



КРАВЕЦЬ О.В., ПЛОЩЕНКО Ю.О., ЄХАЛОВ В.В.

СТРЕС-ІНДУКОВАНА ГІПЕРТЕРМІЯ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)

Дніпровський державний медичний університет. м. Дніпро, Україна

«Якщо лихоманка спричинена стресом, важливо зменшити стрес»

Перріш К.М. (2021)

РЕЗЮМЕ

Стрес-індукована гіпертермія (SIH) є фізіологічною реакцією організму на психологічний стрес. Нині в стані хронічного стресу перебуває 88 % населення. Психогенна гіпертермія частіше зустрічається в осіб молодого віку жіночої статі. Психогенна лихоманка не пов'язана з імунологічним запальним процесом, немає збільшення медіаторів запалення. Механізмом розвитку стрес-індукованої гіпертермії є активація симпатoadреналової системи, вазоконстрикція, підвищення рівня кортикостерону та термогенезу бурого жиру. Постійна симпатична стимуляція призводить до утворення у білій жировій тканині локусів, що експресують термогенін. Дофамінергічні та норадренергічні сполуки не впливають на інтенсивність гіпертермії. Прийом нестероїдних анальгетиків не впливає на цей тип гіпертермії. Нейролептики при психогенній гіпертермії малоефективні. Ефективні препарати, які володіють анксиолітичними властивостями, які при збільшенні дози значно зменшують базальну температуру тіла. Серотонінергічні рецептори відіграють ключову роль у модуляції поведінкових, вегетативних і ендокринних реакцій на стрес. Ефективні агоністи ГАМК та антидепресанти. Для лікування хронічного варіанту SIH рекомендовано застосування флуоксетину. Як немедикаментозні способи лікування функціональної гарячки застосовуються психоосвіта; психотерапія з навколишнім середовищем коригування (вербальне або невербальне виведення невідреагованих негативних емоцій і конфліктів); когнітивно-поведінкова або інша психологічна терапія, медитація, релаксаційний тренінг; йога та практики, які спрямовані на зменшення стресового стану та психічних розладів.

Ключові слова: мстрес, гіпертермія, термогенез, вазоспазм, лікування.

ВСТУП

Стрес-індукована гіпертермія (SIH: Stress-induced hyperthermia) визначається як фізіологічна реакція, що характеризується підвищенням температури тіла, яке виникає внаслідок спричинених стресовими подразниками загроз гомеостазу [1]. У пацієнта з психогенною лихоманкою мозок координує реакцію вироблення тепла у відповідь на психологічний стрес. Цей стан також називають «гіпертермією, спричиненою стресом». На жаль, цьому патологічному стану в доступних вітчизняних та закордонних літературних джерелах приділено недостатньо уваги.

Докази отримання інформації. Статті відбору були включені для дослідження, якщо вони (1) були опубліковані українською, англійською та португальською мовами, (2) повідомляли про пов'язані із психічним стресом розлади здоров'я людини, (3) повідомляли про поширеність стрес-індукованої гіпертермії, (4) інформували про медикаментозні та немедикаментозні шляхи лікування стрес-індукованої гіпертермії, (5) використовували дизайн обсерваційного дослідження (когортний або перекресний). Був здійснений ретроспективний інформаційний пошук джерел інформаційних даних за просторово-векторною моделлю дескрипторної системи, базованої на класифікаторах, доповнений

Для кореспонденції: ВАСИЛЬ ЄХАЛОВ – кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО, Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна, ORCID 0000-0001-5373-3820, sesualiy@gmail.com

шляхом ручного пошуку списків літератури включених статей.

Синтез доказів. Психогенна лихоманка була вперше описана в 1930 році, її світова розповсюдженість становить 3,6 % серед нозокоміальних неінфекційних пацієнтів [2]. Повідомляється, що стрес-індукована гарячка складає 18 % випадків лихоманки невідомого походження у дітей [3]. Цей розлад відомий як термоневроз, тобто підвищення температури тіла, викликане стресом. Іноді його називають психічною гіпертермією, спричинену стресом, коли температура тіла стійко утримується вище 37,2 °C. З деонтологічних міркувань Ока Т. (2015) пропонує називати підвищення центральної температури (T_{co}), пов'язане із психологічним стресом, «функціональною гіпертермією» [4]. Психогенна лихоманка в МКХ-11 як нозологічна одиниця не визначається [5].

Після повномасштабного вторгнення ворога в Україну поширеність психологічного стресу серед населення у 2022 році дорівнювала 83 %, а у 2023 (восьма хвиля всеукраїнського статистичного дослідження) – 88 %. У порівнянні з довоєнним часом наразі кількість випадків стрес-індукованої гіпертермії в нашій країні зросла приблизно у 12 разів, але достовірних статистичних даних ми не маємо з причини гіподіагностики стану (він здебільшого трактується лікарями як гарячка нез'ясованого генезу або синдром Мюнхгаузена) [6] та значного обмеження кількості звернень громадян з цієї причини до лікувальних закладів.

Патофізіологічні аспекти стрес-індукованої гіпертермії. У людей, як і у теплокровних тварин, сприйняття стресу корелює з високою активністю автономної нервової системи, що призводить до збільшення артеріального тиску, частоти пульсу та підвищення температури [7, 8]. Емоційний стрес обумовлює системну реакцію, під час якої посилений м'язовий метаболізм є більш біологічно адаптивним [9]. У гомойотермних істот це сприяє підвищенню м'язового кровотоку, тонуусу та метаболізму для оптимізації негайної активної (бойової) або пасивної (уникнення) поведінкової реакції [10].

За умов емоційного перезбудження окремі пацієнти демонструють надзвичайно високу внутрішню температуру тіла (до 41°C), тоді як інші мають постійну низьку високу T_{co} (37-38 °C) під час хронічного стресу [4]. У сучасному суспільстві психогенна лихоманка набуває значення в якості проблеми психосоматичної медицини [10]. SІН не є запальним процесом, оскільки формується незалежно від шляху арахідонової кислоти [2]. Різниця між цими двома явищами полягає в патогенезі гіпертермії, якщо SІН може перебігати за серотонінергічним та глутаматергічним типом, то

при лихоманці інфекційного походження підвищення температури буде відповідати наявності екзогенних пірогенів [1]. Психогенна лихоманка не пов'язана з імунологічним запальним процесом. У пацієнтів з психогенною лихоманкою не очікується збільшення медіаторів запалення. Проте стрес може спричинити підвищення рівня сироваткових медіаторів запалення, таких як простагландин E2, IL-1 β та IL-6 [5]. Концептуальна різниця між нейрогенною та інфекційною лихоманкою полягає у підвищенні базальної температури тіла, характер якого зазвичай буває коротким або середнім за тривалістю із наступним поступовим поверненням до початкової базальної температури [11].

Перебіг SІН зазвичай монофазний [1], тобто після стресу температура тіла повертається до стартової. З іншого боку, було визначено, що у випадках, коли індивід неодноразово піддається стресовому подразнику, можлива хронізація процесу. Це може бути пов'язано з негативним досвідом у ранньому або юному віці, через аверсивну пам'ять між певним стимулом і ситуацією [4]. SІН, як правило, проявляється у двох формах – або у формі стійкої субфебрильної лихоманки (37,2-38 °C), або раптового стрибка температури тіла, яка може перевищувати 40 °C.

На відміну від спричиненого стресом транзиторного незначного збільшення центральної температури у здорових суб'єктів, у деяких людей визначається надзвичайно висока T_{co} (до 41 °C) коли вони піддаються емоційному впливу події, в той час як інші демонструють постійний субфібрилітет (37-38 °C) протягом місяців і навіть років або при формуванні хронічного стресу [4, 11]. Ретроспективно SІН спостерігався у віці 3-56 років, здебільшого у 13-річних, а співвідношення чоловіків / жінок було 1:1.19 [6, 11]. Психогенна лихоманка – це психосоматичне захворювання, яке частіше спостерігається у жінок молодого віку. В експерименті у самиць щурів при SІН центральна температура була на 1,3 °C вища, ніж у самців. Це може бути наслідком диференціальної реакції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової вісі (НРА), оскільки естрогени здатні сприяти вивільненню кортикотропіну, який пов'язаний із термогенезом [11]. У деяких пацієнтів розвивається надзвичайно високий T_{co} через емоційні події, які завдають негативного впливу (міжособистісні конфлікти, особливо з близькими людьми), здебільшого у людей, які здатні обмежувати емоційні прояви та важко переживають минулі негативні ситуації. Часто у схильних осіб T_{co} була вищою безпосередньо перед очікуваними емоційними подіями, ніж після емоційного перенапруження, або в ту саму годину дня за безстресових умов. Так у частки школярів температура ротової порожнини збільшувалася майже

на 1 °C перед змаганнями з боксу (37,55 °C); в дні перегляду фільму в окремих групах дівчат підліткового та двадцятирічного віку; у деяких підлітків у дні відвідування школи («шкільна лихоманка» зникала після переведення школярів до іншого учбового закладу); при медичному огляді та синдромі жорстокого поводження з дітьми, але гіпертермічний ефект екзаменаційного стресу був слабшим, ніж при інших емоційних подіях [2, 4]. Ми мали можливість спостерігати стійку клініку фебрильної температури на тлі гіпертензії та тахікардії у кількох дітей у віці 8-10 років, які виявилися «просунутими» геймерами. Подібна ситуація спостерігалася у телефоністок, які підслухували чужі розмови та емоційно реагували на них [6]. Існують повідомлення про виникнення SІH у священників після сповіді.

Найпоширенішим супутнім захворюванням при SІH була ортостатична непереносимість [2]. Пацієнти із хворобою Дауна та когнітивною дисфункцією більш чутливі та набагато менш стійкі до психологічного стресу та розвитку SІH [3].

Деякі пацієнти із психогенною лихоманкою можуть не помічати (або не відчувати) втоми чи стресу, навіть якщо їх організм страждає від гіпертермії. Більшість таких пацієнтів мають холодні, липкі руки. Ці пацієнти не усвідомлюють триваючої напруги симпатичної нервової системи через стрес. Вони вважають, що вони розслаблені, але насправді не можуть досягти релаксації. Це явище частіше зустрічається у перфекціоністів або в людей із сильним почуттям відповідальності, які не хочуть створювати незручностей для інших (надмірна адаптація). Травматичне ушкодження в дитинстві або у підлітковому віці іноді сприяє підвищенню рівня напруженості та труднощів із розслабленням. У хворих зі стійкою субфебрильною температурою часто спостерігається низка пов'язаних зі стресом численних симптомів, таких як втома, головний біль або безсоння [11]. Тому вони переживають через субфебрильну лихоманку навіть при незначному підвищенні T_{so} вище 37,0 °C як через інвалідацію, тоді як інші є невротиками та страждають від високої тривожності, панічних та посттравматичних соматоформних (конверсійних) стресових розладів [11]. Окремі випадки були пов'язані із ВІЛ-, COVID-19-та канцерофобією [5, 6]. Крім того, спостерігається психогенна лихоманка у пацієнтів з міалгічним енцефаломієлітом, синдромом хронічної втоми або фіброміалгією [4, 11]. Відомі випадки вимушеного відкладення планових операцій з причини стрес-індукованої гіпертермії [12]. Зміни у вегетативній нервовій системі та секреції гормонів або психологічна нестабільність у дітей можуть сприяти психогенному стресу, що інколи спричиняє серйозну гіпертермію

протягом післяопераційного періоду, яка не реагує на антипіретичну терапію [3].

В експериментах на тваринних моделях було встановлено, що соціальні чинники справляють більший вплив на SІH, ніж екологічні. Соціальна конфронтація породжує SІH через підвищення рівня кортикостерону приблизно через 10-30 хвилин після впливу стресорного фактору [1]. Тривало ізольовані та іммобілізовані (особливо при впливі температури у 8 °C) тварини демонстрували вищу реакцію SІH порівняно з тими особинами, що вільно пересувалися. Так само реагували самиці тварин, які опікувалися малечою або були позбавлені репродуктивної можливості [1]. Величина SІH виявилася більшою у акліматизованих до холоду тварин, ніж у шурів контрольної групи. Було доведено, що SІH може бути ослаблений у присутності конспецифіків [4]. Підвищення температури буває меншим, коли тварини після сприйняття стресової події об'єднуються до пар. Феромони, що продукуються конспецифіками, аналізуються нюховою системою. З цієї причини відбувається соціальне демпфування без необхідності фізичного контакту. При цьому також доцільно враховувати афективні та емоційні зв'язки, які сприяють звільненню окситоцину, який протидіє стресовим ефектам, відіграє важливу роль у реалізації «просоціального» (соціалізуючого), швидкого антидепресивного, анксиолітичного та ейфоризуючого ефектів [1].

Психологічний стрес викликає гіпертермію, спричиняючи симпатичні та нейроендокринні реакції, включаючи термогенез бурого жиру (BAT), шкірну вазоконстрикцію, тахікардію та вивільнення глюкокортикоїдів [10]. Катехоламіни й тироксин активують процеси теплопродукції. Стресогенне підвищення тону симпатико-адреналової системи призводить до розвитку інсулінорезистентності, яка є однією з найважливіших причин формування катетаболічного синдрому [13]. Критичним механізмом для SІH є вазоконстрикція [9]. Підвищення концентрації катехоламінів у крові, активація $\alpha 1$ - та β -адренорецепторів призводять до підвищення тону артеріол та частоти серцевих скорочень, що в поєднанні із високим рівнем реніну призводить до підвищення артеріального тиску [14, 15, 16].

Роз'єднувальні білки переносять аніони з внутрішньої на зовнішню мітохондріальну мембрану, тим самим відокремлюючи (або від'єднуючи) окислювальне фосфорилування від синтезу АТФ і розсіюючи енергію, що зберігається в потенціалі мітохондріальної мембрани у вигляді тепла. Постійна симпатична стимуляція призводить до утворення у білій жировій тканині докусів, що експресують термогенін (UCP-1). Раніше вважалося, що Ucp1 працює лише у новонароджених, але як білок UCP1, так і його мРНК нещодавно були виявлені

у дорослих людей. Норадреналін, що виділяється симпатичними нервовими волокнами, активує чутливу до гормону бурої жирової тканини ліпазу, яка гідролізує внутрішньоклітинні тригліцериди через певний каскад реакцій. USCP1 активується утвореними вільними жирними кислотами і процес фосфорилування-роз'єднання інтенсифікується [17] з вивільнення глутамату з ретиногіпоталамічного тракту, може бути підвищення термогенезу в бурому жирі [9]. Оскільки агоніст $\beta 3$ індукує мРНК USCP-3, адренергічний USCP3 – залежний термогенез у м'язах може відігравати вирішальну роль у розвитку SIH [9]. Синтез роз'єднувального білка може бути активований у скелетних м'язах, які в людей є основним місцем індукованого симпатоміметиками термогенезу внаслідок постійної адренергічної стимуляції. Активоване катехоламінами збільшення внутрішньоклітинного Ca^{2+} генерує тепло. Опосередкована $\beta 3$ - адренорецепторами гіперреакція термогенезу без тремтіння відіграє у пацієнтів провідну роль у розвитку гіпертермічної відповіді [2].

Автономна нервова система впливає на модуляцію температури, тоді як основними ефекторними органами є VAT та кровоносні судини [10]. У першому випадку він контролюється іннервацією через $\beta 3$ - адренорецептори, які переважно розміщені у VAT, та гіпоталамо-медулярний глутаматергічний сигнал. Втрати тепла обмежуються за рахунок звуження судин шкіри, що обумовлено симпатичною відповіддю α -адренорецепторів [1, 10]. Доведена важлива роль у розвитку SIH при аверсивних ситуаціях активації ангіотензинових рецепторів першого типу (AT1), що є додатком до модифікації серцево-судинної системи за рахунок стимуляції α -адренорецепторів [1]. Крім того, активується гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь, стимулюючи нейросекрецію гормону кори наднирникових залоз, що у свою чергу підвищує продукцію глюкокортикоїдів у корі наднирникових залоз, що стимулює два катаболічних процеси: глюконеогенезу та ліполізу, які сприяють активності термогенезу [1, 4]. При SIH помірна тахікардія спричиняється без зменшення ударного об'єму, що забезпечує збільшення надходження кисню для споживання VAT і розподілення тепла по всьому організму. Цей процес отримав назву «серцевий термогенез» [10, 18]. Дослідження на тваринних моделях довели, що присутність β -ендорфіну, тобто гормону, що вивільняє кортикотропін, та норадреналіну в мозку поряд з активацією симпатичної нервової системи залучені до механізму розвитку гострої стрес-індукованої гіпертермії [6].

У центральному ланцюговому механізмі керування симпатичними реакціями, спричиненими стресом, важливу роль відіграє гіпоталамомеду-

лярний глутаматергічний моносинаптичний шлях від дорсальної частини DMH до симпатичних премоторних нейронів у rMR (рис.1). Вірогідно, цей шлях спільний з термогенною та серцево-судинною реакціями на стресові подразники. Нейропептиди орексину (гіпокретину) можуть сприяти низхідній передачі імпульсів, ймовірно, через потенціювання глутаматергічного передавання до симпатичних премоторних нейронів у rMR. Інший моносинаптичний шлях від вентральної частини DMH до PVH сприяє індукованій стресом активації вісі НРА для стимулювання вивільнення гормону стресу. Ділянки мозку, що передують DMH у стресовій схемі, в подальшому ще належить ідентифікувати, оскільки залишається відкритим питання, як ці зони здатні активувати дві окремі популяції нейронів у дорсальній та вентральній частках DMH для регуляції симпатичних та нейроендокринних реакцій. Стимуляція латеральної габенули спричиняє термогенез VAT, шкірну вазоконстрикцію та серцево-судинні реакції, що імітують реакції на стрес. Нейрони, що розташовані медіально всередині латеральної габенули, активуються стресом соціального збитку чутливим до діазепаму шляхом [1, 10].

Раніше вважалося, що бурий жир присутній у плоді, новонароджених і тільки у 10,6 % дорослих, але більше 10 років тому було доведено наявність функціонального VAT у більшості дорослих людей, що пов'язано з кращим обміном речовин та нижчим ризиком виникнення серцево-судинних хвороб та цукрового діабету другого типу. Доказом участі VAT у лихоманці, а також у гіпертермії, спричиненій емоційним стресом, є спостереження, що підвищення температури VAT передуює підвищенню температури всього тіла [9]. Не зважаючи на існування важливої активації термогенезу через споживання VAT, є також важливий термогенез серцевого походження, що в обох випадках обмежує виведення тепла до зовнішнього середовища [1]. У людини психологічний стрес часто індукує розуміння складних ситуацій, що, вірогідно, потребує інструкцій від залученої до когнітивних здібностей ділянки кори головного мозку [19]. Нейрони які спеціалізуються на термогенезі для VAT і вазоконстрикції переважно зустрічаються в ділянці рострального медулярного шва (rMR), яка охоплює ядро білого шва [1, 19]. Зони мозку, які залучені до SIH, включають префронтальну кору, медіальну мигдалину, латеральний вузол та орексинвісні нейрони [4]. Нейрони, які містять везикулярний транспортер глутамату (VGLUT 3), містять рецептори як для серотоніну, так і для ГАМК та ідентифіковані як глутаматергічні нейрони [1, 10]. Було продемонстровано глутаматергічну ідентичність нейронів дорсальної області гіпоталаму-

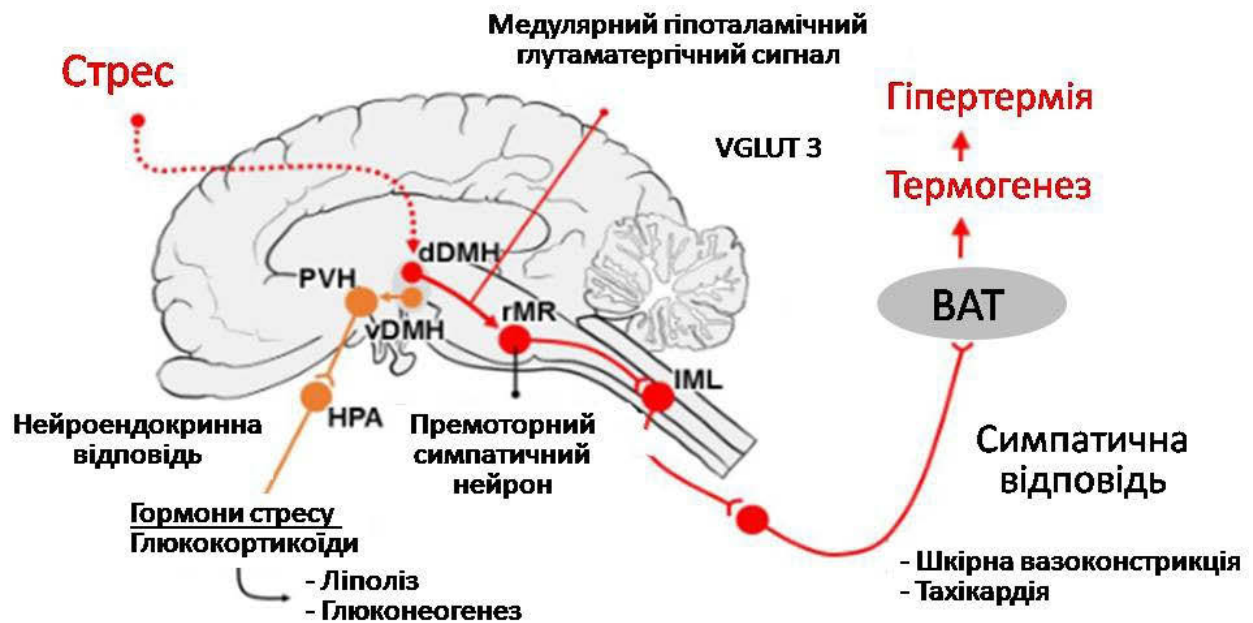


Рис. 1. Модуляція температури та механізми, пов'язані з розвитком SIH (за Mota-Rojas D., Miranda-Cortes A., Casas-Alvarado A. et al., 2021) [1].

HPA – гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь;

BAT – бурий жир;

dDMH – дорсальна частина дорсомедіального гіпоталамусу;

IML – латеральне проміжне ядро;

PVH – паравентрікулярне гіпоталамічне ядро;

rMR – ростральний медулярний шов;

VDMH – вентральна частина дорсомедіального гіпоталамусу;

VGLUT 3 – везикулярний транспортер глутамату.

су (DHAvglut2), які іннервують бліде ядро шва та забезпечують унікальну схему для активації термогенезу, що обумовлює рефлекторну вазодилатацію, яка виникає у людей з почервонінням шкіри при SIH [20].

Дослідження з використанням тваринної моделі важкого тривожного розладу, що характеризується рецидивуючими панічними нападами, довело, що опосередкована рецептором NMDA активація нейронів DMH відповідає за активність панікоподібних реакцій (тахікардії, тахіпноє, гіпертензії та підвищеної тривожності). Шлях DMH–rMR опосередковує симпатичну причинність цих панічних реакцій. Дослідження на волонтерах із застосуванням найсучасніших технологій для неінвазивної візуалізації узгоджують основні експериментальні результати та клінічні докази щодо психогенної лихоманки та інших психосоматичних симптомів, включаючи панічний розлад [10].

Логістика формування медикаментозного та немедикаментозного впливу на стрес-індуковану гіпертермію. Дофамінергічні та норадренергічні сполуки не впливають на інтенсивність SIH-відповіді [7, 8]. Введення антагоністу α_1 / α_2 празозину не впливає на гіпертермічну реакцію

та клітинний обмін, що узгоджується з відсутністю його впливу на перебіг SIH [9].

Емоційний стрес підвищує температуру тіла через прозапальні цитокіни та PGE2-незалежні механізми незалежний цитокін і механізми простагландину E 2 (PGE 2). Таким чином, системний прийом нестероїдних анальгетиків (НПЗЗ), таких як фенілбутозон, ацетамінофен, індометацин, аспірин або ібупрофен, не здатний пригнічувати цей тип гіпертермії [1, 7, 21], хоча вони ефективні при більшості лихоманок.

Нейролептики (галоперидол, хлорпромазин, клоzapін, пімозид, сульпірид) дуже незначно впливають на активність SIH [1].

Жодних анксиолітичних властивостей не було приписано загальним анестетикам (етомідат, пропofол), оскільки не існує повідомлень з використання цих сполук в лікуванні SIH [7, 8].

Ефективні препарати, які володіють анксиолітичними властивостями, наприклад бензодіазепіни (діазепам, сибазон, флунітразепам, мідазолам, рогіпнол, хлордіазепоксид, оксазепам, нітразепам і алпразолам) залежно від дози знижують прояви SIH, а при вищих дозах значно зменшують базальну температуру тіла [1, 7, 21].

Серотонінергічні рецептори відіграють ключову роль у модуляції поведінкових, вегетативних і ендокринних реакцій на стрес. З підтипів рецепторів серотоніну є рецептор 5-HT_{1A}. Вважається, що він відіграє ключову роль у патофізіології тривоги та депресії. Зокрема, депресія пов'язана з посиленням пресинаптичного рецептора 5-HT_{1A} (буспірон, флезіноксан, лізурид, тандоспірон, 8-ОН-DRAT) та постсинаптичних рецепторів зниження регуляції. Як правило, агоністи рецепторів 5-HT_{1-7A} (аріпіпразол, пароксетин) мають анкісіолітичну дію на гризунів та людей [1, 4, 7, 9].

Баклофен спричиняє гіперполяризацію висхідних нервів і гальмування як моно-, так і полісинаптичних рефлексів на рівні спинного мозку за рахунок стимуляції ГАМКВ-рецепторів, завдяки чому блокується вивільнення амінокислот (глутамату і аспартату), що характеризує новий механізм протидії СІН. Габоксадол – частковий агоніст рецепторів ГАМКА і антагоніст рецепторів ГАМКС. Золпідем подразнює бензодіазепінові ω – рецептори в альфа структурі ГАМК-комплексу нервових закінчень, які розташовуються в моторико-сенсорній та інших зонах кори головного мозку людини [7, 8].

З барбітуратів припустимо застосування фенобарбіталу підвищує активність монооксигеназної ферментної системи, зменшує збудливу дію на ЦНС глутамату та аспартату [7, 8].

Метирапон, інгібітор цитохрому P(450), який використовується для пригнічення синтезу кортикостерону, запускає біологічні маркери стресу, різко знижував фізіологічну СІН-реакцію у непровокованих лабораторних тварин незалежно від глюкокортикоїдів і нейростероїдів [22]. Показали певну ефективність кортикотропін-релізінг гормон, опіоїдні пептиди.

Лікування напроксеном призводить до згасання лихоманки протягом 24 годин у пацієнтів з СІН, тоді як пацієнти з інфекційними захворюваннями демонструють слабку відповідь. Таким чином, напроксеновий тест був запропонований як корисний діагностичний інструмент для диференціації гіпертермії інфекційної та неінфекційної етіології. Однак низька чутливість і специфічність напроксенового тесту обмежує його доцільність при СІН [18].

Для лікування хронічного варіанту СІН рекомендовано застосування флуоксетину, механізм дії якого зумовлений вибірковою пригніченням зворотного захоплення нейронального серотоніну в центральній нервовій системі. Флуоксетин також є слабким антагоністом мускаринових, гістамінових та α -адренорецепторів [7, 8].

В багатьох випадках при СІН є досить ефективним призначення антидепресантів, особли-

во серотонінергічних трициклічних препаратів (амітриптиліну та кломіпраміну) та селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (пароксетин) [4, 11]. Проте інгібітори зворотного захоплення серотоніну/норадреналіну слід призначати з обережністю, оскільки вони активують системи норадреналіну в середині мозку, що призводить до активації симпатичної нервової системи та підвищення T_{co}. Комбінація дулоксетину та клоназепаму для лікування СІН демонструє кращий синергічний ефект і більш швидке функціонування, ніж будь-який препарат окремо [6]. Паралельно необхідно лікувати фізичні та/або психічні захворювання [4, 11].

Як немедикаментозні способи лікування функціональної гарячки застосовуються психоосвіта; психотерапія з навколишнім середовищем, коригування (вербальне або невербальне виведення невідрагованих негативних емоцій і конфліктів); когнітивно-поведінкова або інша психологічна терапія, медитація, релаксаційний тренінг; йога та практики, які спрямовані на зменшення стресового стану та психічних розладів [4, 11].

ВИСНОВКИ

1. Стрес-індукована гіпертермія набуває значного поширення серед населення в умовах воєнного часу та стихійних лих.

2. Недооцінювання важкості цього патологічного стану здатне призвести до виникнення серйозних ускладнень.

3. Гіподіагностика стрес-індукованої гіпертермії призводить до неадекватного медикаментозного та немедикаментозного лікування цього патологічного стану.

Автори літературного огляду сподіваються, що надана інформація буде корисною для анестезіологів, лікарів першого контакту та медичних фахівців різних спеціальностей.

Фінансування / Funding

Немає джерела фінансування / There is no funding source.

Конфлікт інтересів / Conflicts of interest

Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів / All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval

Ця дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та затверджено місцевим комітетом з етики досліджень / This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: 09.01.2024

Після доопрацювання / Revised: 31.01.2024

Прийнято до друку / Accepted: 29.02.2024

Опубліковано онлайн / Published online: 30.03.2024

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Mota-Rojas D., Miranda-Cortés A., Casas-Alvarado A. et al. *Neurobiología y modulación de la hipertermia inducida por estrés agudo y fiebre en los animales. banico Veterinario. 2021;11:12-17 doi: <http://dx.doi.org/10.21929/abavet2021.11>. (in Portuguese).*
2. Ishizaki Y., Yanagimoto Y, Fujii Y. et al. *Psychogenic fever and postural tachycardia syndrome among school-aged children and adolescents with fever of unknown origin. BioPsychoSocial Medicine. 2022;16:9.1-5. doi: <https://doi.org/10.1186/s13030-022-00238-1>.*

3. Koizumi, K., Numano, F., Tandou, T. et al. Postoperative hyperthermia-induced multiple organ failure in a child with Down syndrome: a case report. *J Med Case Reports*.2022;16:84. doi: <https://doi.org/10.1186/s13256-022-03305-x>.
4. Oka T. Stress-induced hyperthermia and hypothermia. *Handbook of Clinical Neurology*. 2018;157:599-621. doi: 10.1016/B978-0-444-64074-1.00035-5.
5. Imataki O., Uemura M. Psychogenic fever due to worry about COVID-19: A case report. *Clin Case Rep*. 2021;9:04560.1-4. doi: 10.1002/ccr3.4560.
6. Xu M., Zhang X., Xu Z. et al. Psychogenic fever in a patient with small cell lung cancer: a case report. *BMC Cancer*. 2015;15(445):1-4. doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1462-z>.
7. Vinkers C.H., van Bogaert M.J., Klanker M. et al. Translational aspects of pharmacological research into anxiety disorders: the stress-induced hyperthermia (SIH) paradigm. *Eur J Pharmacol*. 2008;585(2-3):407-25. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.02.097.
8. Vinkers C.H., Penning R., Marieke M. et al. Stress-Induced Hyperthermia in Translational Stress. *Research. The Open Pharmacology Journal*. 2010;4:30-35. doi: <https://openpharmacologyjournal.com/contents/volumes/V4/TOPHARMJ-4-30/TOPHARMJ-4-30.pdf>.
9. Eskilsson A., Shionoya K., Enerbäck S. et al. The generation of immune-induced fever and emotional stress-induced hyperthermia in mice does not involve brown adipose tissue thermogenesis. *The FASEB Journal*. 2020;34:5863-5876. doi: 10.1096/fj.201902945R.
10. Nakamura K. Neural circuit for psychological stress-induced hyperthermia. *Temperature (Austin)*. 2015;2(3):352-61. doi: 10.1080/23328940.2015.1070944.
11. Oka T. Psychogenic fever: how psychological stress affects body temperature in the clinical population. *Temperature (Austin)*. 2015;2(3):368-78. doi: 10.1080/23328940.2015.1056907.
12. Koren S.F., Engel L.E., Möller M.P. Preoperative psychogenic fever: to operate or not to operate. *J Surg Case Rep*. 2021;2021(3):114. doi: 10.1093/jscr/rjab114.
13. Koval S.M., Snigurska I.O. Stress-induced arterial hypertension and wartime arterial hypertension are formidable challenges for modern Ukraine. *Arterialnaia hipertenzia*. 2015;5(43):13-18. (In Ukrainian).
14. Lukianchuk E. Stress as an urgent medical and social problem in the conditions of military aggression. *Ukrainian medical Chasopis*. 2015;1(105):11-12. (In Ukrainian).
15. Bondar V.M., Pilipenko M.M., Ovsienko T.V., Nevmergitsky I.M. Hyperthermic syndromes: etiology, pathogenesis, diagnosis and intensive therapy. *Emergency medicine*. 2018;2(89):7-16. doi: 10.22141/2224-0586.2.89.2018.126596. (In Ukrainian).
16. Filimonov V.I., Sukhomlinova I.T., Tikhonovska M.A. et al. Thermo-regulation. Educational and methodological manual. *Zaporizhzhia*. 2015; 20-21. (In Ukrainian).
17. Pravednikova A.E., Shevchenko S.Y., Kerchev V.V. et al. Association of uncoupling protein (Ucp) gene polymorphisms with cardiometabolic diseases. *Mol. Med*. 2020; 26:51. doi: <https://doi.org/10.1186/s10020-020-00180-4>.
18. Moideen S, Anver PC, Uvais NA, et al. Positive naproxen test in psychogenic fever. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2021;23(3):20102630. doi: <https://doi.org/10.4088/PCC.20102630>.
19. Lin D. How stress can cause a fever. *Nature*. 2020;580:189-190. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-00873-0>.
20. Machado N.L.S., Stephen B.G. Abbott I S.B.G., Jon Resch J. et al. A glutamatergic hypothalamomedullary circuit mediates thermogenesis but not heat conservation during stress-induced hyperthermia. *Curr Biol*. 2018; 28(14): 2291-2301.e5. doi:10.1016/j.cub.2018.05.064.
21. Olivas L, Villagrà A. Technical Note: Effect of handling on stress-induced hyperthermia in adult rabbits. *World Rabbit Sci*. 2013; 21: 41-44 doi:10.4995/wrs.2013.1178.
22. Drouet J.-B., Virginie Michel V., André Peinnequin A. et al., Metyrapone blunts stress-induced hyperthermia and increased locomotor activity independently of glucocorticoids and neurosteroids. *Psychoneuroendocrinology*. 2010; 35(9):1299-310. doi: 10.1016/j.psyneuen.2010.03.001.

KRAVETS O.V., PLOSHCHENKO YU.O., YEKHALOV V.V.

STRESS-INDUCED HYPERTHERMIA (LITERATURE REVIEW)

Dnipro State Medical University. Dnipro, Ukraine

RESUME

Stress-induced hyperthermia (SIH) is a physiological response of the body to psychological stress. Currently, 88 % of the population is in a state of chronic stress. Psychogenic hyperthermia is more common in young women. Psychogenic fever is not associated with an immunological inflammatory process, there is no increase in inflammatory mediators. The mechanism of the development of stress-induced hyperthermia is the activation of the sympathoadrenal system, vasoconstriction, an increase in the level of corticosterone and the thermogenesis of brown fat. Constant sympathetic stimulation leads to the formation of thermogenin-expressing loci in white adipose tissue. Dopaminergic and noradrenergic compounds do not affect the intensity of hyperthermia. Taking nonsteroidal analgesics does not affect this type of hyperthermia. Antipsychotics are ineffective for psychogenic hyperthermia. Effective drugs that have anxiolytic properties, which significantly reduce the basal body temperature when the dose is increased. Serotonergic receptors play a key role in modulating behavioural, autonomic, and endocrine responses to stress. Effective GABA agonists and antidepressants. For the treatment of the chronic variant of SIH, the use of fluoxetine is recommended. Psychoeducation is used as non-medical methods of treating functional fever; psychotherapy with an adjustment environment (verbal or non-verbal release of unreacted negative emotions and conflicts); cognitive-behavioral or other psychological therapy, meditation, relaxation training; yoga and practices aimed at reducing stress and mental disorders.

Key words: stress, hyperthermia, thermogenesis, vasospasm, treatment.