

УДК 616-001.18/.19-031.81-031.81-06:616.89-008:159.972]-036(048.8)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.7.2023.1023>Кравець О.В. , Єхалов В.В. , Седінкін В.А. , Пилипенко О.В. 
Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Неврологічні розлади при загальному перегріванні організму (науково-літературний огляд)

For citation: International Neurological Journal (Ukraine).2023;19(7):202-211. doi: 10.22141/2224-0713.19.7.2023.1023

Резюме. На засадах розуміння патофізіології теплового удару було висунуте припущення, що тепловий інсульт можна розглядати як форму гіпертермії, яка пов'язана із системною запальною відповіддю, що призводить до синдрому поліорганної дисфункції, при якому переважає енцефалопатія. Механізми нейронального ушкодження при тепловому інсульті включають: клітинні ефекти (пошкодження мембран, мітохондрій та ДНК, стимуляція ексайтотоксичних механізмів, денатурація білка), місцеві ефекти (ішемія, запальні зміни, набряк, вивільнення цитокінів, пошкодження судин), системні ефекти (зміни церебрального кровотоку, ендотоксемія, транслокація бактерій через дисфункційний шлунково-кишковий тракт). Неврологічні прояви теплового удару перебігають у 3 стадії відповідно до часу виникнення: гостру, реконвалесцентну та пізню сталу. У гострій стадії переважає церебральна дисфункція. Перегрівання організму безпосередньо спричиняє поліетіологічну церебральну дисфункцію з глибоким пригніченням свідомості в гострій стадії; розвиваються циркуляторний шок, гіпоксія і церебральна ішемія, надмірне накопичення цитотоксичних вільних радикалів та оксидантне пошкодження мозку. У стадії реконвалесценції церебральна дисфункція поступово зменшується. Характерною для цієї стадії є перехідна мозочкова дисфункція. Пізня стала стадія характеризується довгостроковими неврологічними та серцево-судинними ускладненнями із постійним летальним ризиком. Коли розвивається пізня стадія зі сталим неврологічним дефіцитом, дисфункція мозочка є найпоширенішим симптомом. Відстрочений початок дегенерації і деаферентації свідчить про те, що синдром не спричинений первинним ураженням сам по собі, але може бути наслідком розвитку постсинаптичної надчутливості або вторинної реорганізації залучених шляхів.

Ключові слова: загальне перегрівання організму; нейрональне ушкодження; стадії; ускладнення

Коли він стояв у полі біля тих, що в'язали снопи, спека вдарила його у голову, — і він зліг у постіль і помер у своєму місті Ветилуї.

Книга Юдифі, 8:3

У зв'язку з тотальним потеплінням клімату на планеті все частішими стають теплові ураження як за типом класичного теплового шоку (здебільшого серед людей з обмеженою дієздатністю), так і при фізичному напруженні (у спортсменів, військових тощо), що створює серйозну медичну та соціальну проблему сьогодення. Наразі тепла травма головного мозку посідає третє місце з причин летальності

серед молодих і середнього віку спортсменів після серцево-судинних та травматичних уражень. На засадах розуміння патофізіології теплового удару було висунуте припущення, що тепловий інсульт (ТІ) можна розглядати як форму гіпертермії, яка пов'язана із системною запальною відповіддю, що призводить до синдрому поліорганної дисфункції, при якому переважає енцефалопатія [1, 2].

Відомо, що температура впливає на динаміку всіх фізико-хімічних процесів, які обумовлюють нервову активність. Мозок має високий рівень метаболічної активності, і вся енергія, яка використовується для мозкового метаболізму, зрештою перетворюється на

 © 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Єхалов Василь Віталійович, кандидат медичних наук, доцент кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, факультет післядипломної освіти, Дніпровський державний медичний університет, вул. В. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: sesualiy@gmail.com; тел.: +380 (63) 276-64-35

For correspondence: Vasyl Yekhalov, PhD, Associate Professor at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: sesualiy@gmail.com; phone: +380 (63) 276-64-35

Full list of authors information is available at the end of the article.

теплову. Температура мозку не є стабільною і характеризується відносно значними коливаннями (2–4 °С) у межах нормального фізіологічного та поведінкового континууму. Температура мозку може пасивно підвищуватися під час надмірної теплопродукції та/або недостатньої тепловіддачі, що може перевищувати верхню фізіологічну межу та здатне призвести до патологічної мозкової гіпертермії, яка значно змінює функції ЦНС та може спричинити структурне пошкодження мозкових клітин і призвести до смерті [3].

Оскільки кров, що притікає до мозку, є холоднішою, ніж сам мозок, а його температура підвищується швидше, ніж температура артеріальної крові, у відповідь на всі подразнюючі стимули, внутрішньомозкова теплопродукція є основною причиною функціональної гіпертермії мозку. Накопичення внутрішньомозкового тепла залежить також від теплообміну з артеріальною кров'ю [3]. Тепловий удар є небезпечним для життя мультисистемним розладом, що характеризується сильною гіпертермією (температура тіла > 40–41 °С) з дисфункцією центральної нервової системи (ЦНС) та/або пошкодженням інших органів. ЦНС, включаючи кору, мозочок, базальні ганглії та клітини передніх рогів спинного мозку, досить вразлива до гіпертермії. Неврологічні ускладнення, як-от розлади свідомості, судоми, глибокі психічні зміни, дезорієнтація або навіть тривала кома, були наявні майже у всіх випадках теплового удару при фізичному навантаженні [2, 4].

Гіпертермія, на додаток до атмосферних змін, пов'язаних зі зміною клімату, супроводжується виникненням мігрені, судом, інсульту та кількох видів деменції, зокрема розладу Альцгеймера [5].

Механізми нейронального ушкодження при тепловому інсульті [6]:

- клітинні ефекти: пошкодження мембран, мітохондрій та ДНК, стимуляція ексайтотоксичних механізмів, денатурація білка;
- місцеві ефекти: ішемія, запальні зміни, набряк, вивільнення цитокінів, пошкодження судин;
- системні ефекти: зміни церебрального кровотоку, ендотоксемія, транслокація бактерій через дисфункційний шлунково-кишковий тракт.

Клітинні ефекти гіпертермії

Пошкодження мембран та мітохондрій

Механізм нейронального ушкодження поєднує пряму цитотоксичну дію гіпертермії та непрямі системні ефекти, які пригнічують функцію нейронів [6]. Однією з причин є те, що нервова система дуже чутлива до гіпертермії, особливо мозочок, базальні ганглії, клітини передніх рогів і периферичні нерви [7].

На тваринних моделях тепловий шок спричиняє мітохондріальну дисфункцію в культивованих центральних нейронах, при якій спостерігається утворення великої кількості мітохондріальних фрагментів [8, 9], що спричиняє дисфункцію мітохондріального електронно-транспортного ланцюга (ЕТЛ), призводить до збільшення супероксиду, подальшого збіль-

шення утворення активних форм кисню (АФК) [9] та формування оксидантного стресу [10]. Вплив високої температури спричиняє підвищення рівня мітохондріальних супероксид-аніонів і зниження експресії та активності антиоксиданта супероксиддисмутизи в нейрональних клітинах з руйнівним ефектом для клітинних структур [11].

Індуковане тепло накопичення АФК у мітохондріях має негативний вплив на окиснення компонентів ЕТЛ, зокрема ліпідів, пробілків та ДНК, і спричиняє підвищення проникності зовнішніх мембран мітохондрій зі звільненням проапоптотичних факторів і необоротною активацією апоптотичної сигналізації [12]. Для гіпертермічних умов характерні сильна дезінтеграція нервових клітин та глибока вакуолізація. Нейрони мозку при гіпертермії мають більш соми та ширші аксони порівняно з такими при нормотермії [3]. Таким чином, мітохондріальна дисфункція, апоптоз і окиснювальний стрес з утворенням вільних радикалів лежать в основі індукованої теплом нейродегенерації [13] та характеризуються зміцненням прямого кореляційного зв'язку між гіпертермією та нейродегенерацією.

Клітинна денатурація

Найбільш чутливими до температури клітинними елементами нервової клітини є мітохондріальні та плазматичні мембрани, а необоротні зміни в структурі білків відбуваються при температурах вище від 40 °С [3]. Денатурація білка може продовжуватися й під час зниження центральної температури до нормотермії [8], а при прогресуючій гіпертермії швидкість пошкодження зростає. Хоча цей процес може бути оборотним, денатуровані білки зрештою утворюють агреганти, які порушують нормальну клітинну функцію, перешкоджають реплікації та призводять до загибелі клітин. Тепловий стрес може спричинити патологічне зсідання білка, таким чином утворюючи підвищену кількість агрегованих білків, які потім розкладаються через протеасому та лізосоми [14]. Підвищена продукція АФК, оксиду азоту та кисневих радикалів здатна спричинити пошкодження мембран ендотеліальних клітин з порушенням гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) та набряк мозку. Підвищена екстравазація сироваткових білків у мікрорідинному середовищі мозку може призвести до утворення вазогенного набряку та пошкодження нейронів [15, 16]. Набряк, застійні явища та дегенеративні зміни в нейронах формуються у фронтальній корі головного мозку через 11 годин після теплової травми. Нервові клітини та їх дендрити набрякають, а ядра демонструють руйнування та хроматоліз. Деякі нейрони стають зморшклими, а цитоплазма та ядра набувають гіперхромності [15]. Гіпертермія має низку шкідливих впливів на нейрональну структуру та функції, зокрема порушення електрохімічної деполяризації та трансмембранного іонного транспорту, обмеження клітинних сигнальних механізмів та функцій мітохондрій [8]. Крім того, гіпертермія посилює пошкодження нейронів, що було спричинене іншими токсичними впливами, наприклад гіпоксією та ішемією [3].

Вплив гіпертермії на енергетичний обмін мозку

Енергетичний метаболізм мозку при гіпертермії спричиняє очевидне занепокоєння серед клініцистів, які стикаються з гіпертермією як із поширеним ускладненням, а також як із загостренням різноманітних церебральних розладів, зокрема травматичних ушкоджень ЦНС. Якщо центральна температура (T_{co}) перевищує $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, виникають симптоми нудоти, дезорієнтація, з'являються апатія та марення. Невелике підвищення температури безпосередньо пошкоджує нейрони шляхом теплової інактивації ферментних білків навіть за відсутності наявних агрегантів [15].

Загибель нейронів

Критичним термічним максимумом є температура тіла від $41,6$ до $42\text{ }^{\circ}\text{C}$, що діє від 45 хвилин до 8 годин, яка може спричинити індуковану гіпертермією клітинну смерть. При екстремальних температурах (від 49 до $50\text{ }^{\circ}\text{C}$) всі клітинні структури руйнуються і цитоліз завершується менше ніж за п'ять хвилин [17]. Було визначено, що гліальні клітини проліферують із значною втратою нейронів. Ці зміни найбільш помітні у верхніх шарах кори головного мозку порівняно з підлеглими тканинами. Часто спостерігається підвищення вмісту ліпідів у нейронах і в периваскулярному просторі [15]. Тепловий шок може призвести до некротичної загибелі клітин або апоптозу, тобто стимуляції запрограмованої загибелі клітин. Цитоліз починається при температурах вище ніж $40\text{--}41\text{ }^{\circ}\text{C}$ і зростає експоненційно зі збільшенням часу температурного впливу [18]. До апоптозу більш схильні клітини, які швидко розвиваються у дітей, ніж у дорослому головному мозку, якому загрожує лише значне підвищення температури. Денатурація білка тісно корелює з явищами апоптозу, але точний механізм залежить від типу клітин [19]. У деяких клітинах спостерігаються зміни сигнальних шляхів. Каспази (цистеїнові протеази) беруть активну участь у регуляції апоптозу та в інших клітинних регуляторних процесах. Загибель клітин, що опосередкована каспазою, може стимулюватися низкою інших механізмів. Інгібітори каспази здатні подовжувати виживання нейронів після гіпертермічного стресу [18].

Апоптоз не обов'язково виникає негайно. Температура має бути досить високою для виникнення набряку клітин і некротичної смерті під час теплового удару або незабаром після нього. Більш помірна гіпертермія може спричинити такий результат не одразу, а протягом наступних кількох днів [8]. Втрата нейронів з їх заміною гліальними клітинами може спостерігатися і в інших ділянках мозку [6].

Ексайтотоксичність

Ексайтотоксичність (*to excite* — активувати, *англ.*) являє собою патологічний процес, який призводить до ушкодження та загибелі нервових клітин під впливом нейромедіаторів, що здатні гіперактивувати NMDA- та AMPA-рецептори. Надмірне надходження іонів кальцію до клітини активує фосфоліпази, ендонуклеази,

протеази (кальпаїни), які руйнують цитозольні структури та вмикають процес клітинного апоптозу. Ексайтотоксини представлені L-глутаматом і глутаматоміметиками. Гліцин здебільшого функціонує як гальмівний нейромедіатор ЦНС, але разом з глутаматом він потрібен для спільної активації рецептора NMDA. Підвищений вплив збуджуючих нейромедіаторів робить нейрони сприйнятливими до надходження кальцію, що може зменшити продукцію АТФ, змінити електрохімічні градієнти та стимулювати каспазозалежний апоптоз. Після гострого ішемічного інсульту рівні глутамату та гліцину значно вищі у пацієнтів з гіпертермією, ніж у пацієнтів з нормотермією, а ступінь гіпертермії, як було встановлено, залежить від розміру інфаркту [6]. Порушення гомеостазу Ca^{2+} на синаптичному рівні також може сприяти пошкодженню нейронів під впливом підвищеної температури [8, 14]. Гіпертермічно залежна дисрегуляція Ca^{2+} була виявлена в патогенетичних механізмах ендотеліальних клітин [20]. Цей процес спричиняє певну кількість шкідливих наслідків, разом з порушенням буферизації кальцію, утворенням вільних радикалів, активацією перехідних пор мітохондріальної проникності, дегенерацією дендритів і, зрештою, загибеллю клітин. Цей процес з ключовими змінами в цитозолі, мітохондріях та ядрі впливає на всі субклітинні компартменти. Ексайтотоксичність може пошкодити нейрони в умовах метаболічного та оксидантного стресу, що виникає при тепловому інсульті [21]. В експерименті на тваринних моделях підвищення центральної температури до $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ значно збільшувало рівні нейромедіаторів ексайтотоксичності мозку (глутамату й аспартату), тоді як концентрація гальмівних нейромедіаторів (гамма-аміномасляної кислоти та гліцину) знижувалася зі зсувом до збуджуючих нейромедіаторів і посиленням нейродегенерації [15]. Така патофізіологічна особливість пов'язана зі зниженням ГАМКергічної синаптичної передачі гіпокампа [5]. При помірній гіпотермії в експерименті системні рівні глутамату були знижені, але перегрівання у $42\text{ }^{\circ}\text{C}$ значно підвищувало концентрацію циркулюючого глутамату. Глутаматергічний результат зниження регуляції має захисний ефект під час акліматизації [22]. Було доведено, що він спричиняє деполаризацію одночасно із посиленням синаптичної активності пірамідних клітин гіпокампа, що також свідчить про підвищену збудливість мозку [23].

Захист білками теплового шоку

Білки теплового шоку (HSP) — це родина білків, які продукуються клітинами у відповідь на вплив підвищених температур та здатні захищати клітини від ішемії та гіпертермії. При впливі гіпертермії на ЦНС експресія HSP відбувається переважно в нейроглії та клітинах Пуркінє, які виявилися найбільш схильними до пошкодження. Багато сенсорних і моторних нейронів ЦНС виявляють конститутивну експресію HSP 70 з подальшою індукцією експресією при тепловому подразненні. HSP 70 має незначну конститутивну експресію або взагалі її не має

[24]. HSP визнано маркером клітин, які піддаються ризику пошкодження від термічного ураження в найближчий час [3]. Ефект білків теплового шоку може залежати від їх розташування: внутрішньоклітинні HSP виконують захисну роль, включаючи корекцію неправильно зсліх білків, запобігання агрегації та сприяння транспортуванню білків, підтримку обробки та презентації антигену, обмеження апоптозу. Навпаки, мембранозв'язані або позаклітинні HSP можуть бути імуностимулюючими та індукувати вивільнення цитокинів або забезпечувати сайти розпізнавання природних клітин-кілерів, тобто HSP можуть справляти як проапоптотичну, так і антиапоптотичну дію [25]. Нарешті, загибель клітин шляхом апоптозу може відбуватися через різні механізми, і нещодавні дослідження показують, що HSP можуть не впоратися із захистом клітин від усіх цих руйнівних механізмів [19].

Термочутливість специфічних клітинних ліній може бути пояснена селективною експресією інших білків, пов'язаних з тепловим стресом. Так, було виділено гемоксигеназу-1 (HO-1), експресія якої відбувається переважно в клітинах Пуркінє. Індукція HO-1 посилює пошкоджуючу дію теплового шоку в клітинах мозочка [26]. Відмінною рисою індукованої теплом мітохондріальної дисфункції є необоротна деполяризація мембранного потенціалу мітохондрій. Подальше обмеження продукції HSP спричиняє накопичення неправильно зсліх білків та активацію апоптотичної сигналізації [14].

Зміни в клітинній сигналізації

Клітинна функція змінюється індукованим гіпертермією фосфорилуванням членів родини кіназ, критично залучених до регуляції клітинних метаболічних шляхів, на додаток до апоптозу, регульованого каспазою. NH2-кінцева протеїнкіназа c-Jun (JNK) відіграє важливу роль у широкому діапазоні фізіологічних процесів. JNK 2 і JNK 3 беруть участь у регуляції диференціації та розвитку клітин, включаючи індукцію апоптозу у відповідь на нейрональний стрес. Тепловий удар змінює фосфорилування JNK [6]. Гіпертермія знижує нервову передачу сигналів на обох рівнях периферичної нервової системи та спинного мозку [27]. Проте існують протиріччя щодо механізмів модуляції нейронної передачі при гіпертермії. З одного боку, негативна лінійна кореляція спостерігається між периферичною (тобто шкірною) температурою та амплітудою, тривалістю, площею та затримкою сполученого потенціалу дії. Це свідчить про скорочення часу, коли напругозалежні натрієві канали залишаються відкритими зі збільшенням підвищення температури, що призводить до зменшення амплітуди, тривалості та площі потенціалу аксонів. Такий механізм можна вважати побічним ефектом залежності між температурою та швидкістю хімічної реакції (залежить лише від абсолютної температури). І навпаки, зниження нейронної передачі при гіпертермії може бути частково пов'язаним із синаптичною недостатністю [27].

Місцеві ефекти гіпертермії

Ішемія

Тепловий стрес характеризується посиленням церебрального метаболізму, шкірною вазодилатацією для посилення тепловіддачі та швидко зменшує приплив крові до мозку [28]. Судинні реакції включають частковий або повний колапс мікросудин у кількох ділянках мозку. Виникає периваскулярне ішемічне мембранне пошкодження [15]. Унаслідок недостатності спланхнічної вазоконстрикції та зниження середнього артеріального тиску обмежується церебральний кровотік, що призводить до церебральної ішемії [29]. Результати експериментів на тваринах довели, що в умовах гіпоксії-ішемії відбуваються значні розлади неврологічних і церебральних функцій при перевищенні церебральної температури 37 °C на 1 °C протягом 60 хвилин, а тривале підвищення температури мозку на 1,5 °C може призвести до пошкодження клітин гіпокампа [28]. Мозкова гіпоперфузія, поєднана з вазодилатацією, потенційно може призвести до набряку мозку, а наступні вторинні щодо гіповолемії звуження судин спричиняють ішемічне пошкодження та мікросудинні зміни, подібні до тих, що виникають при дисемінованому внутрішньосудинному згортанні (ДВЗ) у поєднанні з мозковими крововиливами [30]. Крім того, підвищення внутрішньочерепного тиску і вегетативна дисфункція, що спричинені вазогенним і цитотоксичним набряком унаслідок гіперцитокінемії, призводять до церебральної гіпоперфузії та ішемії [31]. Ішемічно-подібні ураження виникають унаслідок гіповолемії та патологічної гемокоагуляції, тоді як синдрому оборотної енцефалопатії (PRES) притаманні ураження, спричинені прямим нагріванням та вазогенним набряком унаслідок гіперцитокінемії [32]. Що стосується ураження таламуса та кори головного мозку, інші дослідження показали, що тривалий набряк призводить до зниження локального мозкового кровотоку, а це в поєднанні з глобальною гіпоперфузією через периферичне шунтування крові може призвести до ішемічної загибелі клітин [33]. Ішемічно-подібні ураження, що спричинені низьким кровотоком і аномальною коагуляцією, подібні до PRES та виникають унаслідок прямого нагрівання та ангіогенного набряку через гіперцитокінемію [31]. Автори класифікували результати МРТ як інфарктоподібні ураження (29,1 %) або ураження, схожі на синдром задньої оборотної енцефалопатії (87,5 %), що пояснюється патофізіологічною подібністю і супутніми змінами регуляції судин [15].

Є кілька повідомлень про ускладнення з боку ЦНС внаслідок теплового удару: інфаркти мозочка, зовнішньої капсули, таламуса та середнього мозку, особливо рідко — гострий інфаркт [17, 34], множинні двобічні інфаркти півкуль мозочка, потиличної частки та базальних гангліїв [34].

Індукція цитокинів і запальна відповідь

При нейродегенеративних захворюваннях підвищення температури мозку може спричинити посилення оксидантного стресу й обтяжувати нейрозапальні процеси [14]. Вважається, що системна запальна відповідь

обумовлює мультиорганну дисфункцію під час теплового стресу. Доведено, що цитокіни є основними факторами, пов'язаними із підвищенням рівня інтерлейкіну (IL) 1 β , інтерферону γ та IL-10 [1]. Підвищення рівня циркулюючих цитокінів може посилити зростання гіпертермії, тим самим збільшуючи ризик теплового виснаження та теплового удару [35]. Гіперцитокінемія також може спричинити деструкцію гематоенцефалічного бар'єра. Його рентгенологічна характеристика схожа на синдром задньої оборотної енцефалопатії через обмежену дифузію, що спричинена набряком. Вазогенний і цитотоксичний набряк мозку виникають за рахунок гіперпроникності судин, яка може бути спричинена цитокінемією. Крім того, підвищення внутрішньочерепного тиску і вегетативна дисфункція через вазогенний та цитотоксичний набряк внаслідок гіперцитокінемії призводять до церебральної гіпоперфузії та ішемії [34].

Підвищені концентрації IL-1 α , IL-1 β , IL-6, розчинного рецептора IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, інтерферону γ та TNF- α , циклооксигенази-2 та індукцельної синтази оксиду азоту в гіпокампі з наступним зниженням нейрональної та синаптичної щільності та гліозом [36, 37] прямо корелюють із тяжкістю стану та смертністю від ТІ. Ці комбіновані процеси завершуються зниженням кровопостачання ЦНС та підвищенням внутрішньочерепного тиску з подальшим порушенням гематоенцефалічного бар'єра та збільшенням циркулюючих пірогенів [38]. Високі рівні циркулюючого IL-6 показали найвищу кореляцію з неврологічними симптомами та захворюваністю на ТІ пацієнтів і тваринних моделей [39].

Експресія великої кількості про- та протизапальних цитокінів змінюється під час гострої фази та фази відновлення гіпертермічного інсульту [6]. Дійсно, зниження активності прозапальної відповіді може бути пов'язане з кращим прогнозом. Існує декілька механізмів, за допомогою яких тепловий стрес призводить до ураження ЦНС. Один із них включає вивільнення цитокінів, які збільшують проникність гематоенцефалічного бар'єра, що призводить до вазогенного набряку та загибелі нейронів. Прозапальні цитокіни також можуть безпосередньо спричинити апоптоз [33]. ДВЗ і гіперцитокінемія, спричинена тепловим ударом, сприяють мікротромбозам, що призводить до ішемічного пошкодження дрібних судин та інфаркту мозку [34].

Системні ефекти гіпертермії

Порушення гематоенцефалічного бар'єра та розвиток набряку мозку

Гематоенцефалічний бар'єр за нормальних умов є селективним бар'єром із щільних ендотеліальних клітин, який перешкоджає надходженню великих гідрофільних молекул або токсичних речовин до мозку. Проникність ГЕБ прямо залежить від температури, дозволяючи значно збільшити транспорт речовин при температурах вище за 38–39 °C, ще збільшуючи його при вищих температурах. Значна гіпертермія мозку є потужним фактором, що спричиняє ушкодження гематоенцефалічного бар'єра із наступними змінами багатьох фізіологічних параметрів мозку [3]. Утворен-

ня набряку мозку тісно пов'язане з порушенням проникності ГЕБ при тепловому стресі. У деяких випадках порушується проникність мембран нейронів, щільні з'єднання збільшуються, підвищується їх проникність без помітної деформації [14, 15]. Тепловий стрес спричиняє дисфункцію мозку через модифікацію ГЕБ та посилення екстравазації білка в головному мозку у високоспецифічний вибірково-спосіб [15]. Гіперінтенсивність дифузії, внутрішньошлуночковий крововилив і постконтрастне посилення можуть бути вторинними щодо прямої теплової токсичності, ішемічної васкулопатії із вазогенним та/або цитотоксичним набряком з пошкодженням нейронів [33]. Більшість опублікованих випадків описують цитотоксичний набряк різних супратенторіальних локалізацій [32, 36, 40, 41]. За послідовністю виявляють вторинне порушення гематоенцефалічного бар'єра щодо судинних та/або запальних процесів [30, 42]. Надалі такі пацієнти або померли, або набули серйозної інвалідності [41]. Підвищена проникність гематоенцефалічного бар'єра вважається головним фактором розвитку набряку мозку при гіпертермічних станах. Температура, при якій розвивається набряк головного мозку, добре відповідає температурі, при якій відбувається порушення ГЕБ: повідомлялося про набряк мозку у пацієнтів, які померли від захворювань, пов'язаних із перегріванням, із T_{co} на момент смерті 39 °C [43]. У лабораторних тварин із подібною до людської внутрішньою температурою розвивається набряк головного мозку та більша проникність ГЕБ при температурах вище від 38,5–39 °C [3]. Є підстави вважати, що HSP-індукований захист клітин пов'язаний з їх функціями як молекулярного захисника. Ці молекулярні шаперони запобігають необоротній денатурації білків. Це свідчить про те, що індукція реакції HSP тісно пов'язана зі ступенем ушкодження клітин і відповідає гіпотезі про те, що зниження клітинного стресу та/або проникності ГЕБ послаблює HSP-відповідь [15]. Церебральна утилізація кисню та глюкози зазвичай збільшується при гіпертермічних станах, але точний зв'язок із температурою остаточно не з'ясований. При помірному підвищенні T_{co} швидкість церебрального метаболізму збільшується в одних ділянках, але знижується в інших. У більш екстремальних випадках гіпертермії метаболізм кисню в мітохондріях може не підніматися вище, ніж при нормотермії, а при температурі > 40 °C зменшується [44]. При гіпертермічних температурах це може означати наявність порушення поглинання мітохондріями кисню, але за відсутності підвищеного рівня лактату вказує на зниження церебральної метаболічної активності і, таким чином, пояснює когнітивний та неврологічний дефіцит. Так само недостатньо вивчені зміни церебрального кровотоку (CBF). При температурах вище за 40 °C у людини порушується взаємозалежність між церебральним кровотоком та кров'яним тиском. Це спричиняє посилення нагнітання крові до церебральних судин та внутрішньочерепну гіпертензію, а отже, набряк мозку [44]. Дослідження на тваринах показують, що CBF може збільшуватися на 24 % на кожний 1 °C підвищення температури [6], але при

температурах вище від 40–41 °С регіонарний мозковий кровотік спадає до початкового рівня або нижче [44, 45]. Порушення авторегуляції може ще більше порушити проникність ГЕБ, збільшуючи ризик розвитку системних інсультів [6].

Коагулопатії

Клітини ендотелію при гіпертермії беруть участь у фібринолітичному балансі, як це видно з клінічної практики [34]. Запальна і коагуляційна відповідь на тепловий удар призводить до пошкодження ендотелію судин, мікротромбозів і ДВЗ-синдрому внаслідок сильного пригнічення фібринолізу при поглибленні гіпертермії. Подвійний ефект підвищеної активності PAI-1 і зниження активності t-PA в системі фібринолізу може бути основною причиною протромботичного зсуву [34]. Повідомлялося також, що тепловий удар здатний спричинити венозний тромбоз [30].

Тепловий удар спричиняє ДВЗ-синдром через зниження рівня протеїнів С та S, антитромбіну III та пошкодження ендотелію судин. Унаслідок ДВЗ-синдрому можуть спричинитися внутрішньомозковий крововилив, тромбоз і незначний інфаркт, що призводить до ішемічного пошкодження [46].

Були описані й інші випадки неврологічного інсульту, зокрема у 20-річного молодика, який помер внаслідок внутрішньомозкового крововиливу. У нього розвинулась легка коагулопатія внаслідок теплового удару після фізичного перенавантаження [47]. Результати шести патологоанатомічних розтинів померлих від ТІ продемонстрували петехіальні крововиливи у головному мозку, включаючи мозкові оболонки, шлуночки, мозочок і гіпоталамус; внутрішньочерепна кровотеча спостерігалася у двох загиблих, а венозний застій — у трьох [6].

Ендотоксемія. Транслокація бактерій із шлунково-кишкового тракту

Системна гіпертермія підвищує проникність шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і збільшує швидкість транслокації кишкових бактерій та їх токсинів. Приплив крові до шлунково-кишкового тракту знижується, а гіпертермія пошкоджує клітинні мембрани, денатурує білки та посилює продукцію вільних радикалів. У результаті втрачається цілісність шлунково-кишкового бар'єра та виникає можливість потрапляння ендотоксинів із ШКТ до кровотоку [3]. Підвищення T_{co} супроводжується переміщенням крові з брижової циркуляції в ділянки шкіри, що призводить до витоку ендотоксину через пошкодження клітин та ацидозу, що є наслідком активації анаеробного метаболізму. Обмежений портальний кровообіг у декомпенсованій фазі терморегуляції не здатен впоратися з ендотоксинами, що призводить до надмірної продукції модуляторів запалення. За цим процесом слідує індукована цитокинами гіперпродукція вазоактивних факторів, що призводить до недостатності кровообігу [6, 38, 48, 49]. Витік ендотоксину внаслідок бактеріальної транслокації та вивільнення цитокинів з м'язів може активувати лейкоцитарні фракції та подразнення ендотелію судин, спричиняючи запальну відповідь. Це призводить до вивільнення прозапальних (TNF- α , IL-1 β та інтерферону γ) та протизапальних цитокинів (IL-6 та IL-10), до активації коагуляції (зі зниженим рівнем білків С і S та антитромбіну), а також до пригнічення фібринолізу [1]. Гіпертермія знижує цілісність ГЕБ, підвищуючи ймовірність того, що деякі неврологічні дисфункції пов'язані з транслокацією шлунково-кишкових бактерій або ендотоксинів [3].

Дисфункція ЦНС	Мозкова дисфункція		
	Мозочкова дисфункція		
Стадія	Гостра стадія	Реконвалесценції	Пізня стала
Клінічна картина	Порушення свідомості, судоми, глибокі психічні розлади	Тимчасова афазія, дратівливість, відсутність концентрації, дезорієнтація, марення, галюцинації, минуша дисфункція мозочка	Сталий мозочковий синдром
Частота	Універсальна	Поширена	Рідкісна

Рисунок 1. Послідовність дисфункції ЦНС та стадії неврологічних проявів при тепловому ударі (за Chih-Chiang Wang зі співавторами, 2008) [17]

Стадії неврологічних проявів при тепловому ударі

Неврологічні прояви теплового удару перебігають у 3 стадії відповідно до часу виникнення: гостру, реконвалесцентну та пізню сталу [6, 17].

У *гострій стадії* переважає церебральна дисфункція. Спостерігаються швидка стомлюваність, жах, депресія, дратівливість, ірраціональна поведінка, галюцинації, ністагм, опсоклонус, когнітивні порушення, втрата пам'яті, порушення свідомості, мозочкова атаксія, дисфагія, афазія, марення або кома, делірій, летаргія, судоми, глибокі психічні зміни, параліч, інші аномалії черепних нервів, арефлексія, міоз і відсутність стовбурових рефлексів [7, 29, 47, 50]. Серед постраждалих паломників до Мекки, які зазнали ТІ, майже третина перебувала в коматозному стані, який супроводжувався міозом та нервовими автоматизмами, судомами та судинною дистонією [6]. Неврологічні пошкодження, ймовірно, пов'язані з метаболічним розладом, набряком мозку або ішемією. Ці дефіцити характерні як для класичного теплового удару, так і для ТІ, викликаного фізичним навантаженням, хоча є думка, що останні мають більшою мірою тимчасові симптоми [47]. Перегрівання організму безпосередньо спричинило поліетіологічну церебральну дисфункцію з глибоким пригніченням свідомості в гострій стадії; розвивалися циркуляторний шок, гіпоксія і церебральна ішемія, надмірне накопичення цитотоксичних вільних радикалів та оксидантне пошкодження мозку [17]. Тепловий удар з ураженням кори головного мозку зустрічається дуже рідко [41]. Гіпервентиляція з подальшим карпопедальним спазмом та парестезіями пов'язана з коротким періодом стресу у спекотному середовищі [38].

У стадії *реконвалесценції* церебральна дисфункція поступово зменшується. Після поновлення свідомості та психіки виявляється неврологічний дефіцит: тимчасова афазія, дратівливість і відсутність концентрації, дезорієнтація, марення, галюцинації. Характерною для цієї стадії є перехідна мозочкова дисфункція [17]. Описано дифузну атрофію мозочка [1]. Неврологічні прояви у більшості пацієнтів цілком вщухають після охолодження та підтримуючої терапії. У 10–28 % пацієнтів, які пережили тепловий удар, зберігається когнітивна та моторна дисфункція, у деяких з них переважають мозочкові синдроми [50]. Після реконвалесцентного періоду церебральні розлади зазвичай минали, мозочкова дисфункція в більшості випадків теж була тимчасовою. Менше ніж 20 % пацієнтів після теплового удару одужали із залишковим нейродефіцитом [17].

Пізня стала стадія характеризується довгостроковими неврологічними та серцево-судинними ускладненнями із постійним летальним ризиком [1]. Тепловий удар також може інтенсивно прогресувати з неспецифічними ознаками та симптомами, що тривають кілька годин або навіть днів, включаючи непритомність, запаморочення, головний біль, неспокій або сплутаність свідомості, утруднення при ковтанні (бульбарні розлади) та мовленнєві розлади [50]. Стійкі неврологічні ефекти виникають у половини постраж-

далих та включають виражену дизартрію, труднощі з розумінням команд, проблеми з увагою, а також порушення м'язового тону, сили, рефлексів, ходи, координації та сенсорних функцій. Неврологічний дефіцит, який зберігається після гострої фази, включає паралегії та панцеребелярний синдром. Часто спостерігаються атаксія, дизартрія та проблеми з координацією; ністагм спостерігається рідше [52]. Менш поширеним є пошкодження кори головного мозку [53], стовбура мозку [54], спинного мозку та периферичної нервової системи [55]. Лобова дисфункція зустрічається рідко. Повідомлялося про дисфункцію базальних гангліїв [56]. Клінічні прояви здебільшого двобічні. Неврологічна дисфункція буває глибокою, повідомлялося про стійкий вегетативний стан [41]. Пацієнти можуть проявляти ознаки поліпшення протягом тижнів або місяців [53], але в деяких випадках ускладнення зберігаються протягом багатьох місяців або років [57]. Відновлення може бути мінімальним або відсутнім. У переважній більшості випадків реєструється внутрішня температура тіла 40 °C або вище [6]. Енцефалопатія при ТІ проявляється аномальними сигналами магнітно-резонансної томографії голови [31]. McNamee зі співавторами (2013) повідомили про аномальну інтенсивність сигналу у пацієнта з тепловим ударом і центральним мієлінолізом мосту. Однак у цьому випадку не було аномальної інтенсивності сигналу в стовбурі мозку [58]. Більшість тих, хто пережив ТІ, повністю одужують у середньому за 7–11 діб. Особи з уже існуючим ураженням ЦНС більш схильні до розвитку стійких наслідків [6, 58]. 33 % пацієнтів після ТІ мали значні неврологічні розлади, а 33 % хворих — легке порушення при виписці. Лише 24 % пацієнтів були без неврологічних порушень [6]. Неврологічне ушкодження не обов'язково повинно бути тимчасовим. В одній серії 24 % пацієнтів не мали неврологічних порушень, у 43 % були мінімальні порушення, але 33 % набули помірних або тяжких нейрофункціональних розладів функцій [47]. У тяжких формах PRES може спричинити значну захворюваність і навіть смертність, найчастіше в результаті гострого крововиливу або масивного набряку задньої черепної ямки, що спричиняє обструктивну гідроцефалію або компресію стовбура мозку [59, 60].

Коли розвивається пізня стадія зі сталим неврологічним дефіцитом, дисфункція мозочка є найпоширенішим симптомом [17]. З п'яти зареєстрованих випадків стійкої неврологічної дисфункції після ТІ у всіх спостерігалися мозочкові ознаки [6]. Постійний неврологічний дефіцит після теплового удару є відносно рідкісним, а мозочковий синдром є найпоширенішим проявом. Це пов'язано з індукованою гіпертермією дегенерацією клітин Пуркінє. Інші варіанти неврологічного дефіциту включають периферичну нейропатію із млявим тетрапарезом, порушення верхніх або нижніх моторних нейронів зі спастичним або млявим парапарезом/параплегією, поперечною мієлопатією з параплегією та хворобою Паркінсона [17].

Попередні дані свідчать, що 10–28 % пацієнтів, які вижили після теплового шоку, мають постійні когнітивні та функціональні неврологічні розлади. Крім того, неврологічні вади залишалися незмінними через 1 і 2 роки. Крім того, неврологічні наслідки були незалежно пов'язані зі смертністю за місяці та роки після ТІ [1]. Неврологічна та когнітивна дисфункція може виникнути гостро після епізоду гіпертермії і призвести до хронічного пошкодження, яке, як повідомляється, виникає у 50 % тих, хто вижив, переведених з відділення інтенсивної терапії після теплового удару [6]. Затримка неврологічного поновлення після теплового шоку проявляється тимчасовим поліпшенням письмових навичок постраждалого, але приблизно через 4 місяці настає пригнічення мозочкових функцій. «Мозочковий тремор» може бути дво- або однобічним, виникає постуральний тремор або без періоду спокою. Здебільшого це спричиняється розладами у ділянці зубчастого ядра та спинномозково-мозочкового тракту. Відстрочений початок дегенерації і деаферентації свідчить про те, що синдром не спричинений первинним ураженням сам по собі, але може бути наслідком розвитку постсинаптичної надчутливості або вторинної реорганізації залучених шляхів [17].

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів. *Кравець О.В.* — концепція та дизайн дослідження; *Єхалов В.В.* — аналіз отриманих даних, написання тексту; *Седінкін В.А.* — аналіз та інтерпретація даних, редагування статті; *Пилипенко О.В.* — збирання та обробка матеріалів.

References

1. Bouchama A, Abuyassin B, Lehe C, et al. Classic and exertional heatstroke. *Nat Rev Dis Primers*. 2022 Feb 3;8(1):8. doi: 10.1038/s41572-021-00334-6.
2. Rublee C, Dresser C, Giudice C, Lemery J, Sorensen C. Evidence-Based Heatstroke Management in the Emergency Department. *West J Emerg Med*. 2021 Feb 26;22(2):186-195. doi: 10.5811/westjem.2020.11.49007.
3. Kiyatkin EA, Sharma HS. Permeability of the blood-brain barrier depends on brain temperature. *Neuroscience*. 2009 Jul 7;161(3):926-939. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.04.004.
4. Koh YH. Heat Stroke with Status Epilepticus Secondary to Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES). *Case Rep Crit Care*. 2018 Jun 7;2018:3597474. doi: 10.1155/2018/3597474.
5. Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(2):111-128. doi: 10.31887/DCNS.2009.11.2/cqiu.
6. Walter EJ, Carraretto M. The neurological and cognitive consequences of hyperthermia. *Crit Care*. 2016 Jul 14;20(1):199. doi: 10.1186/s13054-016-1376-4.
7. Bazille C, Megarbane B, Bensimhon D, et al. Brain damage after heat stroke. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005 Nov;64(11):970-975. doi: 10.1097/01.jnen.0000186924.88333.0d.
8. White MG, Luca LE, Nonner D, et al. Cellular mechanisms of neuronal damage from hyperthermia. *Prog Brain Res*. 2007;162:347-371. doi: 10.1016/S0079-6123(06)62017-7.
9. Yu T, Wang L, Yoon Y. Morphological control of mitochondrial bioenergetics. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2015 Jan 1;20(2):229-246. doi:10.2741/4306.
10. Akbarian A, Michiels J, Degroote J, Majdeddin M, Golian A, De Smet S. Association between heat stress and oxidative stress in poultry; mitochondrial dysfunction and dietary interventions with phytochemicals. *J Anim Sci Biotechnol*. 2016 Jun 28;7:37. doi: 10.1186/s40104-016-0097-5.
11. Stanculescu D, Sepúlveda N, Lim CL, Bergquist J. Lessons From Heat Stroke for Understanding Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Front Neurol*. 2021 Dec 13;12:789784. doi: 10.3389/fneur.2021.789784.
12. Ni XX, Wang CL, Guo YQ, Liu ZF. Analysis of Clinical Symptoms of Guillain-Barré Syndrome Induced by Heat Stroke: Three Case Reports and Literature Review. *Front Neurol*. 2022 Jun 17;13:910596. doi: 10.3389/fneur.2022.910596.
13. Chauhan NR, Kapoor M, Singh LP, et al. Heat stress-induced neuroinflammation and aberration in monoamine levels in hypothalamus are associated with temperature dysregulation. *Neuroscience*. 2017 Sep 1;358:79-92. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.06.023.
14. Bongioanni P, Carratore RD, Corbianco S, et al. Climate change and neurodegenerative diseases. *Environ Res*. 2021 Oct;201:111511. doi: 10.1016/j.envres.2021.111511.
15. Sharma HS, Sharma A. Nanoparticles aggravate heat stress induced cognitive deficits, blood-brain barrier disruption, edema formation and brain pathology. *Prog Brain Res*. 2007;162:245-273. doi: 10.1016/S0079-6123(06)62013-X.
16. Muresanu DF, Sharma A, Patnaik R, Menon PK, Messler H, Sharma HS. Exacerbation of blood-brain barrier breakdown, edema formation, nitric oxide synthase upregulation and brain pathology after heat stroke in diabetic and hypertensive rats. Potential neuroprotection with cerebrolysin treatment. *Int Rev Neurobiol*. 2019;146:83-102. doi: 10.1016/bs.irn.2019.06.007.
17. Wang CC, Tsai MK, Chen IH, Hsu YD, Hsueh CW, Shiang JC. Neurological manifestations of heat stroke. Case report and literature review. *Taiwan Crit Care Med*. 2008;(9):257-266.
18. Peng H, Sola A, Moore J, Wen T. Caspase inhibition by cardiotrophin-1 prevents neuronal death in vivo and in vitro. *J Neurosci Res*. 2010 Apr;88(5):1041-1051. doi: 10.1002/jnr.22269.
19. Bellmann K, Charette SJ, Nadeau PJ, Poirier DJ, Loranger A, Landry J. The mechanism whereby heat shock induces apoptosis depends on the innate sensitivity of cells to stress. *Cell Stress Chaperones*. 2010 Jan;15(1):101-113. doi: 10.1007/s12192-009-0126-9.
20. Sun G, Qian S, Jiang Q, et al. Hyperthermia-induced disruption of functional connectivity in the human brain network. *PLoS One*. 2013 Apr 8;8(4):e61157. doi: 10.1371/journal.pone.0061157.
21. Ruszkiewicz JA, Tinkov AA, Skalny AV, et al. Brain diseases in changing climate. *Environ Res*. 2019 Oct;177:108637. doi: 10.1016/j.envres.2019.108637.
22. Ely BR, Brunt VE, Minson CT. Can targeting glutamate receptors with long-term heat acclimation improve outcomes following hypoxic injury? *Temperature (Austin)*. 2015 Feb 3;2(1):51-52. doi: 10.4161/23328940.2014.992657.
23. Kim JA, Connors BW. High temperatures alter physiological properties of pyramidal cells and inhibitory interneurons in hippocampus. *Front Cell Neurosci*. 2012 Jul 6;6:27. doi: 10.3389/fncel.2012.00027.
24. Franklin TB, Krueger-Naug AM, Clarke DB, Arrigo AP, Currie RW. The role of heat shock proteins Hsp70 and Hsp27 in cellu-

- lar protection of the central nervous system. *Int J Hyperthermia*. 2005 Aug;21(5):379-392. doi: 10.1080/02656730500069955.
25. Multhoff G. Heat shock protein 70 (Hsp70): membrane location, export and immunological relevance. *Methods*. 2007 Nov;43(3):229-37. doi: 10.1016/j.ymeth.2007.06.006.
 26. Li CW, Lin YF, Liu TT, Wang JY. Heme oxygenase-1 aggravates heat stress-induced neuronal injury and decreases autophagy in cerebellar Purkinje cells of rats. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2013 Jul;238(7):744-754. doi: 10.1177/1535370213493705.
 27. Racinais S, Cresswell AG. Temperature affects maximum H-reflex amplitude but not homosynaptic postactivation depression. *Physiol Rep*. 2013 Jul;1(2):e00019. doi: 10.1002/phy2.19.
 28. Yang M, Li Z, Zhao Y, et al. Outcome and risk factors associated with extent of central nervous system injury due to exertional heat stroke. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Nov;96(44):e8417. doi: 10.1097/MD.00000000000008417.
 29. Lee BH. Atypical brain imaging findings associated with heat stroke: A patient with rhabdomyolysis and acute kidney injury: A case report. *Radiol Case Rep*. 2020 Apr 8;15(5):560-563. doi: 10.1016/j.radcr.2020.02.007.
 30. Cifuentes MA, Mar n FV, S ez MVV. Heat stroke with neurological involvement. *Neurology Perspectives*. 2022;3(3):1-3. doi: 10.1016/j.neurop.2022.08.004.
 31. Hiramatsu G, Hisamura M, Murase M, Kukihara Y, Nakamura M. A Case of Heatstroke Encephalopathy With Abnormal Signals on Brain Magnetic Resonance Imaging. *Cureus*. 2021 Aug 10;13(8):e17053. doi: 10.7759/cureus.17053.
 32. Shimada T, Miyamoto N, Shimada Y, et al. Analysis of Clinical Symptoms and Brain MRI of Heat Stroke: 2 Case Reports and a Literature Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020 Feb;29(2):104-511. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104511.
 33. Guerrero WR, Varghese S, Savitz S, Wu TC. Heat stress presenting with encephalopathy and MRI findings of diffuse cerebral injury and hemorrhage. *BMC Neurol*. 2013 Jun 17;13:63. doi: 10.1186/1471-2377-13-63.
 34. Kamidani R, Okada H, Kitagawa Y, et al. Severe heat stroke complicated by multiple cerebral infarctions: a case report. *J Med Case Rep*. 2021 Jan 28;15(1):24. doi: 10.1186/s13256-020-02596-2.
 35. Kenny GP, Wilson TE, Flouris AD, Fujii N. Heat exhaustion. *Handb Clin Neurol*. 2018;157:505-529. doi: 10.1016/B978-0-444-64074-1.00031-8.
 36. Lee KL, Niu KC, Lin MT, Niu CS. Attenuating brain inflammation, ischemia, and oxidative damage by hyperbaric oxygen in diabetic rats after heat stroke. *J Formos Med Assoc*. 2013 Aug;112(8):454-462. doi: 10.1016/j.jfma.2012.02.017.
 37. Christoforidou E, Joilin G, Hafezparast M. Potential of activated microglia as a source of dysregulated extracellular microRNAs contributing to neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2020 Apr 28;17(1):135. doi: 10.1186/s12974-020-01822-4.
 38. Khan AA. Heat related illnesses. Review of an ongoing challenge. *Saudi Med J*. 2019 Dec;40(12):1195-1201. doi: 10.15537/smj.2019.12.24727.
 39. Suzuki K, Tominaga T, Ruhee RT, Ma S. Characterization and modulation of systemic inflammatory response to exhaustive exercise in relation to oxidative stress. *Antioxidants (Basel)*. 2020 May 8;9(5):401. doi: 10.3390/antiox9050401.
 40. Jakkani RK, Agarwal VK, Anasuri S, Vankayalapati S, Koduri R, Satyanarayan S. Magnetic resonance imaging findings in heat stroke-related encephalopathy. *Neurol India*. 2017 Sep-Oct;65(5):1146-1148. doi: 10.4103/neuroindia.NI_740_16.
 41. Kuzume D, Inoue S, Takamatsu M, Sajima K, Kon-No Y, Yamasaki M. A case of heat stroke showing abnormal diffuse high intensity of the cerebral and cerebellar cortices in diffusion weighted image. *Rinsho Shinkeigaku*. 2015;55(11):833-839. Japanese. doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000755.
 42. Cao L, Wang J, Gao Y, et al. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance venography features in heat stroke: a case report. *BMC Neurol*. 2019 Jun 18;19(1):133. doi:10.1186/s12883-019-1363-x.
 43. Goldstein LS, Dewhirst MW, Repacholi M, Kheifets L. Summary, conclusions and recommendations: adverse temperature levels in the human body. *Int J Hyperthermia*. 2003 May-Jun;19(3):373-384. doi: 10.1080/0265673031000090701.
 44. Cremer OL, Kalkman CJ. Cerebral pathophysiology and clinical neurology of hyperthermia in humans. *Prog Brain Res*. 2007;162:153-169. doi: 10.1016/S0079-6123(06)62009-8.
 45. Qian S, Jiang Q, Liu K, et al. Effects of short-term environmental hyperthermia on patterns of cerebral blood flow. *Physiol Behav*. 2014 Apr 10;128:99-107. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.01.028.
 46. Sonkar SK, Soni D, Sonkar GK. Heat stroke presented with disseminated intravascular coagulation and bilateral intracerebral bleed. *BMJ Case Rep*. 2012 Oct 19;2012:bcr2012007027. doi: 10.1136/bcr-2012-007027.
 47. Grogan H, Hopkins PM. Heat stroke: implications for critical care and anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2002 May;88(5):700-707. doi:10.1093/bja/88.5.700.
 48. Bondar VM, Pylypenko MM, Ovsienko TV, Nevmerzhytsky IM. Hyperthermic syndromes: etiology, pathogenesis, diagnosis and intensive care. *Medicina neotložnyh sosto nij*. 2018;(89):7-16. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0586.2.89.2018.126596.
 49. Loskutov OA, Bondar MV, Druzhyna OM, Maruniak SR, Kolesnykov VG. Heat stroke in strenuous exercises: a clinical case. *Medicina neotložnyh sosto nij*. 2021;17(2):131-136. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0586.17.2.2021.230661.
 50. Garcia CK, Renteria LI, Leite-Santos G, Leon LR, Laitano O. Exertional heat stroke: pathophysiology and risk factors. *BMJ Med*. 2022 Oct 11;1(1):e000239. doi: 10.1136/bmjmed-2022-000239.
 51. Vizir VA, Zaika IV. Diseases caused by the action of thermal factors (heat and cold) on the body: educational and methodological guide. *Zaporizhzhia: ZDMU*; 2019. 67 p. Ukrainian.
 52. Deleu D, El Siddig A, Kamran S, Kamha AA, Al Omary IY, Zalabany HA. Downbeat nystagmus following classical heat stroke. *Clin Neurol Neurosurg*. 2005 Dec;108(1):102-104. doi: 10.1016/j.clineuro.2004.12.009.
 53. Rav-Acha M, Shuvy M, Hagag S, Gomori M, Biran I. Unique persistent neurological sequelae of heat stroke. *Mil Med*. 2007 Jun;172(6):603-606. doi: 10.7205/milmed.172.6.603.
 54. Lee S, Lee SH. Exertional heat stroke with reversible severe cerebral edema. *Clin Exp Emerg Med*. 2021 Sep;8(3):242-245. doi: 10.15441/ceem.19.085.
 55. Mgarbane B, R si re D, Shabafrouz K, et al. Descriptive study of patients admitted to intensive care for heat stroke during the heatwave of August 2003. *Presse Med*. 2003;32(36):1690-1698. French. doi: PM-11-2003-32-36-0755-4982-101019-ART3.
 56. Lyons JL, Cohen AB. Selective cerebellar and basal ganglia injury in neuroleptic malignant syndrome. *J Neuroimaging*. 2013

Apr;23(2):240-241. doi: 10.1111/j.1552-6569.2011.00579.x.

57. Laxe S, Zúniga-Inestroza L, Bernabeu-Guitart M. Neurological manifestations and their functional impact in subjects who have suffered heatstroke. *Rev Neurol*. 2013 Jan 1;56(1):19-24. Spanish. doi: 10.33588/rn.5601.2012145.

58. McNamee D, Rangel A, O'Doherty JP. Category-dependent and category-independent goal-value codes in human ventromedial prefrontal cortex. *Nat Neurosci*. 2013 Apr;16(4):479-485. doi: 10.1038/nn.3337.

59. Fugate JE, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiol-

ogy, and outstanding questions. *Lancet Neurol*. 2015 Sep;14(9):914-925. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00111-8.

60. Herpertz GU, Nykamp L, Radke OC. Lethal Heatstroke with Disseminated Intravascular Coagulopathy. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2022 Jan;57(1):68-78. German. doi: 10.1055/a-1508-0726.

Отримано/Received 03.09.2023

Рецензовано/Revised 14.09.2023

Прийнято до друку/Accepted 22.09.2023 ■

Information about authors

Olha Kravets, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: 535951@ukr.net, 602@dsma.dp.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1340-3290>

Vasyl Yekhalov, PhD, Associate Professor at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: sesualiy@gmail.com; phone: +380 (63) 276-64-35; <https://orcid.org/0000-0001-5373-3820>

Vladyslav Sedinkin, PhD, Associate Professor at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: dnepr_vlad@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-8894-1598>

Olha Pylypenko, Assistant at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: kvasha.olia@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9836-0968>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. Kravets O. — research concept and design; Yekhalov V. — data analysis and interpretation, writing the article; Sedinkin V. — data analysis and interpretation, critical revision of the article; Pylypenko O. — collection and assembly of data.

O.V. Kravets, V.V. Yekhalov, V.A. Sedinkin, O.V. Pylypenko
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Neurological disorders with general overheating of the body (scientific and literary review)

Abstract. Based on the understanding of the pathophysiology of heat stroke, it has been suggested that heat stroke can be considered as a form of hyperthermia that is associated with a systemic inflammatory response leading to a syndrome of multiple organ dysfunction in which encephalopathy predominates. Mechanisms of neuronal injury in heat stroke include: cellular effects (damage to membranes, mitochondria, and DNA, stimulation of excitotoxic mechanisms, protein denaturation), local effects (ischemia, inflammatory changes, edema, cytokine release, vascular damage), systemic effects (changes in cerebral blood flow, endotoxemia, translocation of bacteria through a dysfunctional gastrointestinal tract). Neurological manifestations of heat stroke develop in 3 stages according to the time of occurrence: acute, convalescent and late. In the acute stage, cerebral dysfunction prevails. Overheating of the body directly caused polyetiological cerebral

dysfunction with deep suppression of consciousness in the acute stage; circulatory shock, hypoxia and cerebral ischemia, excessive accumulation of cytotoxic free radicals and oxidant brain damage developed. During the convalescence stage, cerebral dysfunction gradually decreases. This stage is characterized by transient cerebellar dysfunction. For the late stage, long-term neurological and cardiovascular complications with a constant risk of death are typical. When late stage with permanent neurologic deficits develop, cerebellar dysfunction is the most common symptom. The delayed onset of degeneration and deafferentation suggests that the syndrome is not caused by the primary lesion itself but may be a consequence of postsynaptic hypersensitivity or secondary reorganization of the involved pathways.

Keywords: general body overheating; neuronal damage; stages; complications