

FEBRA

Latină: *febris*

Proces patologic tipic care se impune prin:

- **creșterea temperaturii corpului peste limita normală;**
- **resetarea termostatului hipotalamic la un nivel mai superior sub acțiunea factorilor pirogeni exogeni și endogeni;**
- **proces dinamic care începe cu producția exagerată de temperatură pe un fondal de termoliză diminuată.**

Agenți pirogeni

Greacă = *pyros* - foc, *pyretos* - febră.

Sunt divizați în 2 grupe:

-Primari

-Secundari

PIROGEN PRIMAR:

Factor etiologic de declanșare a febrei (pirogen exogen).

PIROGEN SECUNDAR (ENDOGEN):

Verigă patogenetică importantă în fiziopatologia febrei - mecanism implicat în resetarea termostatului hipotalamic.

Pirogenul secundar apare la acțiunea pirogenului primar și intermediază, astfel, acțiunea de declanșare a febrei proprie pirogenului primar.

PIROGEN PRIMARI:

-Infecțioși

-Neinfecțioși

PIROGEN PRIMAR INFECȚIOS:

lipopolizaharide termostabile din membranele bacteriene.

Un rol semnificativ – endotoxinele bacteriilor gram-negative.

În baza lor s-au elaborat remedii pirogene aplicate cu scop de a induce febra (*pirogenal, piromen, pirexal etc.*).

PIROGEN PRIMAR INFECȚIOS:

Proteinele și acizii nucleotidici ai agenților infecțioși de asemenea pot avea valoarea pirogenului primar.

PIROGENI PRIMARI NEINFECȚIOȘI:

- produsele dezintegrării structurale a țesuturilor;**
- produsele dezintegrării structurale a leucocitelor;**
- complexe imune formate în exces în cadrul alergiei;**
- epavele complementului.**

Febra neinfecțioasă se constată în:

- necroză (e.g. infarctul miocardului);
- inflamația aseptică;
- alergii;
- hemoliza eritrocitelor;
- tumorilor maligne;
- trauma țesuturilor (intervenții chirurgicale, sindromul „crash”, accidente);
- hemotransfuzii, administrarea vaccinului, serului.

PIROGENII PRIMARI

atât infecțioși, cât și cei neinfecțioși

-nu pot influența termostatul hipotalamic.

-nu pot declanșa în mod independent febra.

Acțiunea lor este mediată prin **PIROGENII SECUNDARI, care pot influența centrul de termoreglare.**

Indiferent de etiologie pirogenii secundari sunt o verigă importantă în patogenia febrei.

Pirogenii secundari sunt eliberați de mai multe celule:

- limfocite**
- macrofage**
- granulocite**
- endoteliocite**
- fibroblaste, etc.**

Din grupul pirogenilor secundari fac parte:

IL-1, IL-6,

TNF- α ,

INF-beta și INF-gamma

proteinele cationice

FSC (factorul de stimulare a coloniilor) →

IL-3, FSCG, FCSM și FSCG-M.

PIROGENII SECUNDARI

- ▶ Administrarea i/venoasă induce febra peste 10-20 min.
- ▶ Administrarea, chiar în doze mici în zona preoptică a hipotalamusului (zona centrului de termoreglare) induce febra în câteva secunde.

PIROGENII PRIMARI nu pot induce febra în cazul administrării lor în zona centrului de termoreglare.

PIROGENII PRIMARI pot induce febra după 45 min la administrarea i/venoasă.

PATOGENIE

Acțiunea pirogenilor secundari asupra neuronilor hipotalamici în cadrul febrei este intermediată prin prostaglandine.

- 1. Pirogenii secundari activează fosfolipaza A2.**
- 2. Fosfolipaza scindează fosfolipidele din membrana neuronilor, rezultând în eliberarea acidului arahidonic.**

PATOGENIE

- 3. Sub acțiunea COX se formează PGE1 și PGE2.**
- 4. Prostaglandinele majorează expresia cAMP în neuronii hipotalamici.**
- 5. Drept urmare se modifică sensibilitatea neuronilor „de frig” și „căldură”.**
- 6. Aferentele se revendică ca o stare de hipotermie – un punct mai superior de setare a termostatului hipotalamic.**
- 7. Toate eferentele vor fi direcționate spre formarea și conservarea căldurii în organism.**

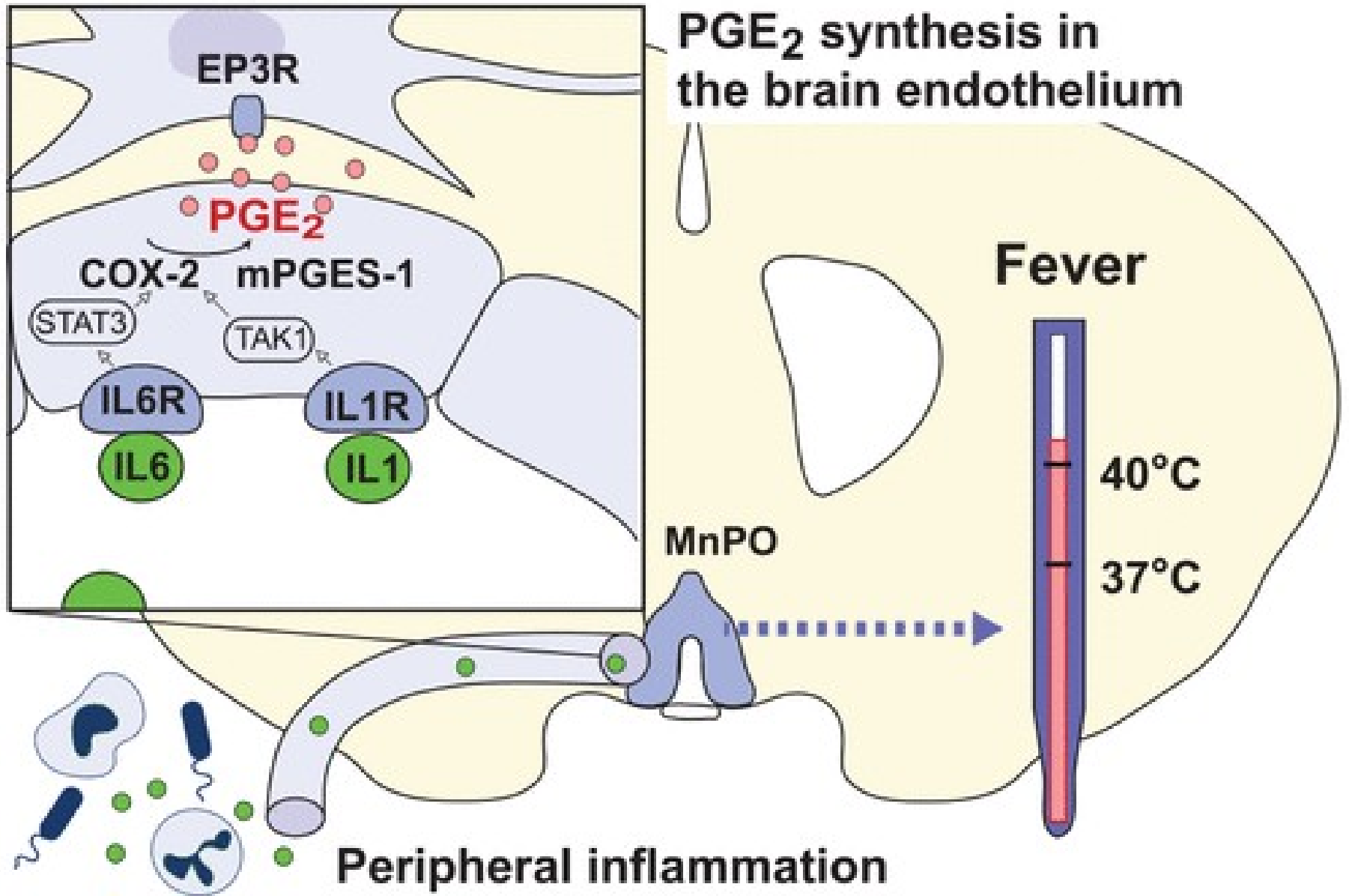
PATOGENIE

Sinteza prostaglandinelor – o verigă cheie în formarea febrei.

Administrarea PGE1 și PGE2 în ventriculele laterale ale animalelor de laborator induce în câteva secunde febra.

PGE1,E2 activează receptorii EP3. din hipotalamusul preoptic!

Inhibiția COX prin paracetamol sau aspirină previne elevarea febrei sau conduce la micșorarea temperaturii pacientului cu febră de oricare origine.



PATOGENIE

Prostaglandinele micșorează sensibilitatea neuronilor „de frig”, iar temperatura corpului se estimează ca temperatură redusă.

Drept urmare se intensifică termogeneza, iar termoliza scade concludent.

Gradul de elevare a temperaturii depinde de mai multe condiții și factori.

Factorul principal – cât de sus se află punctul nou de termoreglare.

PATOGENIE

Prostaglandinele inhibă de asemenea activitatea neuronilor GABA-ergici, rezultând în propagarea informației de la zona preoptică spre hipotalamusul dorso-medial, unde este localizat centrul integral simpatic.

Drept urmare centrul simpatic se activează și eferentele trimise spre periferie se vor traduce prin termogeneză, spasmul vaselor pielii și tahicardie.

PATOGENIE

Creșterea temperaturii în febră are la bază nu numai activarea sistemului simpatico-adrenergic, dar și a glandei tiroide.

La persoanele cu activitate tiroidă majorată febra se impune prin elevare mai pronunțată a temperaturii.

În cazul unui statut hipotireoid este valabilă relația inversă.

PATOGENIE

**Vasopresina, ACTH-ul și
hormonul melanocitostimualtor
se impun prin acțiuni antipiretice.**

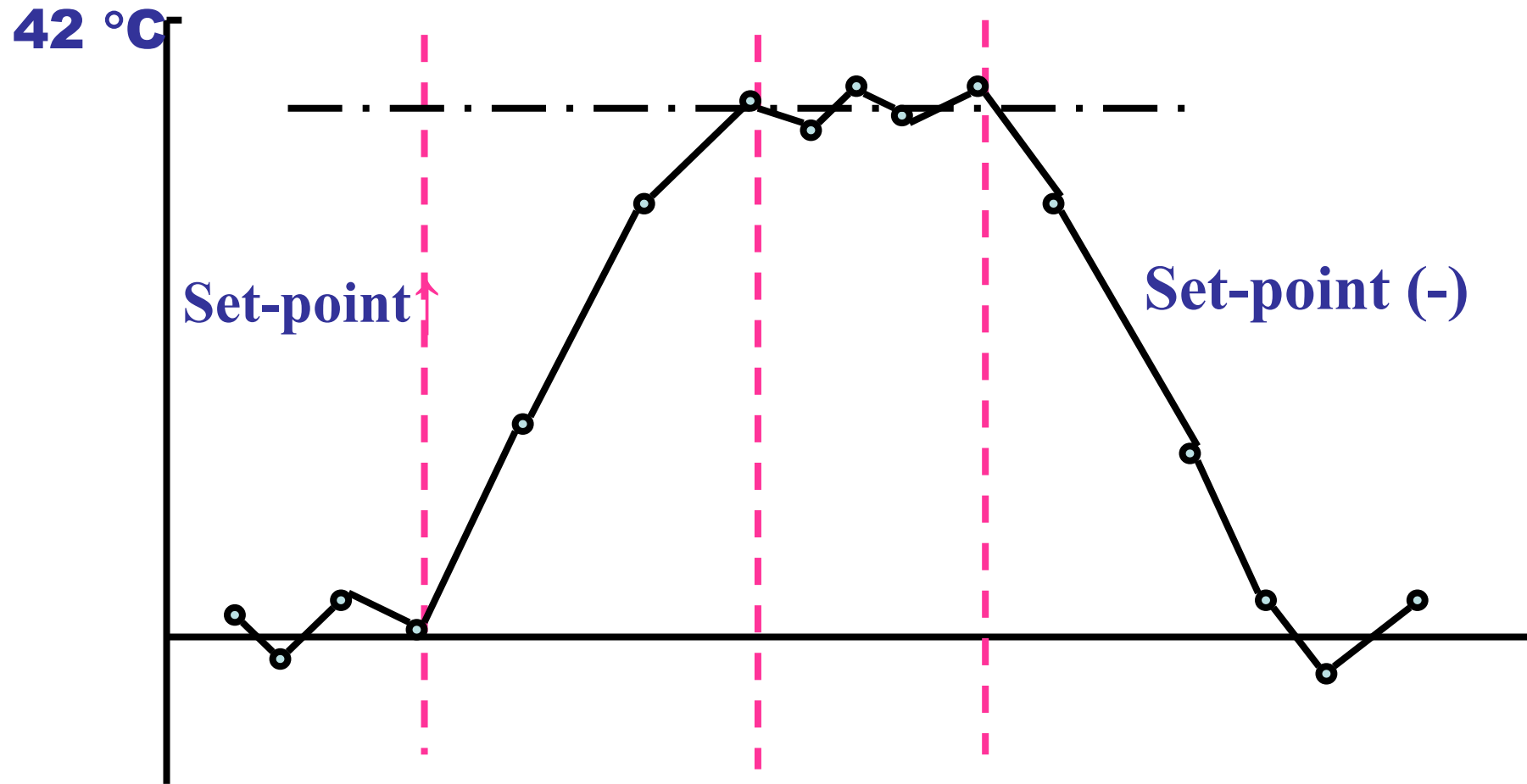
**Eliberarea lor în exces
se asociază cu o febră redusă.**

STADIILE FEBREI

Indiferent de gradul elevării temperaturii
se consemnează 3 stadii:

- 1) creșterii temperaturii (*st.incrementum*);
- 2) stagnării temperaturii la un nivel crescut
(*st. fastigium*)
- 3) Micșorării temperaturii (*st.decrementum*).

Dinamica febrei



Stadiul creșterii temperaturii

Termogeneza este mai mare decât termoliza.

Termogeneza se datorează augmentării proceselor oxidative (necontractilă) sau potențării tonusului muscular (contractilă).

Termogeneza prin frison este un patern important al *st.incrementum*.

Stadiul creșterii temperaturii

La nou-născuți și copiii cu vârsta de până la un an frisonul nu este caracteristic.

Este importantă însă termogeneza necontractilă, care se bazează pe prezența grăsimii brune.

Stadiul creșterii temperaturii

Celulele grăsimii brune ard o cantitate mare de glucoză, iar căldura eliberată se implică în termoreglare.

50 mg de grăsime brună poate arde până la 20% din necesarul zilnic de calorii al unei persoane. Adipocitele brune conțin un număr mai mare de mitocondrii care conțin, de asemenea, cantități mari de fier, care dau culoarea brună specifică.

Stadium incrementum

Reducerea termolizei este rezultatul spasmului simpaticogen al arterelor periferice. Perfuzia pielii scade de la cotele normale de 20% la 12-14%.

Este inhibată funcția glandelor sudoripare, prin ce se micșorează transpirația și cedarea temperaturii.

Stadium incrementum

Pielea devine palidă și uscată.

Membrele sunt reci.

Se activează termoreceptorii pielii, fapt ce conduce la creșterea descărcării impulsurilor în neuronii „de frig”, ce funcționează într-un format cu un punct nou de setare a termostatului hipotalamic.

Eferentele de reglare a „hipotermiei eronat estimate” sunt mai accentuate.

Temperatura este în creștere.

Paternele *st.incrementum*:

- 1) Creșterea mai pronunțată a termogenezei comparativ cu declinul termolizei.**
- 2) În măsură egală se realizează termogeneza și termoliza.**
- 3) Predilect se accentuează termoliza, iar termogeneza este mai puțin pronunțată.**

Paternele *st.incrementum*:

Raportul dintre termogeneză și termoliză depinde de mai mulți factori:

- vârsta**
- activitatea neuroendocrină**
- activitatea sistemului vegetativ**
- comorbidități**

St.incrementum

Creșterea temperaturii este în corelare cu nivelul noului punct de setare a termostatului hipotalamic. Dacă acest punct este atins, atunci elevarea temperaturii este stopată.

Oprirea sporului termic este rezultatul acțiunii sistemului homeostaziei definit ca sistem antipirogen endogen.

Vasopresina este un element important al acestui sistem.

St.incrementum

Stimularea electrică a nucleelor paraventriculare ale hipotalamusului unde se produce argininvasopresina diminuează intensitatea febrei.

Evoluția febrei este asociată de eliberarea vasopresinei nu numai în sânge, dar și în licvorul cerebro-spinal.

St.incrementum

În afară de ADH în controlul elevării temperaturii, cortizolul, ACTH-ul MSH-ul și Ang II de asemenea fac parte din sistemul antipirogen endogen.

Efectul antipirogen al steroizilor se referă la efectul de reducere a activității fosfolipazei A2, prin ce se diminuează producția prostaglandinelor (mediatorii principali ai febrei).

St.incrementum

Stadiul creșterii temperaturii are durată diferită în timp.

Elevarea temperaturii poate avea loc în câteva ore, de exemplu în cazul gripei

sau

în câteva zile, cum ar fi în cazul febrei tifoide.

Stadiul de stagnare a temperaturii

- 1. Se instalează un echilibru între termogeneză și termoliză, doar că la un alt nivel.**
- 2. Acest stadiu este totuși mai cu seamă controlat prin termoliză.**

Stadiul de stagnare a temperaturii

- 3. Încep să se dilate arterele periferice.
Pielea devine mai caldă și mai roșie datorită hiperemiei.**
- 4. Frisoanele dispar, prin ce se reduce și termogeneza.**
- 5. Respirația devine mai frecventă.**
- 6. Apar oscilațiile diurne ale temperaturii.**

Stadiul de coborâre a temperaturii

Stadium decrementi

- ◆ **Începe când nu se mai formează pirogenii secundari.**
***Set-point*-ul se redresează până la nivelul inițial.**

Temperatura corpului acumulată în primele 2 stadii se estimează în mod normal ca temperatură majorată.

În consecință excesul de temperatură se cedează prin potențarea termolizei.

Vasele pielii se dilată. Transpirația se intensifică.

Stadium decrementi

**Sunt 2 paterne de micșorare
a temperaturii:**

- **critică**
- **litică**

Stadium decrementi

Micșorarea critică are loc rapid, în câteva ore în baza unei dilatări promte și concludente a arterelor periferice, precum și a transpirației opulente.

Drept urmare, micșorarea critică a temperaturii este asociată de declinul brusc și pronunțat al tensiunii arteriale, până la valori de colaps.

Stadium decrementi

**Micșorarea litică se produce lent,
pe parcursul a câteva zile.**

**Acest patern este mult mai benefic
pentru organism.**

**Riscul declinului brusc al tensiunii
arteriale este minimal.**

TIPURILE FEBREI

- **ÎN FUNCȚIE DE DURATĂ:**
 - efemeră (1-3 zile)
 - acută (până la 15 zile)
 - subacută (până la 1,5 luni)
 - cronică (> 1,5 luni).

TIPURILE FEBREI

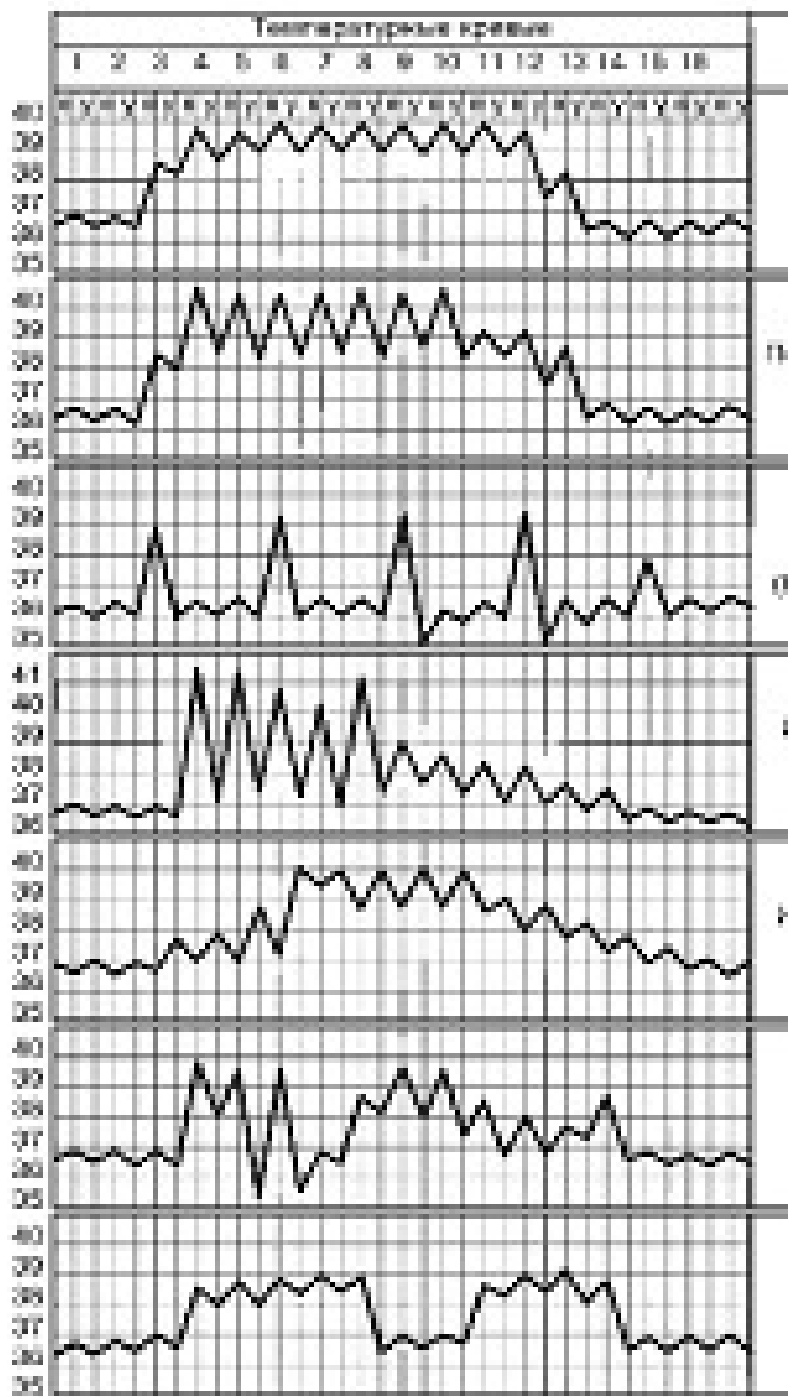
- **În funcție de gradul elevării temperaturii:**
 - **subfebrilă (37,1-37,9 °C)**
 - **moderată (38-39,5 °C)**
 - **înaltă (39,6- 40,9 °C)**
 - **hiperpiretică (>41 °C) →**
meningită, tetanus, etc.

TIPURILE FEBREI

- **în funcție de oscilațiile diurne și curba termică:**
 - febra continua (in platou) → diferența nictemerală a temperaturii este sub 1°C, fără atingerea normotermiei (pneumonie);
 - febra remitentă (in dinți de ferăstrău) → oscilațiile zilnice depășesc 1°C, fără a ajunge la normal în cursul evoluției (bronhopneumonie, procese supurative);

TIPURILE FEBREI

- **în funcție de oscilațiile diurne și curba termică:**
 - febra intermitentă → puseuri hipertermice de scurtă durată, intercalate de perioade de eutermie de durată ceva mai lungă;
 - febra recurentă (ondulantă) → alternarea de perioade de hipertermie lungi (câteva zile) cu perioade de normotermie egale ca durată (anemia infectioasă);
 - febra atipică → nu se încadrează în cele patru tipuri (toxiinfecții).



Modificările metabolice din febră:

■ **Metabolismul glucidic:**

hiperglicemie, reducerea glicogenezei, intensificarea glicogenolizei hepatice cu scăderea rezervelor de glicogen hepatic;

■ **Metabolismul lipidic:**

lipoliza cu creșterea colesterolului și acumularea de corpi cetonic (în cazul diminuării rezervelor de glucide).

Alterările funcționale hepatice pot fi însoțite de infiltrația grasă a acestui organ.

Modificările metabolice din febră:

■ **Metabolismul protidic:**

crește catabolismul proteic, cu mărirea eliminărilor de azot prin urina.

Cresc alfa- și gamma globulinele, fibrinogenul și protrombina.

■ **Metabolismul hidromineral:**

în primele două stadii se reduce diureza cu reținerea apei, clorului și sodiului în organism, iar în perioada finală se accentuează diureza și transpirația, cu eliminarea clorului și a apei.

Modificări funcționale în febră:

1. Tahicardie ($10 \text{ b/min} = 1,0 \text{ }^{\circ}\text{C}$)
2. Hipertensiunea arterială pe perioada frisonului trece în hipotensiune în st.decrementum.
3. Acidoză, hipercoagulabilitate și hemoconcentrație.
4. Constipație și meteorism.
5. Oligurie în st.incrementi, care trece în poliurie în st.decrementi.

In anumite limite, reactia febrila poate fi o reactie favorabila organismului:

- favorizează formarea anticorpilor, creșterea titrului acestora in sânge (crește proteinemia);
- crește reactivitatea;
- stimulează glandele cu secreție internă (hipofiza, tiroida, suprarenalele)
- mobilizează aparatul fagocitar si stimulează fagocitoza.

Lipsa febrei intr-o infecție indică scăderea reactivității organismului (e.g. vârsta înaintată).

HIPERTERMIA

Distinct febrei creșterea temperaturii în hipertemie reprezintă un proces pasiv, aflat în relație strânsă cu temperatura mediului.

Centrul de termoreglare funcționează în mod normal în direcția asigurării cedării temperaturii.

Dar, mecanismele termolizei activate nu sunt în stare să prevină elevarea peste normă a temperaturii.

HIPERTERMIA

efecte patologice:

- **Accelerarea proceselor biochimice, care vor facilita creșterea în continuare a temperaturii.**
- **Potențarea funcției diferitor organe: tahicardia, excitația SNC, crampele musculare (creșterea termogenezei).**
- **Denaturarea moleculelor termolabile (e.g. enzimele, receptorii).**
- **Sinteza citokinelor pro-inflamatoare și a radicalilor liberi de oxigen.**

TELERANȚA TERMICĂ

Reprezintă capacitatea celulei de a rezista la temperaturi ridicate.

Se datorează mecanismelor citoprotectoare:

- 1. Sistemul antioxidant**
- 2. Proteinele șocului termic
(Heat shock proteines – HSP)**

1. Sistemul antioxidant:

SOD

Catalaza

Glutathionul redox

Tioredoxina

Vitamina E

Selenul etc.

2. Proteinele șocului termic

Asigură supraviețuirea celulei în condiții critice și extreme:

- hipoxia și ischemia marcată**
- radiația ultravioletă și gamma-radiația**
- impactul citokinic**
- acțiunea diferitor toxine**
- stresul oxidativ**
- hipertermie**

Clasificarea PŞT:

- **HSP-27** → stabilizarea citoscheletului, nucleului;
- **HSP-60** → refoldingul proteinelor anormale, prevenirea agregăției proteinelor;
- **HSP-70** → antiapoptotice
- **HSP-72** → pro-autofagie
- **HSP-73** → shaperonii proteinelor

Afectarea termoreglării

- **Impact termic** —

hipertermia cu decompensarea organelor vitale din cauza disfuncției mitocondriilor.

из-за блока митохондриальных ферментов

Manifestări:

pierderea conștiinței, stopul transpirației.

- **Impact solar** —

dereglarea SNC în expunerea directă și îndelungată a capului la soare.

PATOGENIE

STADIILE HIPERTEMIEI:

- 1. Stadiul compensației**
- 2. Stadiul decompensației**

Stadiul compesației

— Activarea termolizei și inhibiția termogenezei:

- ▶ 30—31 °C se activează termoliza prin convecție și radiație pe fondalul dilatării vaselor cutanate.
- ▶ 32—33 °C convecția și radiația se opresc, iar termoliza se efectuează prin transpirație (1 ml sudoare = pierdere a 0,6 ccal).

Glandele sudoripare sintetizează calikreină, care conduce la formarea bradikininei și dilatarea vaselor

Stadiul compensator

- **Activarea simpatico-adrenergică** (tahicardia, spasmul arterelor amri, centralizarea circulației)
- **Sindromul neurostenic** (astenie, apatie, cefalee, somnolență). .

Manifestări tranzitorii

- **Hiperventilația pulmonară, hipocapnia, alcaloză respiratorie.**
- **Activarea proceselor oxidative.**
- **Acidoza metabolică.**
- **Pierderea K, Na, Ca, Mg.**
- **Hipohidratare.**

Stadiul decompensator

- Temperatura corpului = 41—43°C:
 - Pielea hiperemică, caldă și uscată;
 - Nu este transpirație.
 - Tahicardie, insuficiență cardiacă.
 - Hipoxia.
 - Activarea glicolizei anaerobe, acidoza.
 - Dereglări de hemostază (hipercoagulabilitate asociată de hipocoagulabilitate).

Hipohidratare

- Pierderea 9—10% de apă = „boala de pustiu”.
- Afectarea suprarenalelor – hipodinamia, astenie musculară, colaps arterial.

▶ procese citopatologice:

- Denaturarea proteinelor: ADN, enzime, etc.
- Pătrundere în sânge:
 - **moleculele toxice** «moleculele cu masă moleculară medie» (500 - 5000 Da) – oligozaharide, poliamine, nucleotide, glicoproteide etc.;
 - **proteinele de șoc termic**;
 - **citokinele pro-inflamatoare.**
- Activarea stresului oxidativ.

Hipertermia maratonului

