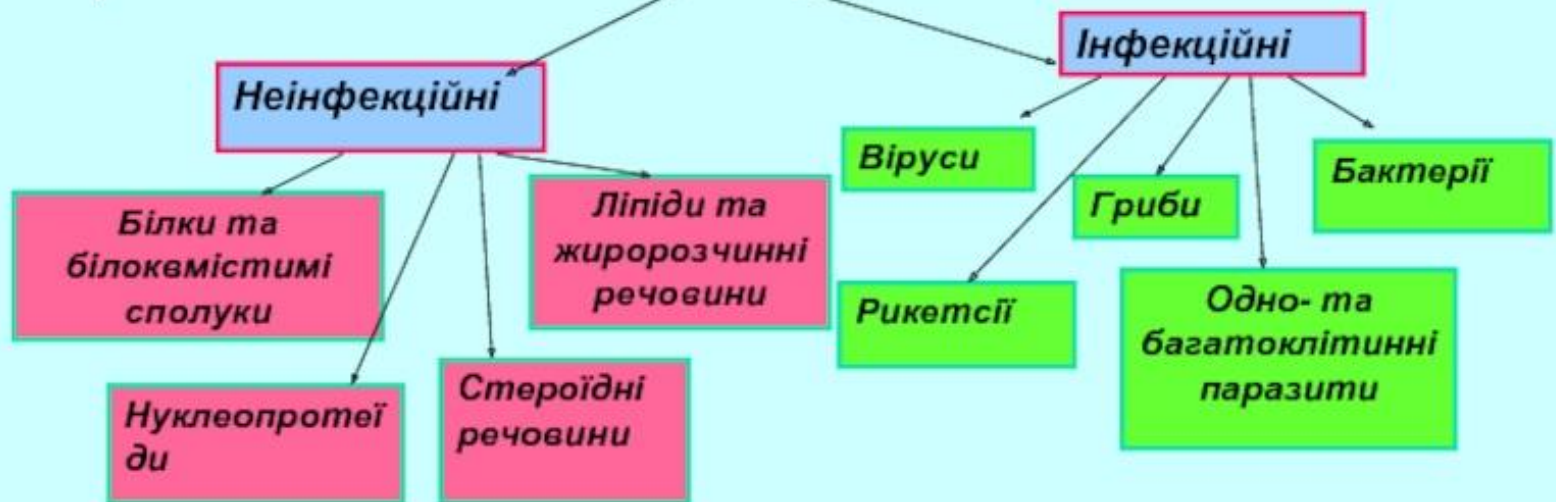
Місцем утворення вторинних пірогенів є лейкоцити, тому вони і були названі **лейкоцитарним пірогенами**. Таким чином, первинні пірогени – етіологічні фактори, а вторинні – патогенетичні.

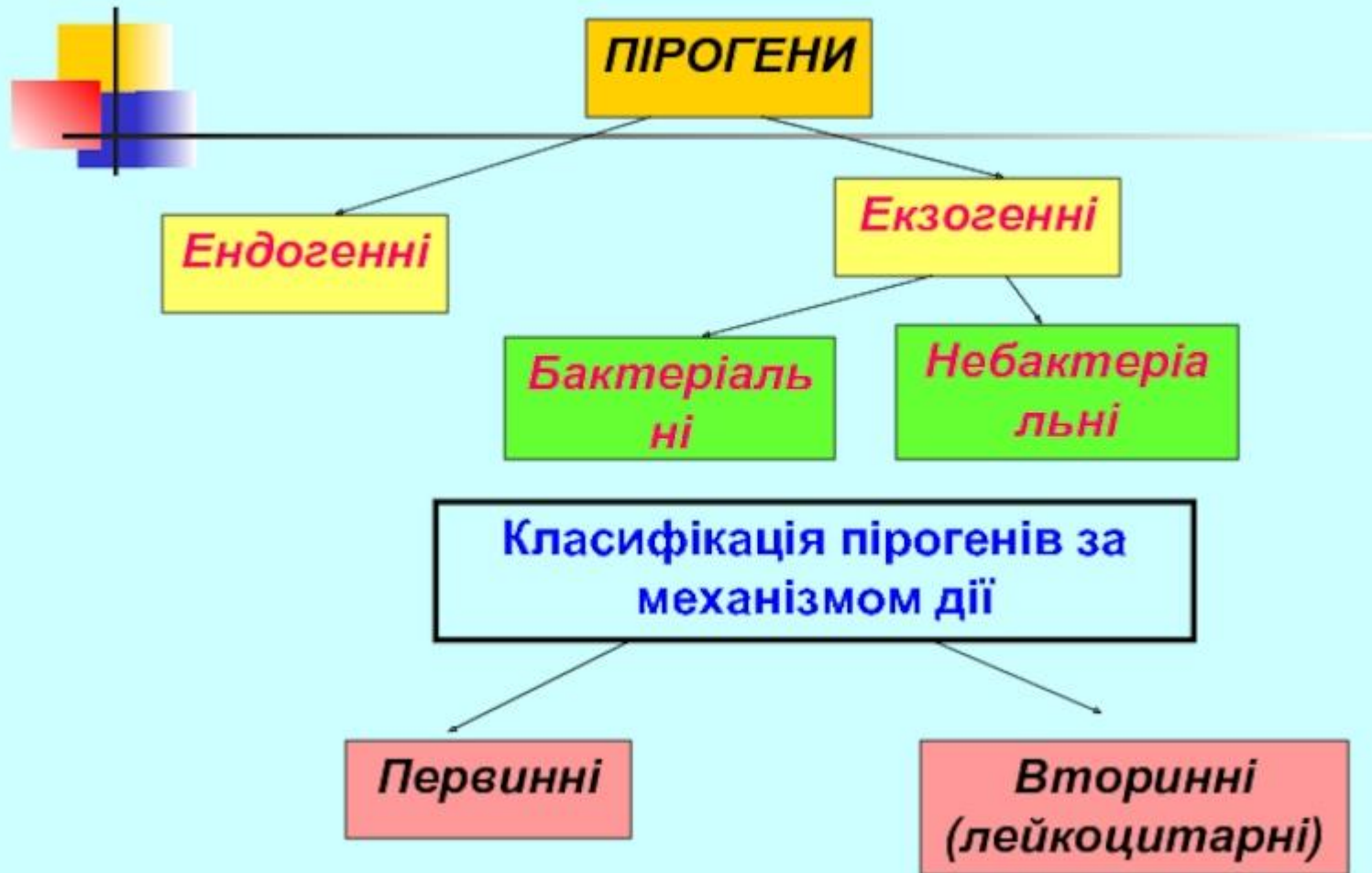
Механізм гарячки, що викликається мікроорганізмами, які виділяють екзотоксини (дифтерія, правець), ще не вивчений. Гарячку здатні викликати віруси. Вважається, що вони індукують вироблення ендогенних пірогенів. Можливо, такий же механізм гарячки при введенні небактеріальних пірогенів (кров, білкові речовини).

До **неінфекційних гарячок** відносять гарячкові реакції, що виникають при асептичному запаленні, обумовленому механічним, хімічним або фізичним локальним пошкодженням тканин, а також при некрозі тканин на ґрунті порушення кровообігу (наприклад, при інфаркті міокарда).



ПІРОГЕНИ




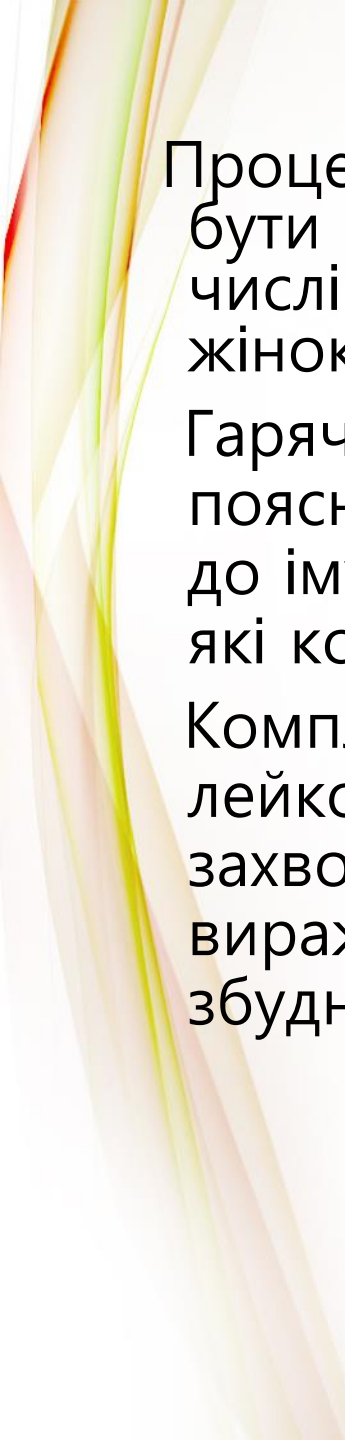


Розвиток гарячки в цих випадках визначається еміграцією в осередок запалення лейкоцитів, що активізуються при цьому і почали продукувати лейкоцитарний піроген.

Встановлено, що в синтезі лейкоцитарних пірогенів беруть участь нейтрофіли, а також макрофагоцити як рухомі, так і фіксовані в тканинах (легеневі макрофагоцити, мононуклеари селезінки і лімфатичних вузлів, макрофагоцити перітоніального ексудату). У лімфоцитах пірогени не утворюються.

Синтез лейкоцитарних пірогенів закодований у геномі лейкоцитів і починається з того моменту, коли первинні пірогени потрапляють у макро- і мікрофагоцити та починають активізувати в них метаболічні процеси, в тому числі й синтез пірогенів, а також виділення їх у внутрішнє середовище.





Процес утворення лейкоцитарних пірогенів може бути індукований також іншими речовинами, в тому числі гормонами (підвищення температури тіла у жінок в період нормального менструального циклу).

Гарячка при алергічному (стерильному) запаленні пояснюється тим, що коли лейкоцити залучаються до імунної відповіді, то відбувається дерепресія генів, які кодують продукцію пірогенних речовин.

Комплекси антиген-антитіло стимулюють вироблення лейкоцитарних пірогенів. При інфекційних захворюваннях сенсibiliзація призводить до більш вираженої гарячки при повторному контакті зі збудником.

3. Механізм дії вторинних пірогенів

Механізм дії вторинних пірогенів полягає в наступному. Ці речовини, синтезовані в лейкоцитах, проникають у головний мозок і там діють безпосередньо на нейрони передньої гіпоталамічної ділянки – центру терморегуляції. Передня ділянка гіпоталамуса має високу чутливість до локальних змін температури в ній. Дослідним шляхом доведено, що вже через 7-10 хв після введення в кров бактеріального пірогену різко знижується поріг чутливості центру до холодового подразнення та підвищується до теплого.

Існує точка зору, що ці зміни порогів чутливості переднього гіпоталамуса під впливом пірогенів і визначають зміщення вгору встановленого рівня регулювання температурного гомеостазу при гарячці. Доведено, що під час гарячки в спинномозковій рідині збільшується кількість простагландину E, який, ймовірно, бере участь перебудові центру терморегуляції.

Механізм терморегуляції



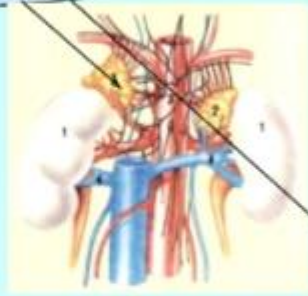
Гіпоталамус



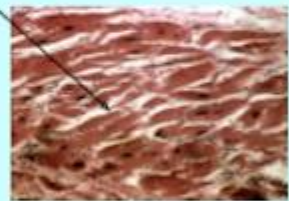
Рецептори шкіри



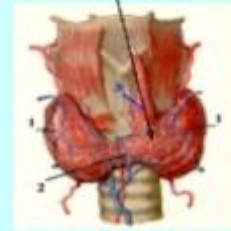
Гіпофіз



Надирники



М'язи, органи



Щитоподібна залоза

Центр терморегуляції у гіпоталамусі

Циркадний ритм

Обробка інформації від центральних та периферичних терморецепторів та забезпечення балансу двох основних процесів

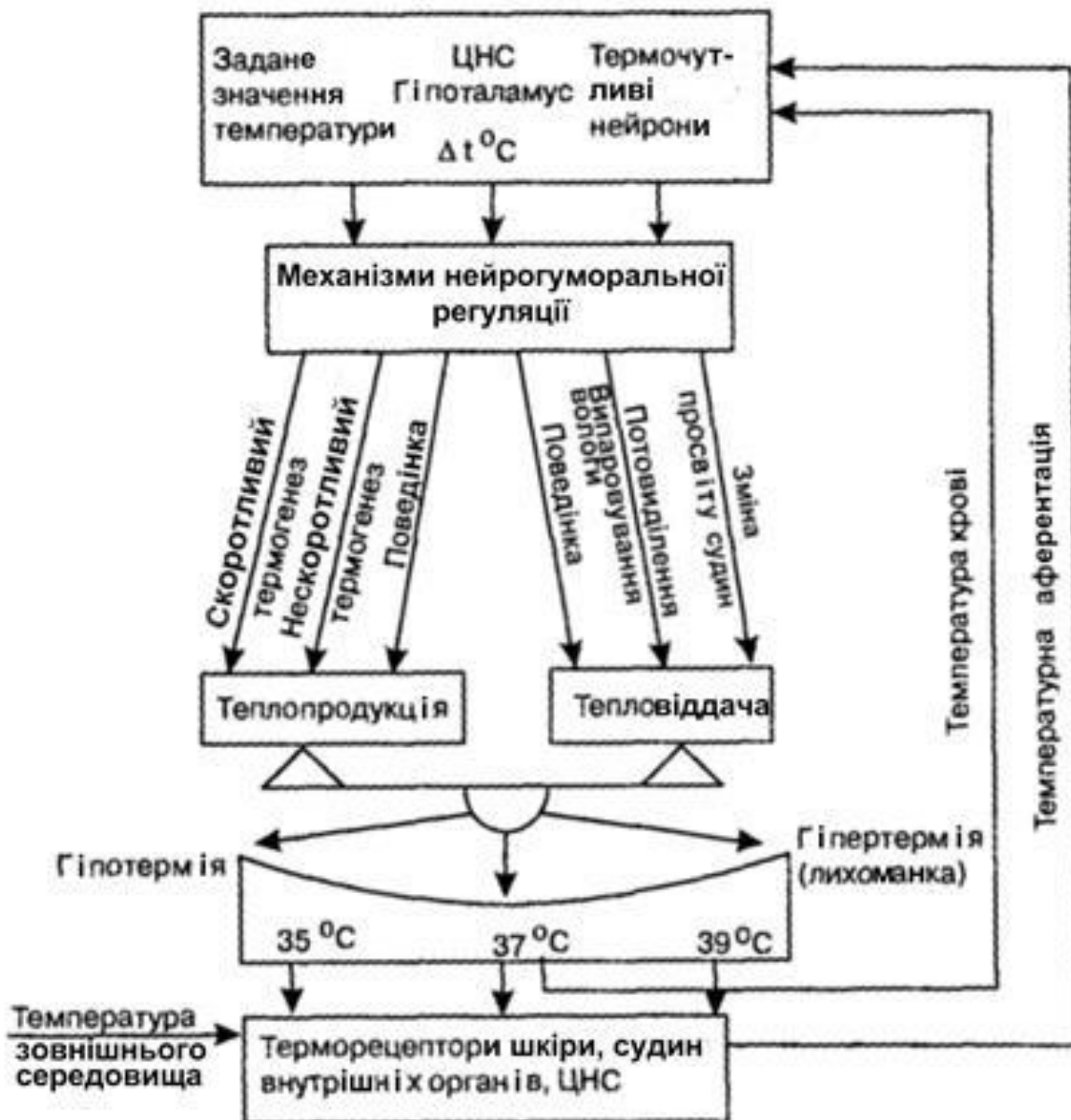
Теплопродукція -


інтенсивність метаболізму: в умовах основного обміну, скоротливий термогенез, нескоротливий термогенез

Тепловіддача -

радіація, кондукція, конвекція, випаровування води (потовиділення, перспірація)

Сталість температури тіла
(гомейотермія)



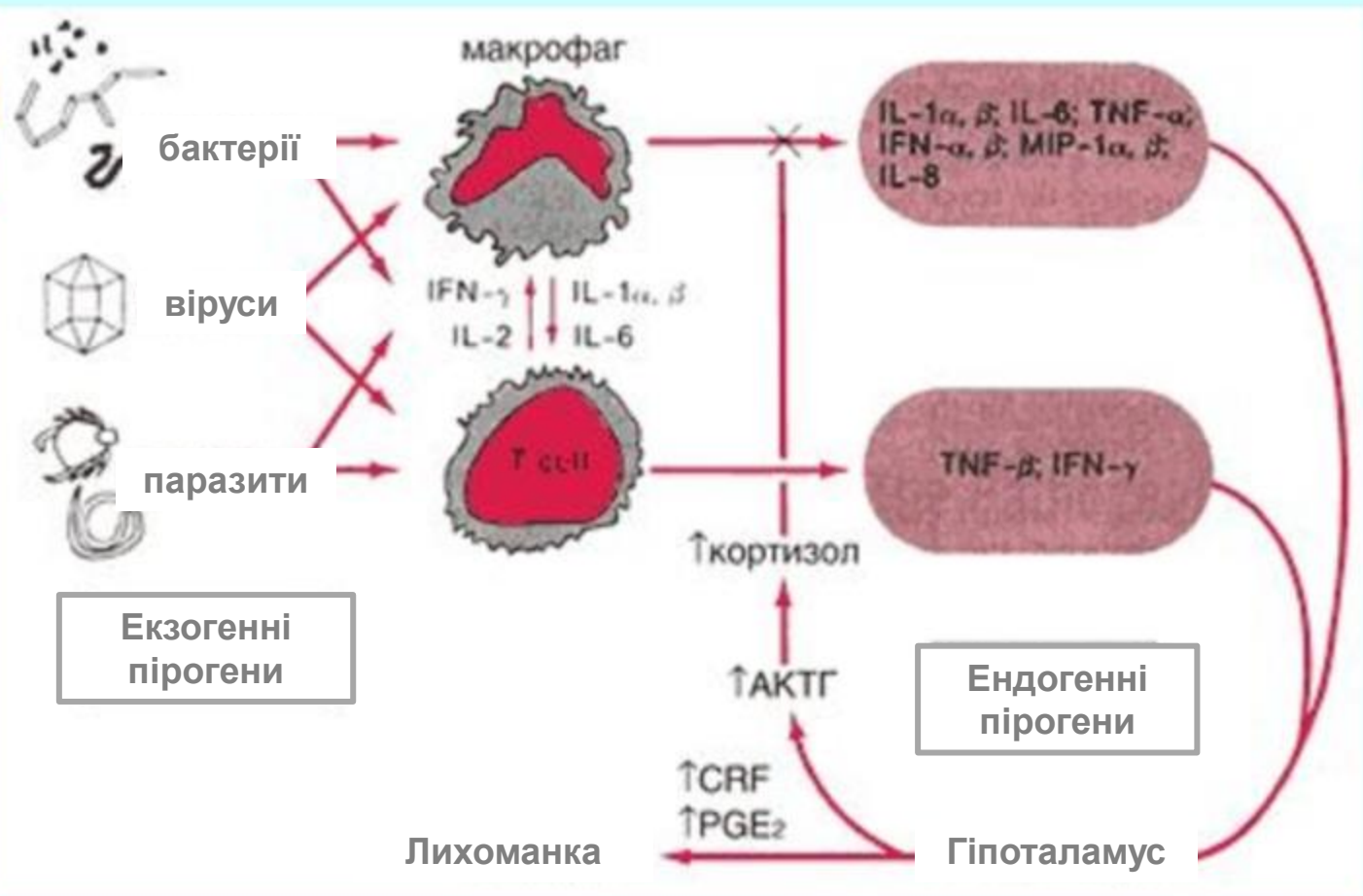


На відміну від первинних (бактеріальних і небактеріальних) пірогенів, вторинні – суворо специфічні. Вони є справжніми **медіаторами гарячки**. Специфічність їх дії полягає в тому, що при контакті з нейронами центру терморегуляції вони переміщують його «настановну крапку» на більш високий рівень, і вона залишається там до тих пір, поки в організмі триває синтез лейкоцитарного пірогену.

Роль центру терморегуляції полягає в тому, щоб зберігати температурний гомеостаз, врівноважуючи процеси теплопродукції і тепловіддачі. Центр допускає коливання температури (добової) тільки у вузьких межах від «настановної крапки».

Ця **«настановна крапка»** може бути змінена в двох випадках: коли цей механізм повністю або частково виводиться з ладу при надзвичайному впливі (гіпотермія, перегрівання, гіпоксія), або при дії пірогенів, коли «настановна крапка» переміщується на більш високий рівень.

Крім пірогенів, у формуванні гарячки певну роль відіграють і інші речовини, насамперед гормони. Самі гормони гарячку не викликають, але впливають на центр терморегуляції, підвищуючи або знижуючи його чутливість до пірогенів. Наприклад, при тиреотоксикозі (гіперфункції щитоподібної залози) інфекційні захворювання протікають з більш високою температурою. У осіб зі зниженою функцією щитоподібної залози супутні інфекційні захворювання супроводжуються менш вираженою гарячкою. Глюкокортикоїди (кортизол) гальмують розвиток гарячки, мабуть, внаслідок того, що вони пригнічують метаболічні процеси в лейкоцитах, в тому числі утворення в них пірогенів.



4. Стадії гарячки

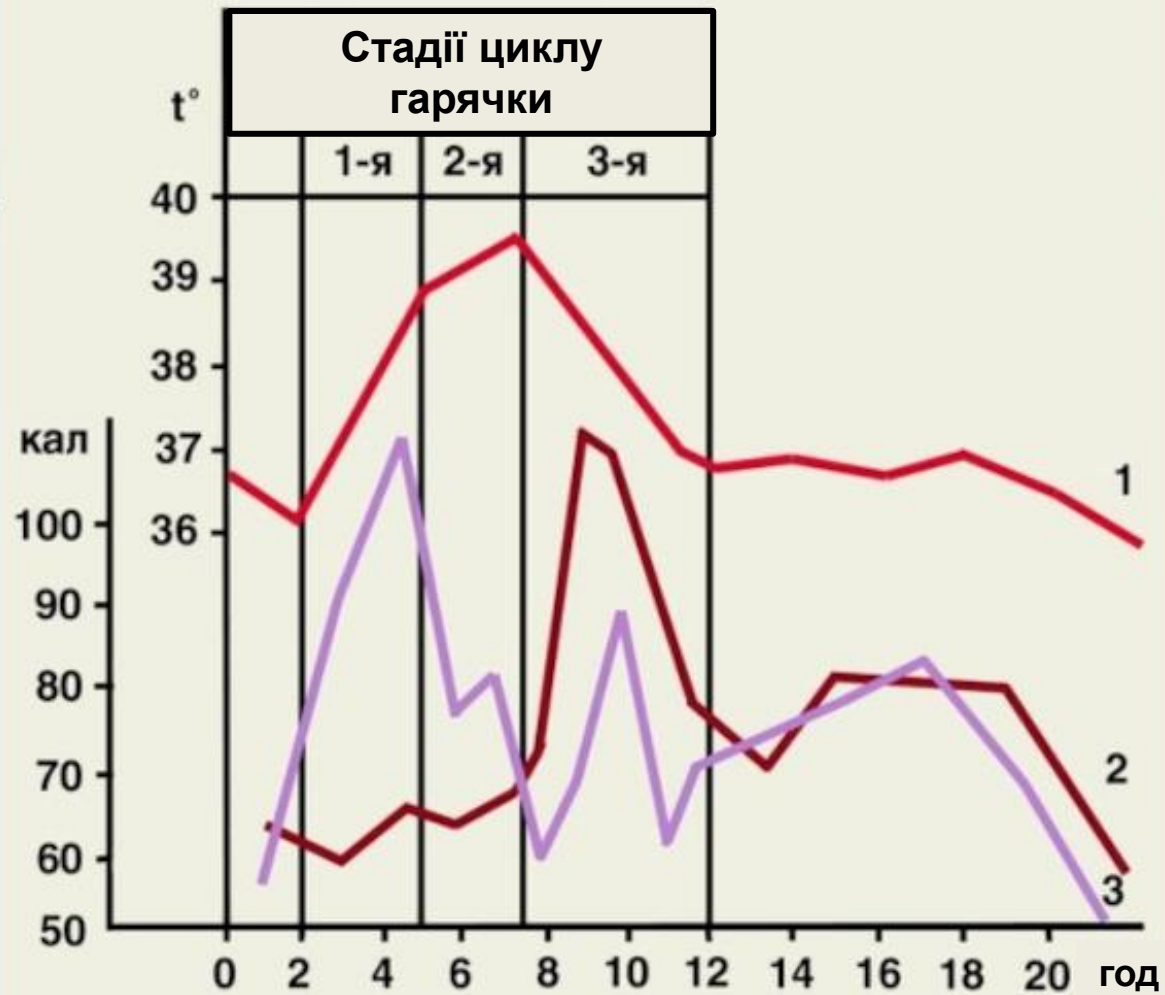
Гарячка протікає в три основні стадії: підвищення температури, стояння високої температури і зниження температури тіла.

Стадія підвищення температури (*stadium inkrementi*)

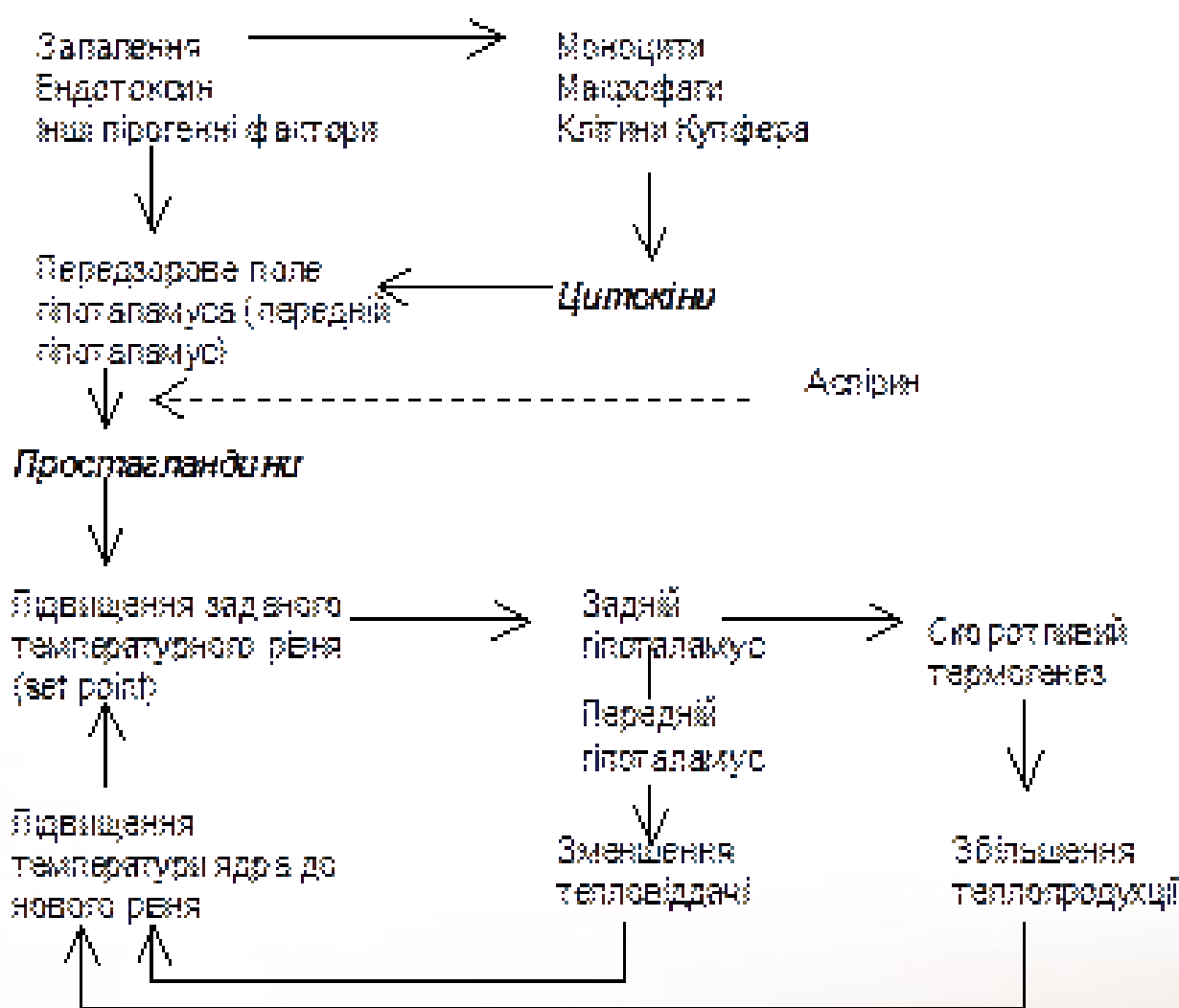
характеризується активізацією процесів, спрямованих на підвищення температури тіла. Активізуються процеси теплопродукції: підвищується катаболізм (активізація процесів окислювального фосфорилування), збільшується виділення теплоти внаслідок тремтіння.

Одночасно з цим знижується тепловіддача в результаті:

- звуження периферичних судин,
- здиблення волосяного покриву,
- зменшення потовиділення.



Медіатором цих процесів є насамперед норадреналін. Певну роль відіграють і гормональні чинники (тироксин, естрогени), які посилюють вплив пірогенів. Причому це підвищення відбувається перш за все за рахунок зменшення тепловіддачі, оскільки термогенез за цих умов навіть дещо знижується. У дорослих людей і тварин він впродовж гарячки становить лише 50-60% від нормального стану. Всі ці реакції (так звані **нескоротливий** та **скоротливий термогенез**, зниження тепловіддачі) невдовзі призводять до підвищення температури тіла. Збільшення теплопродукції, яке досягається за рахунок активізації обміну в м'язах на тлі підвищеного тону м'язів і м'язового тремтіння. М'язове тремтіння пов'язане зі спазмом периферичних судин. Через зменшення припливу крові температура шкіри знижується на кілька градусів. Подразнюються терморцептори, виникає відчуття холоду – озноб.



У відповідь на це центр терморегуляції посилає еферентні імпульси до рухових нейронів – виникає тремтіння. Одночасно з цим збільшується утворення тепла в таких органах, як печінка, легені, мозок. Це є результатом трофічної дії нервів на тканину, коли активізуються ферменти, збільшується споживання кисню і вироблення тепла.

Стадія стояння високої температури (*st. fastigii*)

починається з того моменту, коли припиняється підвищення температури тіла і цей показник утримується на певному рівні і з певними коливаннями. Залежно від виду пірогену та інтенсивності його виділення, а також від наявності речовин, що обмежують процеси окиснення й фосфорилювання, рівень температури тіла та її коливання можуть бути різними.

Залежно від ступеня підвищення температури тіла гарячка буває:

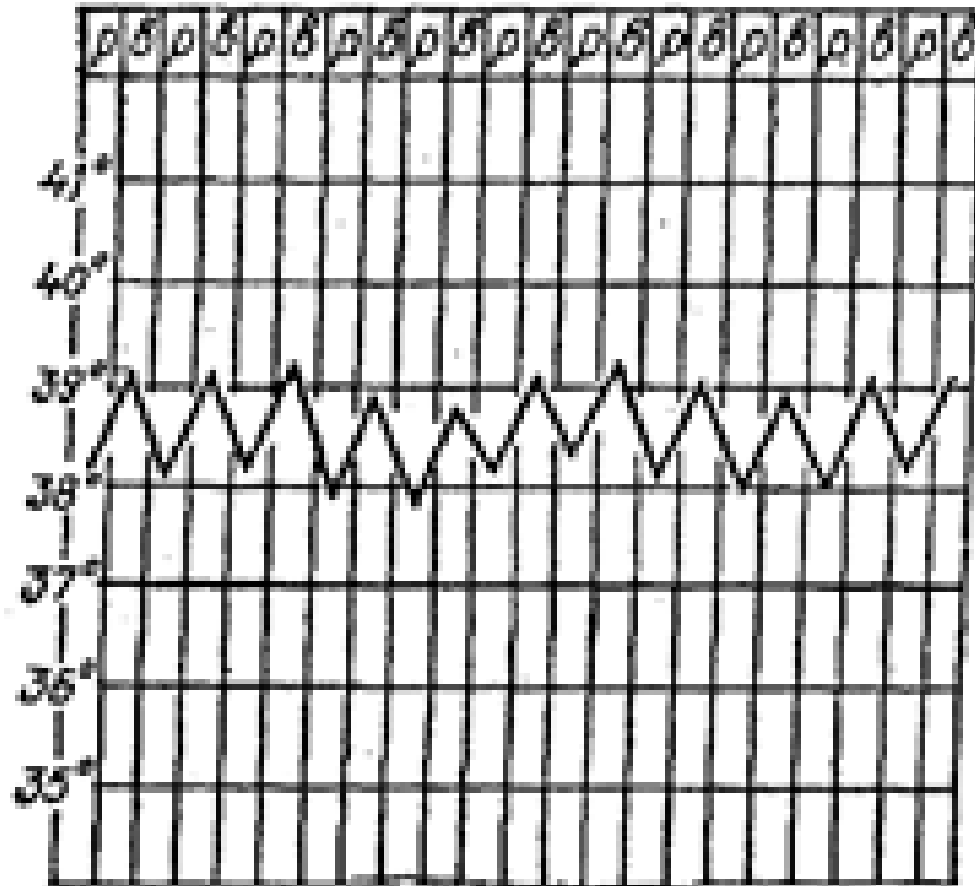
- **субфебрильною** (температура тіла підвищується на 1-1,5 °С),
- **помірною** (на 1,5-2,5 °С),
- **високою** (на 2,5-4,5 °С)
- **гіперпіретичною** (більш як на 4,5 °С).

Випадки підвищення температури до 43 °С і навіть до 45 °С з подальшим одужанням відносять до розряду дуже рідкісних (казуїстичних).

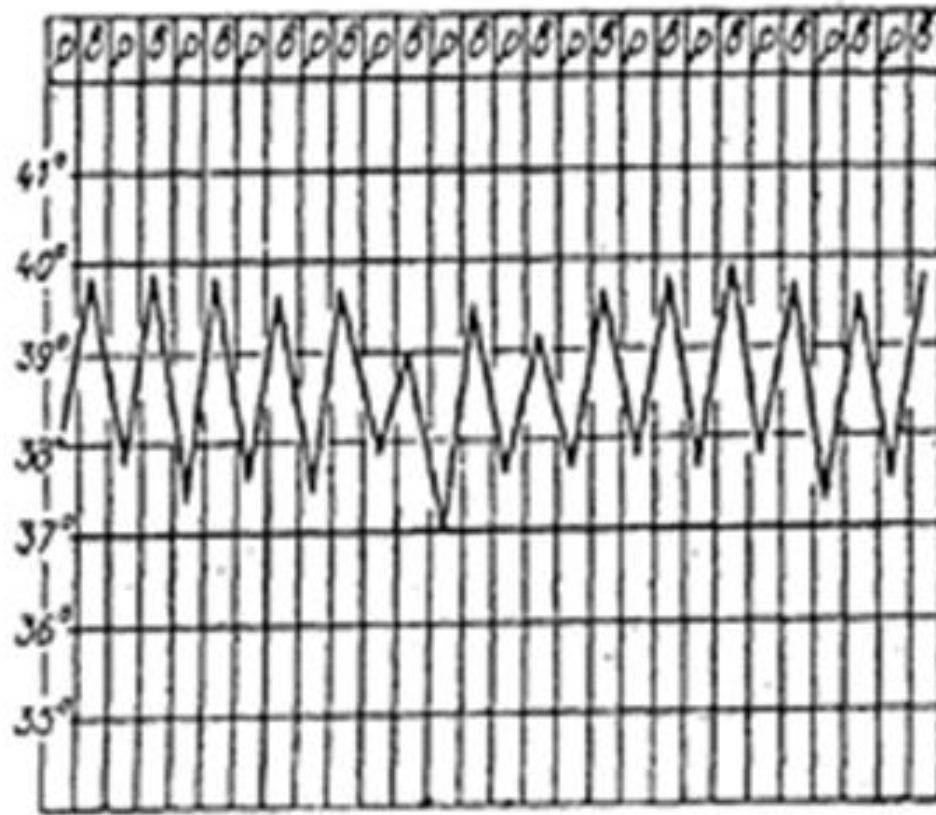
Залежно від динаміки вироблення пірогенів протягом хвороби при різних інфекційних та неінфекційних захворюваннях температурні криві можуть мати різний вигляд, від чого походять і назви гарячок.

На характер температурної кривої можуть впливати особливості збудника, циклічність його розвитку в крові, організм хворого, здатність його імунної системи відповідати на чужорідні антигенні стимули.

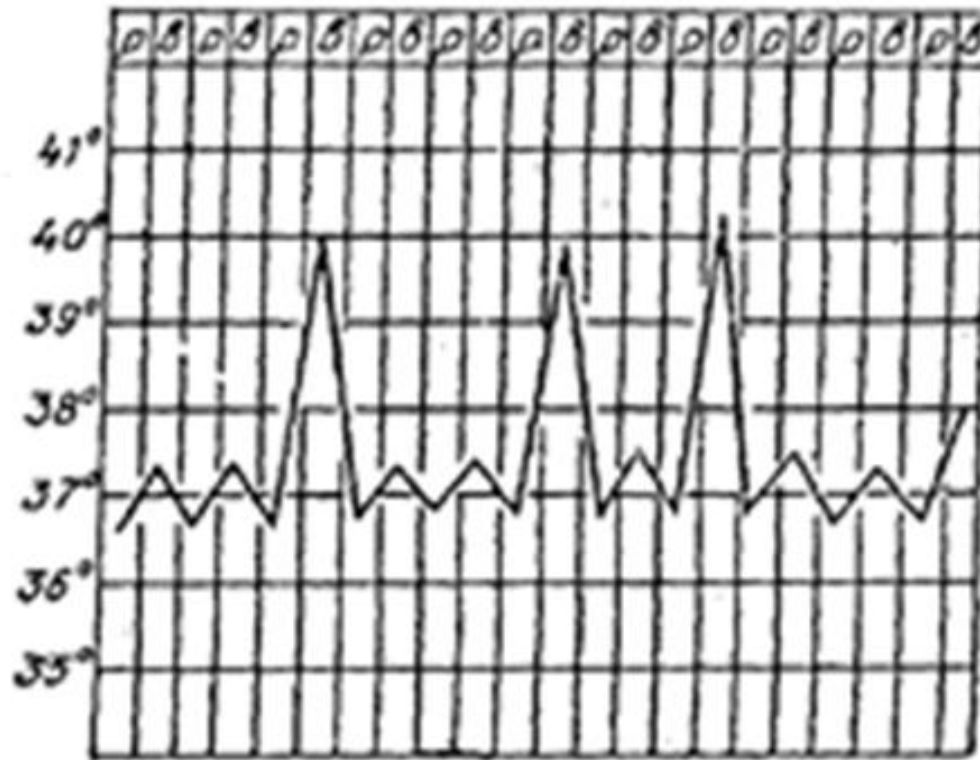
1. При **постійній гарячці** добові коливання температури не перевищують 1 °С. Характерна для крупозної пневмонії.



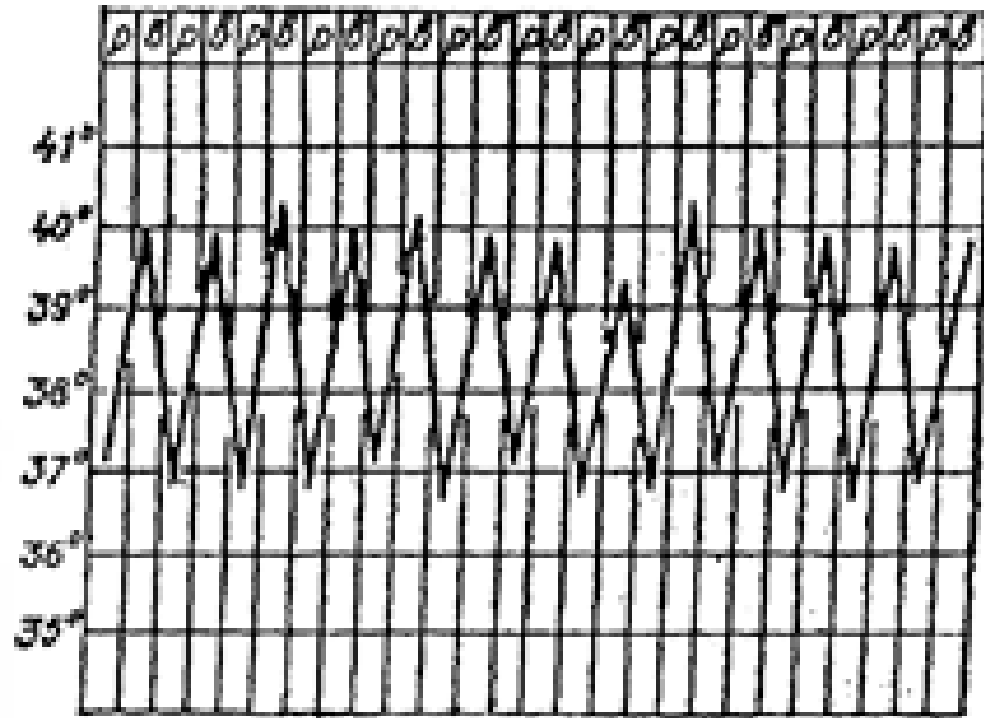
2. **Послаблююча**, або **ремітуюча, гарячка** характеризується добовими коливаннями температури тіла близько 5-6 °С. Такий вид гарячки буває при септичному стані.



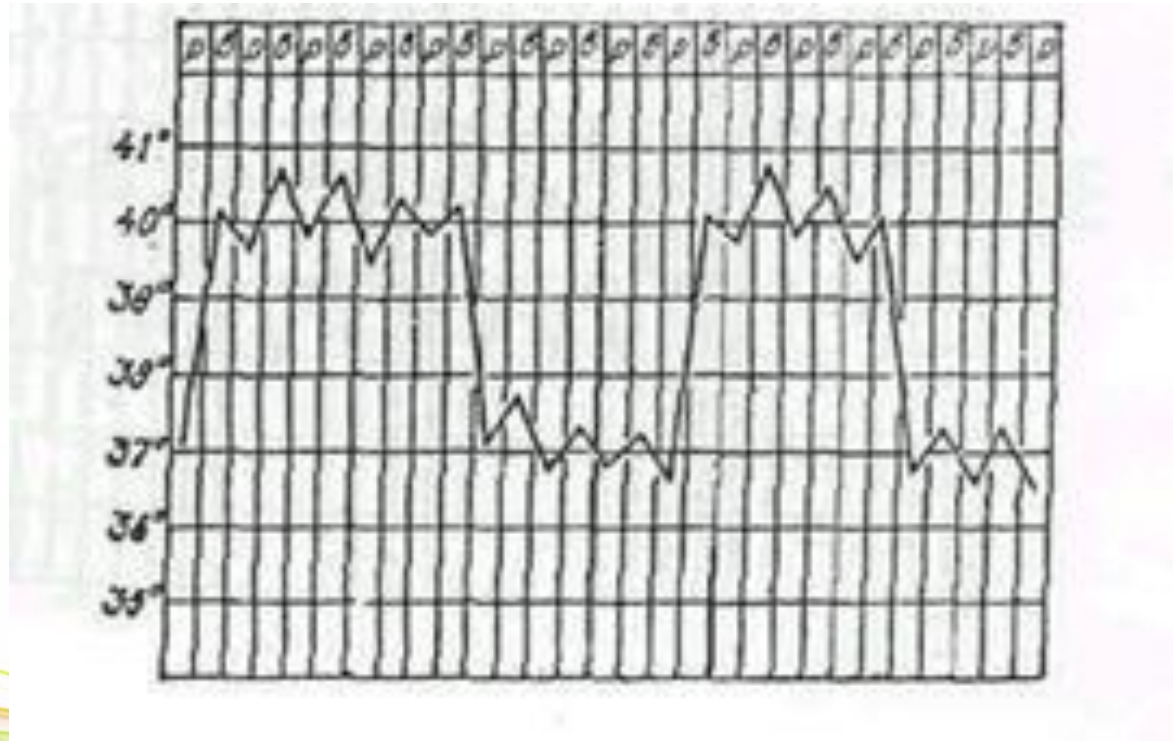
3. **Переміжна**, або **інтермітуюча, гарячка** характеризується тим, що висока температура тіла змінюється на нормальну температуру протягом двох днів, а через два-три дні знову підвищується. Протягом тривалого часу така зміна повторюється. Такий тип гарячки спостерігається під час малярії.



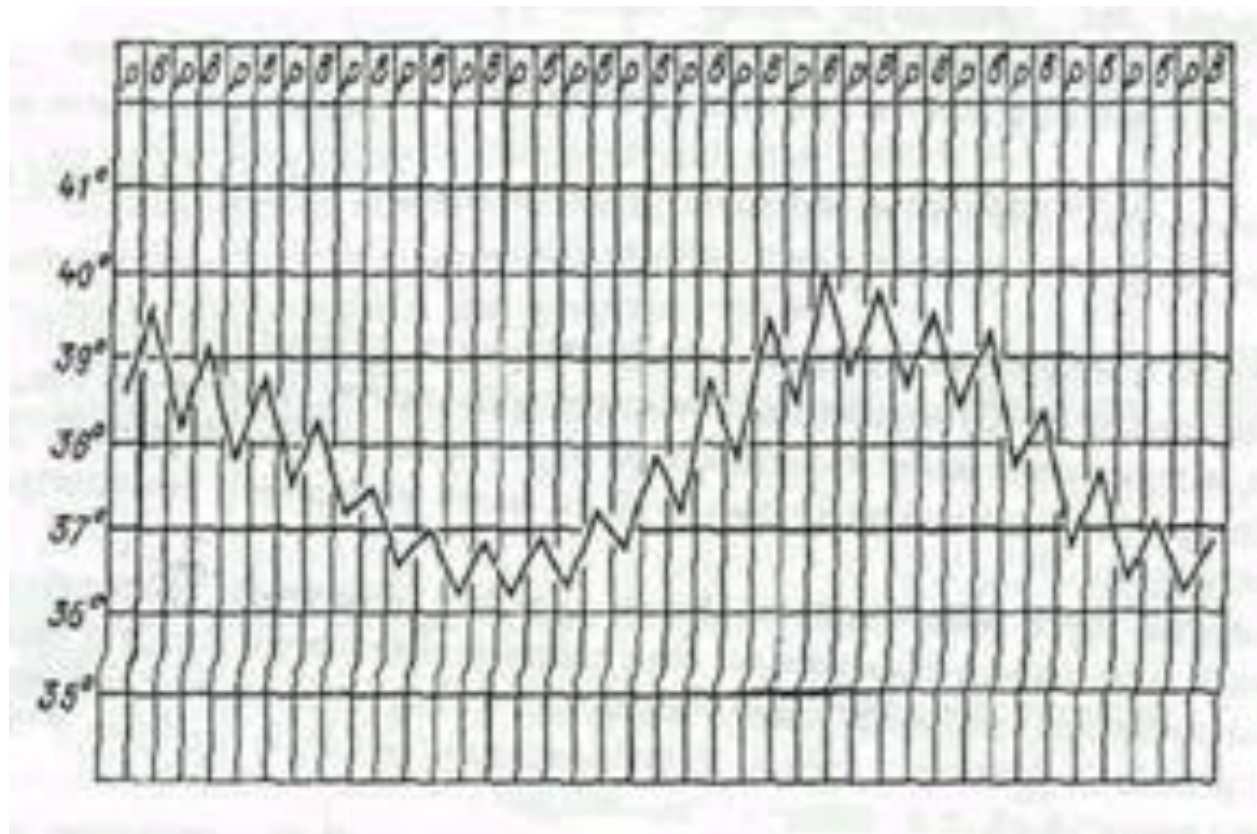
4. **Виснажлива**, або **гектична**, гарячка характеризується високим підвищенням температури з подальшим зниженням її до норми або навіть нижче. Добові коливання температури при цьому становлять 3-5 °С. Спостерігається такий тип гарячки при сепсисі та гнійних процесах.



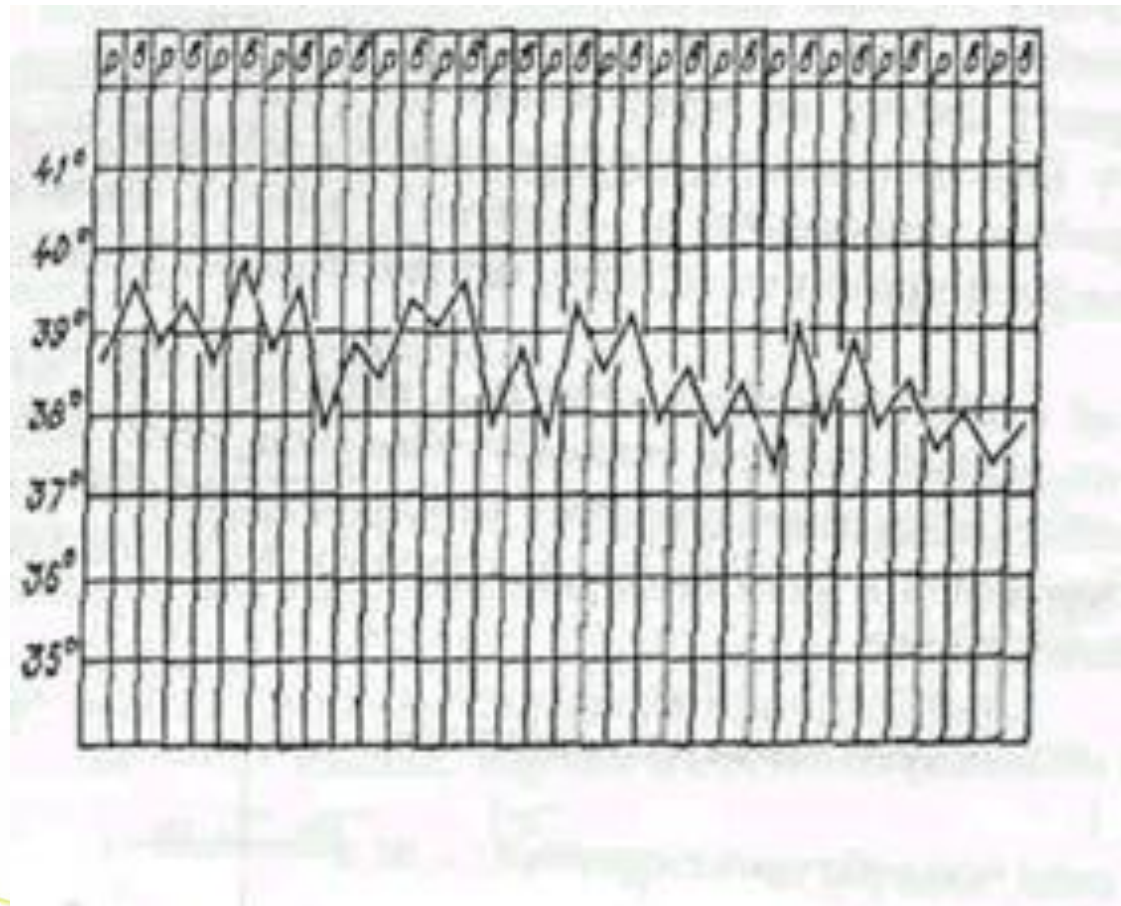
6. **Зворотна**, або **рекурентна, гарячка** має особливість, яка полягає у тому, що висока температура тіла зберігається протягом одного-півтора тижнів, а потім знижується до нормальної і через такий самий період знову підвищується. Часто вона супроводжує септичні процеси, пов'язані з виникненням нових запальних осередків.



7. **Хвилеподібна**, або **ундулююча, гарячка** характеризується поступове підвищення температури тіла протягом певного періоду з наступним її падінням та більш-менш тривалим безгарячковим періодом. Спостерігається при лімфогранулематозі, бруцельозі.



8. **Атипова**, або **нерегулярна, гарячка** відзначається різними добовими коливаннями температури тіла без будь-яких закономірностей.



Стадія зниження температури (*st. decrementi*) – завершальний етап гарячкового процесу. Внаслідок припинення дії пірогенів система терморегуляції перебудовується на приведення температурного гомеостазу до нормального.

Тепло, що накопичилося в організмі, виводиться за рахунок розширення периферичних кровоносних судин, частого дихання і рясного потіння.

Залежно від характеру пірогенів та функціонального стану центру терморегуляції динаміка зниження може бути різною – від зниження її до нормальної протягом кількох діб (**лізис**) до зниження протягом кількох годин (**кризиса**). Швидке повернення температури тіла до норми може мати небезпечні наслідки для організму, оскільки це іноді призводить до загрозливого для життя організму стану – **колапсу**. Колаптоїдний стан обумовлений критичним зниження температури з різким розширенням мережі кровоносних судин.

5. Зміни в органах і системах при гарячці

Центральна нервова система. Захворювання, що супроводжуються гарячкою, можуть протікати з явищами пригнічення вищої нервової діяльності, відзначаються головний біль, розбитість, апатія, сонливість. При деяких гострих інфекційних захворюваннях переважає стан збудження. Між розладами вищої нервової діяльності та ступенем підйому температури при гарячці не вдається виявити будь-якого суворого паралелізму. В одних випадках при помірній гарячці виникають мозкові розлади (марення, галюцинація, втрата свідомості). В інших випадках навіть при високому підйомі температури ці явища відсутні. Глибокі порушення функцій центральної нервової системи не пов'язані з механізмом розвитку гарячки, а є наслідком інтоксикації організму в ході інфекційного процесу.

Найбільш виражені зміни відбуваються при гарячці в **системі кровообігу**: з'являється прискорення пульсу (тахікардія), яке викликається почастищенням серцевих скорочень, збільшуються ударний і хвилинний обсяги крові. Це викликано локальним зігріванням вузла – **водія ритму серця** і підвищенням тону симпатичних нервів. У першій стадії гарячки артеріальний тиск може підвищуватися, відбувається звуження судин шкіри і їх розширення у внутрішніх органах. У стадії зниження температури при кризі може виникнути колапс через різке падіння тону артерій. При деяких інфекційних захворюваннях (черевний тиф) на тлі підвищеної температури спостерігається зменшення частоти серцевих скорочень (брадикардія), що викликано сильною інтоксикацією.

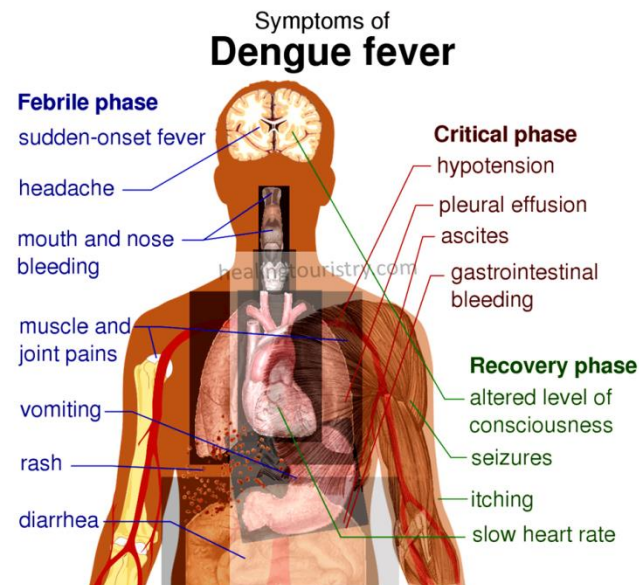
Зовнішнє дихання. При досягненні максимальної температури дихання частішає в 2-3 рази (**поліпноє**), що викликається підвищенням температури головного мозку.

Система травлення. Одним з постійних симптомів гарячки є втрата апетиту. Зменшується секреція слини (язик сухий, обкладений нальотом), знижуються кількість і кислотність шлункового соку, апетит.

Ендокринна система. Активізується система гіпофіз – надниркові залози, спостерігаються ознаки стресу. При інфекційній гарячці збільшується викид гормонів щитовидної залози, що забезпечує підвищення основного обміну.

Основний обмін при гарячці підвищений. Збільшується окислення вуглеводів, а в подальшому – жирів, якщо резерви вуглеводів вичерпані. Окислення жирів в цьому випадку йде не до кінцевих продуктів, і в крові накопичуються кетонові тіла. Білковий обмін при ряді інфекційних захворюваннях різко порушений, збільшується виділення з сечею азотистих продуктів, зокрема сечовини, що свідчить про збільшення розпаду білків. Однак ці порушення більшість дослідників пояснюють ні гарячкою, а високим ступенем інтоксикації, розвитком в тканинах запальних і дистрофічних змін.

Водно-електролітний обмін при гарячці значно змінений. У стадії підйому температури спостерігається збільшення діурезу внаслідок підвищення артеріального тиску і припливу крові до внутрішніх органів. У стадії стояння діурез знижений, так як в результаті підвищеного вироблення альдостерону в тканинах затримується натрій, а, отже, і вода. У третій стадії збільшується виведення хлоридів, у тому числі натрію хлориду, вода залишає тканини, збільшується кількість сечі та поту.



6. Біологічне значення гарячки

Погляди на значення гарячкового дару для організму хворого значно змінювалися в процесі вивчення цього явища. Якщо в давнину переважало уявлення про його «очисне» значення, що полегшує перебіг хвороби, то пізніше стали вважати жар явищем небезпечним та шкідливим, викликає багато розлади в організмі хворого. З діалектичної точки зору при гарячці «шкідливе» і «корисне» розглядається в нерозривному зв'язку.

Позитивний вплив гарячки на перебіг основного захворювання полягає в тому, що гарячка мобілізує основні захисно-приспосувальні реакції організму: зростає інтенсивність фагоцитозу, стимулюється вироблення антитіл, збільшується утворення інтерферону.

При гарячці відбувається активізація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, що підвищує неспецифічну резистентність організму. І, нарешті, підвищена температура тела перешкоджає розмноженню багатьох патогенних мікроорганізмів, які, будучи паразитами, пристосувалися до температури тіла макроорганізму (близько 37 °С). Розмноження бактерій, репродукція вірусів при температурі 39-40 °С різко гальмуються, підвищується їх чутливість до лікарських препаратів.

Негативний вплив гарячки. Підвищення температури, особливо тривале і до високих цифр, може призвести до негативного ефекту, так як гарячка обумовлює додаткове навантаження на ряд життєво важливих органів, в першу чергу на серце і судини. При недостатності кровообігу підвищення температури може викликати важкі наслідки (сповільнення кровотоку, гіпоксія та ін.).

7. Поняття піротерапії

Піротерапія – введення в організм з лікувальною метою агентів, різко підвищують температуру тіла: чужорідних білків, вакцин, пірогеналу і т. п.

Великий інтерес представляє досвід лікування деяких хвороб індукцією гарячки. Застосування піротерапії в поєднанні зі специфічними антимікробними засобами при лікуванні сифілісу дозволило значно скоротити термін лікування та дозу антибіотиків на курс (при підвищенні температури збільшується проникність гематоенцефалічного бар'єру і полегшується доступ лікарських препаратів і антитіл в головний мозок). Хороші результати отримані при лікуванні кістково-суглобового і легеневого туберкульозу.

В результаті застосування пірогенної вакцини в поєднанні з антибіотиками при лікуванні тифу кількість рецидивів знижується в 4-5 разів.

У даний час з цією метою в практичній медицині застосовують високоочищені препарати пірогенів – **пірогенал** (ліпополісахарид, що утворюється в процесі життєдіяльності синьогнійної палички), піріфер та ін. Піротерапія в поєднанні зі специфічним лікуванням найбільш ефективна при таких захворюваннях: ранній і пізній стадіях сифілісу, шкірних хворобах (екзема, фурункульоз), ревматичному і неспецифічному поліартриті, злоякісної гіпертонії. Сприятливий вплив роблять пірогени (пірогенал) при лікуванні післяопікових келоїдних рубців, рубцевих контрактур, травматичних ушкоджень спинного мозку і периферичних нервів, так як застосування пірогенів гальмує утворення гліальних і колагенових рубців і сприяє їх розм'якшенню.

Гіпертермія та її відмінність від гарячки

Підвищення температури може виникнути при дії на організм деяких фізичних і хімічних факторів. В умовах дії високої температури навколишнього середовища (жаркий клімат, гарячі цехи) після виснаження компенсаторних можливостей температура тіла починає підвищуватися, виникає гіпертермія, яка не має нічого спільного з гарячкою. Більш того, цей стан протилежний гарячці. При гарячці терморегуляція активно спрямована на підвищення температури, при перегріванні ж організм чинить опір цьому. Гарячка створюється самим організмом, гіпертермія – всупереч йому. Підвищення температури тіла можна викликати введенням динітрофенолу, що пояснюється його здатністю розривати спряженість між вільним диханням і фосфорилуванням. Гіпертермію викликають деякі фармакологічні речовини (кофеїн, фенамін, адреналін, стрихнін), які впливають на процеси утворення тепла або на тепловіддачу.

Перегрівання може наступити при хімічних, механічних та інших впливах на центральну нервову систему.

Приклад – **«тепловий укол» (дослід Клода Бернара).**

Центрогенне підвищення температури може бути при травмі головного мозку, при лікуванні електрошоком. Ймовірно, при цьому порушується функція центру терморегуляції, і підвищення температури виникає без впливу пірогенів. Тому такі реакції не слід розглядати як справжню гарячку.

ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!

