

УДК 616-001.18/.19-031.81-031.81-06:616.89-008:159.972 DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.8.2023.1030>

Кравець О.В. , Єхалов В.В. , Седінкін В.А. , Площенко Ю.О. 
Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Мозочковий синдром при тепловому інсульті (літературний огляд)

For citation: International Neurological Journal (Ukraine).2023;19(8):254-261. doi: 10.22141/2224-0713.19.8.2023.1030

Резюме. Центральна нервова система дуже чутлива до гіпертермії, яка спричиняє неврологічні ускладнення через альтерацію мозочка, базальних гангліїв, клітин передніх рогів і периферичних нервів. Пошкодження мозочка асоціюється з генералізованою атрофією та ознаками залучення осередку Пуркінє. Тепловий інсульт (удар) є критичним станом, спричиненим гіпертермією, типовим для якого є симетричне ураження мозочка. Критичною центральною температурою для головного мозку є 40–41 °С, але пошкодження мозочка може виникнути й при нижчих температурах. У центральній нервовій системі мозочкові клітини Пуркінє найбільш схильні до дисфункції, спричиненої гіперпірексією. Ступінь їх втрати корелює з вираженістю й тривалістю гіпертермії. Індукована тепловою гіперпірексією атрофія мозочка, як правило, охоплює як черв'як, так і півкулі мозочка. Тепловий удар також може спричинити неврологічну дисфункцію, найчастіше через ураження мозочка. Під час гострої стадії типовими неврологічними розладами є мозочкова атаксія, когнітивні порушення, дисфагія, афазія. Для реконвалесцентного періоду характерна перехідна мозочкова дисфункція, описано дифузну церебелярну атрофію, добре відомим наслідком теплового удару є мозочкова дегенерація. При сталій мозочковій дисфункції після теплового удару постійний неврологічний дефіцит є відносно рідкісним, а найпоширенішим проявом є мозочковий синдром. Найбільш поширеною рентгенологічною знахідкою при тепловому ударі є дифузна церебелярна атрофія зі збереженим мозковим об'ємом, яка зумовлена дифузною втратою клітин Пуркінє і, за даними комп'ютерної томографії й магнітно-резонансної томографії, здебільшого зачіпає черв'як або півкулі мозочка, при цьому гемісфери головного мозку переважно залишаються неушкодженими. Церебелярні розлади, спричинені тепловим ударом, є складною неврологічною проблемою. Для виключення альтернативного діагнозу необхідне ретельне спеціальне обстеження з нейровізуалізацією.

Ключові слова: тепловий інсульт; мозочок; атаксія; дегенерація; атрофія

Мозочок розташований у задній черепній ямці нижче від великого мозку, становить приблизно одну восьму частину від його розміру, відіграє надважливу роль у координації рухів на основі аферентних та еферентних зв'язків. По аферентних волокнах сигнали надходять до кори мозочка, де кінцеву обробку інформації здійснюють грушоподібні клітини Пуркінє. По їхніх аксонах здійснюється еферентний вихід обробленої інформації з кори мозочка за його межі [1]. Цей орган відповідальний за балансування, координацію довільних рухів, мовлення, відчуття й

навчання моторній (кваліфікованій) кінетиці. Існує багато типів клітин аферентної стимуляції мозочка, найважливішими з яких є клітини Пуркінє, які зворотньо надають інформацію від мозочка до великого мозку, а також до стовбура мозку й спінальних центрів [2, 3]. Нейрони мозочка унікальні за своєю реакцією на тепловий стрес. Клітини Пуркінє вельми чутливі до гіпертермії, зниження кровотоку, дії алкоголю та інших токсинів, у тому числі до впливу деяких медичних препаратів. Втрата (загибель) клітин Пуркінє є найпоширенішою знахідкою при мозочковій атаксії



© 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)2766435

For correspondence: Vasyly 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)2766435

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

будь-якої етіології [4]. Мозочковий синдром визначається як дискоординація довільних рухів, що характеризується клінічними проявами мозочкових розладів. Характерними рисами мозочкової дисфункції є перевищення необхідної амплітуди довільних рухів кінцівок або недосягання їхніх цілей (дисметрія), тремор під час спроби рухів (тремор спроби), порушення сили й ритму діадохокінезу (швидкого чергування рухів), дизартрія, ністагм і статико-локомоторна атаксія, яка є найбільш характерною ознакою [4, 5]. Цікаво відзначити, що в мозочку саме термічне пошкодження може спричинити руйнування клітин Пуркіньє. Підвищена продукція білків теплового стресу (HSP) у мозочку піддослідних кроликів гіпертермічної моделі вказує на те, що після теплового пошкодження клітинам Пуркіньє обов'язково знадобиться активація додаткових репаративних механізмів. Отже, на додаток до значної сприйнятливості до гіпоксично-ішемічного ушкодження є докази того, що клітини Пуркіньє також дуже податливі щодо прямого термічного ушкодження [6].

Центральна нервова система (ЦНС) дуже чутлива до гіпертермії, яка спричиняє неврологічні ускладнення через альтерацію мозочка, базальних гангліїв, клітин передніх рогів і периферичних нервів [7–11]. Пошкодження мозочка асоціюється з генералізованою атрофією та ознаками залучення осередку Пуркіньє [12–15].

Тепловий інсульт (удар) є критичним станом, спричиненим гіпертермією, типовим для якого є симетричне ураження мозочка. Критичною центральною температурою для головного мозку є 40–41 °C, але пошкодження мозочка може виникнути й при нижчих температурах [16]. У ЦНС мозочкові клітини Пуркіньє найбільш схильні до дисфункції, спричиненої гіперпірексією. Ступінь їх втрати корелює із вираженістю й тривалістю гіпертермії. Індукована тепловою гіперпірексією атрофія мозочка, як правило, охоплює як черв'як, так і півкулі мозочка [17]. Тепловий удар також може спричинити неврологічну дисфункцію, найчастіше через ураження мозочка [18].

У мозочку було визначено втрату нейронів у зубчастому ядрі та дегенерацію мозочкового тракту: верхніх ніжок мозочка, комісури Вернекінка й центромедіанного ядра таламуса. Жирові макрофаги були поширені від мозочка до червоного ядра через верхні мозочкові ніжки. Поширення глії Бергмана і більш виражена клітинна дегенерація були сконцентровані в мозочковому тракті й наметі. Механізми такої вибіркової вразливості нейронів мозочка на сьогодні не з'ясовані [4]. У рідкісних випадках спостерігався легкий гліоз у зубчастих ядрах, але розростання гліальної тканини в усіх мозочкових еферентних шляхах (верхніх мозочкових ніжках, спайці Вернекінка, дентатоталамічному тракті й центромедіанному ядрі таламуса) було практично завжди [9].

Ураження зубчастого ядра та його еферентних волокон у верхній мозочковій ніжці демонструє виникнення міоклонії після седації гіперпірексії (рухи

очної міоклонії та лицевий, щічний і піднебінний міоклонус) [9]. Особливо страждають мозочкові функції при симетричних ураженнях у зубчастих ядрах і ніжках [2, 18–20]. Поширеними неврологічними наслідками гіперпірексії є атаксія, дизартрія, стійкий геміпарез, квадрипарез, судоми й мієлопатія. Атрофія мозочка, що спричинена тепловим ударом, як правило, охоплює як черв'як, так і півкулі мозочка, при цьому гемісфери головного мозку залишаються майже неушкодженими в усіх зареєстрованих випадках. Тепло є безпосередньо згубним для мозочкових клітин Пуркіньє, але вони мають найвищу концентрацію білка теплового стресу для протидії патологічному впливу [16]. Втрата клітин Пуркіньє відбувається протягом 24 годин після гіперпірексії, а ступінь їх пошкодження корелює з вираженістю й тривалістю гіпертермії. Легкі випадки демонструють незначні клітинні зміни, що складаються з набряку нейронів, пікнозу або вогнищевих відкладень, тоді як глибока втрата клітин супроводжує тяжкі випадки [17].

Під час *гострої стадії* типовими неврологічними розладами є мозочкова атаксія, когнітивні порушення, дисфагія, афазія [9, 19, 21–24], «хода ковбоя (п'яниці, моряка)» на широко розставлених ногах, дисметрія (дефектні пальцево-носова й колінно-п'яткова проби), адіадохокінез (утруднення при виконанні швидких змінних рухів на кшталт пронації або супінації передпліч), тремор (частіше інтенційний), дизритмія (утруднення при виконанні швидких повторних рухів, на кшталт поплескування однією долонею по тильній поверхні іншої або постукування п'ятою однієї ноги по коліну другої), м'язова гіпотонія, дизартрія (скандоване невиразне мовлення, неправильна інтонація), порушення руху очних яблук (у тому числі великоамплітудний зі швидкою фазою в бік ураження або різноспрямований ністагм), пригнічення сухожилкових рефлексів [15]. Здавна вважалося, що пошкодження мозочка пригнічує лібідо чоловіків і обмежує почуття страху.

Регіонарний кровотік у мозочку при тепловому інсульті знижується лише на 15–22 % (супроти 23–53 % у коркових і підкоркових ділянках), а регіонарна проникність гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) збільшується на 844–1350 %. Отже, інтенсивність зменшення кровотоку не корелювала з величиною збільшення проникності ГЕБ [25].

У людей з гіпертермічним ураженням при нейропатологічному дослідженні часто спостерігаються ураження, що відповідають клінічному мозочковому синдрому [9].

Для *реконвалесцентного* періоду є характерною перехідна мозочкова дисфункція [4], описано дифузну церебелярну атрофію [7], добре відомим наслідком теплового удару є мозочкова дегенерація [17].

Неврологічні прояви цілком минають у більшості пацієнтів після охолодження й підтримуючої терапії. Серед постраждалих, які пережили тепловий удар, 10–28 % підтримують когнітивну й моторну дисфункцію, а в деяких переважають мозочкові синдроми [22].

Церебелярна дисфункція в більшості випадків була тимчасовою. Після реконвалесцентного періоду церебральна дисфункція зазвичай минала, менше ніж 20 % пацієнтів з тепловим ударом одужували із залишковим неврологічним дефіцитом. Мозочковий дефіцит після теплового удару досить поширений, це пов'язано із дегенерацією клітин Пуркінє, спричиненою високою температурою. Існують повідомлення про інші рідкісні неврологічні дефіцити, які включають периферичну нейропатію з млявим квадрипарезом, порушеннями верхнього або нижнього моторного нейрона зі спастичним або млявим парапарезом (параплегією), поперечною мієлопатією з параплегією та хворобою Паркінсона [4].

Клінічні симптоми мозочкового пошкодження пов'язані: з ураженням зубчастого ядра або його нейров'язків із червоним ядром, що обумовлює хореоатетоїдні гіперкінези; ушкодженням у ділянці черв'яка (грубезні розлади статики, хворий не може рівно стояти й ходити, при спробі закидання голови назад втрачає рівновагу й падає); порушенням вестибуломозочкових зв'язків у ділянці нижніх ніжок, яке здатне проявлятися горизонтальним ністагмом.

При сталій мозочковій дисфункції після теплового удару постійний неврологічний дефіцит є відносно рідкісним, а найпоширенішим проявом є мозочковий синдром [4].

Неврологічні наслідки можуть виникати й зберігатися кілька тижнів або місяців (церебелярна атаксія, дизартрія, когнітивні розлади тощо) [26]. Диференціальні ознаки церебральної та мозочкової дисфункції, що спричинені тяжкою загальною тепловою травмою, наведені на рис. 1.

Можуть виникати різні довготривалі цереброваскулярні ушкодження, нейропатії та мозочкова атаксія [27, 28]. Після теплового удару в пацієнтів з'являються певні неврологічні симптоми (дезорієнтація, хитання й запаморочення), хворі прикуті до ліжка, що не дозволяє їм повернутися до нормального життя, що свідчить про пошкодження мозочка [29]. Спостерігається дизеквілібрація — порушення рівноваги, пов'язане з випадінням коригуючого впливу мозочка на вестибулярні ядра Дейтерса, і дизартрія (дизартрикуляція мовлення) [1].

Мозочкова дисфункція є переважною клінічною картиною у випадках стійких неврологічних розладів

[30–32]. Усі ці зміни потенційно оборотні, хоча в тяжких випадках поширені необоротні ушкодження, що включають церебелярний дефіцит, геміплегію, деменцію та особистісні відхилення. Якщо при неврологічних розладах після гострого епізоду не спостерігається поліпшення стану, у подальшому дисфункція мозочка прогресує. Вважається, що це результат надчутливості клітин Пуркінє до термічного пошкодження [2]. Відстрочений початок мозочкового синдрому означає, що початкове ураження не формується автономно, а може бути наслідком постсинаптичної надчутливості або вторинної реорганізації залучених шляхів [4, 20]. Крім того, дегенерація і деаферентація також пов'язані з мозочковими еферентними шляхами [4]. Відстрочена прогресуюча церебелярна атрофія з атаксією може бути рідкісним проявом після теплового удару в тропічних країнах [21, 33].

Затримка неврологічного погіршення може спостерігатися після певного періоду поліпшення письмових навичок, але через 4 місяці після теплової травми спричиняється значне обмеження дрібної моторики. Зазвичай «мозочковий тремор» досить повільний (менше за 5 Гц), інтенційний тремор (тремор напруження) здебільшого однобічний, може бути наявний постуральний тремор (але без періоду спокою). Коливання церебелярної функції та загострення тремору здатні спричинити затримку здатності до письма. Зазвичай мозочкова регуляція проксимального відділу м'язової системи пригнічується більше, ніж дистального. Моторна амплітуда збільшується при наблизенні рухів пацієнта до мети. Ураження зубчастого ядра й еферентного шляху мозочка є звичайними причинами патологічного стану. Астенія (швидка втома) пов'язана з виконанням великої кількості зайвих недоцільних рухів для досягнення мети. Щодо цих розладів є супутніми адіадохінез (розлади синхронного виконання рухів, їх послідовності й швидкості), дисметрія (порушення рівномірності й амплітуди рухів) та асинергія (порушення співдружності дії м'язових груп, необхідної для забезпечення тонкої моторики, симптом зворотного поштовху Бабінського) [1–3].

Дифузна церебелярна атрофія може вперше проявитися навіть через 90 днів після гострої події [34]. Більшість авторів описує пошкодження, які характеризуються зникненням клітин Пуркінє і, як наслідок,

		1 доба	1 тиждень	1 місяць	1 рік	2 роки
Церебральна дисфункція	Ознаки Бабінського	■				
	Дезорієнтація	■	■			
	М'язова слабкість	■	■	■		
Мозочкова дисфункція	Інтенційний тремор		■	■	■	■
	Ністагм		■	■	■	■
	Атаксія ходи			■	■	■
	Атаксична дизартрія			■	■	■

Рисунок 1. Періоди клінічних неврологічних проявів, спричинених тепловим ударом (за Wang C.-C. зі співавт., 2008) [4]

зменшення маси мозочка, що призводить до тяжких необоротних наслідків [7]. Виникає атрофія кори мозочка, яка обумовлена розвитком панцеребелярного синдрому [35].

D. McNamee зі співавт. (2013) інформували, можливо, про перший зареєстрований випадок мієлінолізу варолієвого мосту в пацієнта з класичним тепловим ударом під час хвилі спеки в Чикаго в 1995 році [36]. Також повідомлялося про синдром Гієна — Барре (у цьому випадку антихолінергічні агенти були призначені для зменшення потовиділення у 28-річного наркомана, який відмовився від вживання опіатів) [21], про пов'язаний з дисфункцією мозочка паркінсонізм [9]. Деякі автори припускають, що це неврологічне ушкодження може бути пов'язане з гіпернатріємичним ураженням мозку [21]. В іншому звіті клітини Пуркінє були вибірково виснажені в пацієнтів, які померли від високої температури внаслідок серотонінового синдрому [37]. При злоякісному нейролептичному синдромі повідомлялося про втрату клітин Пуркінє кори мозочка [38] з їх заміною глією Бергмана. Також подекуди відбувається інфільтрація макрофагами й дегенерація аксонів і мієліну. У молодого пацієнта, який помер після розвитку синдрому злоякісної гіпертермії при анестезіологічному забезпеченні операції апендектомії, переважало пошкодження мозочка з набряком і грижами сірої речовини [39].

Найбільш поширеною рентгенологічною знахідкою при тепловому ударі є дифузна церебелярна атрофія зі збереженим мозковим об'ємом, яка зумовлена дифузною втратою клітин Пуркінє [9] і, за даними комп'ютерної томографії (КТ) й магнітно-резонансної томографії (МРТ), здебільшого зачіпає черв'як або півкулі мозочка, при цьому гемісфери головного мозку переважно залишаються неушкодженими [16].

Обмеження дифузії через цитотоксичний набряк є одним з найпоширеніших результатів МРТ при індукованій перегріванням церебральній ішемії. При дифузній атрофії мозочка гіперінтенсивні ураження візуалізуються на дифузійно-зваженому зображенні (DWI) у зубчастих ядрах і верхніх ніжках мозочка (з обох боків). МРТ головного мозку виявляє гіперінтенсивність на T2-зважених зображеннях в обох півкулях мозочка (зубчасті ядра), здебільшого з правого боку з обмеженою дифузією за послідовністю DWI. Існують повідомлення про можливу наявність гіперінтенсивного вогнища в лівому променевому вінці з обмеженням дифузійних послідовностей і невеликою ділянкою крововиливу в лівій гемісфері мозочка. Було визначено значне поглинання контрасту в уражених церебелярних ділянках (здебільшого білої кулі). Такі результати зумовлені схожістю ознак ішемічних і геморагічних процесів на тлі теплового удару [17, 19, 34, 38].

Інколи вираженість неврологічного дефіциту і рентгенологічна картина корелюють слабо. Так, атрофія мозочка може не відобразитися рентгенологічно протягом декількох місяців після епізоду загального перегрівання організму. У пацієнтів може спостерігатися значний неврологічний дефіцит (атрофія мозочка) при

нормальних результатах КТ або МРТ, а їх зміни реєструються в подальшому через місяці або навіть роки [16]. Навпаки, у постраждалого з позитивним клінічним перебігом рентгенологічно можуть відобразитися ознаки церебелярної атрофії [4].

В окремих дослідженнях через 16 діб після госпіталізації було виявлено втрату об'єму зовнішньої капсули й кори мозочка зі зникненням цитотоксичного набряку і значним регресом синуситу й отомастоїдиту або, навпаки, наявність цитотоксичного набряку церебелярної кори, що дозволяє вважати саме тепловий інсульт причиною виникнення патологічних змін при МРТ головного мозку [14]. У деяких випадках результати ранньої комп'ютерної томографії головного мозку були нормальними, а помірна атрофія мозочка вперше реєструвалася при МРТ через 10 тижнів після теплового ураження. Такі прояви явно не були тимчасовими і прогресували протягом наступного року [21].

Поєднане ураження гіпокампа і кори мозочка є складовою процесу ішемічної енцефалопатії, оскільки сам тепловий удар здатен спричинити гіпоксичне ушкодження з огляду на високу теплову вразливість мозочка. Висновки відповідали синдрому задньої обертної енцефалопатії (PRES). Проте аксони білої речовини мозочка більш стійкі до гіпоксично-ішемічного впливу [14].

При тепловому інсульті при МРТ неодноразово спостерігалися аномальні сигнали в мозочку [12, 13, 16, 29, 40], які під час гострої фази теплової хвороби проявляють аномальну гіперінтенсивність в обох церебелярних півкулях. При цьому мозочок демонструє тенденцію до атрофії, а методом церебральної перфузійної сцинтиграфії виявляється зниження кровотоку в його зубчастому ядрі. Дифузійно-зважене зображення на МРТ визначило аномально високу дифузну інтенсивність у корі головного мозку і мозочка без зниження уявного коефіцієнта дифузії (ADC), що вказує на набряк клітин Пуркінє внаслідок гіпертермії. Ці коркові зміни були обтяжені симетричним термоіндукованим двобічним вазогенним набряком мозочкових півкуль [28]. Тому необхідно передбачати можливість виникнення наступної церебелярної атрофії, своєчасно визначити наявність або відсутність патологічних наслідків [41, 42].

Дослідження КТ і МРТ продемонстрували атрофію зі значною втратою сірої та меншою мірою — білої речовини мозочка [7, 43], множинні двобічні інфаркти обох півкуль мозочка, двосторонньої потиличної частки й базальних гангліїв [4, 24, 20, 44].

При МРТ після теплового удару були описані різні радіологічні знахідки, включно з ішемією та кровотечею [20, 44]. При МРТ дифузійно-зважена візуалізація чутлива до ішемічних змін, а зважена за чутливістю візуалізація (SWI) визначає схильність до кровотеч. Їх комбінація може бути особливо корисною для виявлення морфологічних змін ЦНС, що були спричинені тепловим ударом [20].

Ознаки кровотечі на МРТ можуть бути підставою для несприятливого прогнозу щодо життя [44]. Крововиливи в мозочок характеризуються різноманітними

ми клінічними проявами, які залежать від величини й локалізації вогнища крововиливу, при цьому можуть формуватися симптоматика стиснення стовбура мозку та оклюзійно-гідроцефальний синдром унаслідок порушення циркуляції ліквору [45].

Ураження при тепловому інсульті відрізняються від алкогольної дегенерації мозочка: вони є дифузними, охоплюють півкулі й черв'як мозочка і не пов'язані із залученням внутрішнього зернистого шару [9].

При ендогенній гіпертермії за даними магнітно-резонансної томографії головного мозку виявляються ділянки неомогенного малоінтенсивного дифузного ураження структури моста, переважно в зоні правої верхньої ніжки мозочка [1].

Набряклі астроцитарні відростки, заповнені дефрагментованими пучками гліальних клітин/волокон і частками глікогену, візуалізуються при електронній мікроскопії в пошкоджених набряклих тканинах мозочка. Набряки дозволяють тугим пучкам гліальних ниток дисоціювати, що призводить до появи в молекулярному шарі мозочка при тепловому інсульті більшої кількості позитивних щодо *GFAP* (glial fibrillary acidic protein) астроцитів. Ці спостереження підтверджують ідею, що гліальні клітини є однією з важливих потенційних мішеней теплового ушкодження мозочка. Глія Бергмана продемонструвала досить чітке підвищення імунореактивності та *GFAP*-позитивних астроцитів у зернистому шарі, що вказує на прогресування реактивного гліозу, тобто головного компонента проміжних філаментів цитоскелета астроцитів. За більше ніж чотири десятиріччя фундаментальних прикладних досліджень *GFAP* набув статусу класичного маркера астроглії [25, 46].

Підвищення внутрішньосудинної температури було пусковим моментом для розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання, унаслідок якого в тканинах мозочка виникали петехіальні крововиливи [2, 47].

Білки теплового шоку (також відомі як теплові стрес-білки) відіграють вирішальну роль у розвитку тимчасової теплової толерантності й захисту від оксидантних пошкоджень, що пов'язані з ішемією головного мозку при загальному перегріванні організму. В умовах теплового стресу це дозволяє клітинам виживати [4]. Мозочок містить кілька варіантів білків теплового стресу, які можуть брати участь у патогенезі теплової енцефалопатії [37]. В експерименті *in vivo* клітинна толерантність захищає лабораторних тварин від гіпертермії, артеріальної гіпотензії та церебральної ішемії. Нейрони мозочка унікальні за своєю реакцією на тепловий стрес [4, 38]. Тепло є безпосередньо згубним для клітин Пуркінє, які мають найвищу концентрацію білків теплового шоку, щоб протидіяти підвищеній температурній чутливості [16]. Вибіркова вразливість клітин Пуркінє щодо теплового удару може пояснити підвищену експресію білків теплового шоку (*HSP 70*) у загинувших при достатньому збереженні клітин Пуркінє та прилеглої глії Бергмана на відміну від інших ділянок цен-

тральної нервової системи. Серйозна дифузна втрата клітин Пуркінє корелює з експресією *HSP 70* глією Бергмана [9].

При тепловому інсульті в мозочку спостерігається помітне збільшення імунореактивності [25]. На сьогодні для визначення і прогнозування апоптичної загибелі клітин використовується маркування *ISEL* (*in situ end marking*). Хоча позитивний *ISEL* лише позначає розрив ДНК у різних (у тому числі неапоптозних) ситуаціях, його негативність підтверджує експериментальні докази того, що гіпертермія запускає процес апоптозу в клітинах, що діляться, але не в зрілих постмітотичних клітинах мозочка. Виявлено високу пряму кореляцію між фракціями мічених *ISEL* та апоптотичних клітин [9].

Кінцеве маркування було негативним у клітинах Пуркінє, які вижили, тому можна припустити, що механізм загибелі нейронів не був пов'язаний з апоптозом. Дегенерація аксонів клітин Пуркінє призвела до збліднення мієліну білої речовини шарів зубчастих ядер. Міжнуклеосомні розриви ДНК були ідентифіковані за допомогою кінцевого маркування *in situ* в зубчастих і центромедіанних ядрах таламуса і були пов'язані з дегенерацією мозочкових еферентних шляхів: дентатоталамічного тракту, верхніх мозочкових ніжок і їх перехрестя (спайки Вернекінка). Ці знахідки свідчать про те, що механізми загибелі нейронів у зубчастих і центромедіальних ядрах таламуса відрізняються від механізмів загибелі нейронів у клітинах Пуркінє та є результатом деаферентації, оскільки вони не пов'язані з експресією *HSP 70*, у той час як пошкоджені нейрони були сильно забарвлені *ISEL* [9].

Спостерігалася двостороння симетрична втрата нейронів у зубчастих ядрах, у яких більшість клітин, що залишилися життєздатними, були позитивними за *ISEL*, а також прослідковувалася дегенерація еферентних шляхів мозочка. Була визначена виражена дифузна втрата клітин Пуркінє із залученням рівною мірою черв'яка й півкуль мозочка, що було пов'язано з проліферацією глії Бергмана. Рідкі збережені клітини Пуркінє мали пікнотичні ядра й зморшковату еозинофільну гомогенізовану цитоплазму; вони не забарвлювалися за допомогою *ISEL*, тоді як деякі ендотеліальні клітини, які слугували внутрішнім контролем, добре забарвлювалися *ISEL*. Зернисті нейрони були відносно збереженими, а імпрегнація сріблом показала неушкодженість кошикоподібних клітин. Уражені аксони ідентифікували за допомогою імунозабарвлення білка — попередника β -амілоїду, що концентрувався навколо зубчастого ядра, де збігаються відростки клітин Пуркінє [9].

Через 12 днів після теплового удару втрата нейронів і позитивність *ISEL* у нервових клітинах таламуса переважали в центромедіанному ядрі; у вентролатеральному й парафасцикулярних ядрах вони були присутні в значно меншій кількості. Верхні ніжки мозочка, перехрестя верхніх ніжок мозочка (спайка Вернекінка) і дентатоталамічний (зубошелепний) тракт характеризувалися блідістю мієліну, а дегенерація

нервових клітин була виявлена в центромедіанному ядрі таламуса, яка охоплювала й вентролатеральне ядро [9].

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 на клітини мозочка [20].

У тяжких випадках (дуже висока температура тіла, затримка з охолодженням, недостатність дихання й кровообігу, колапс) пацієнт може померти протягом перших годин або днів. Найбільш частими причинами смерті бувають набряк мозку, застійні явища і внутрішньомозкові крововиливи [4]. С. Bazille зі співавт. (2013) [9] повідомили, що в загиблих унаслідок теплового удару переважаючими нейропатологічними змінами були майже повна втрата клітин Пуркінє й ураження зубчастих ядер мозочка й центромедіанних ядер таламуса. Підвищену експресію білка — шаперона теплового шоку HSP70, що надає здатності тканинам переживати летальний стрес, було виявлено поряд із клітинами Пуркінє, що залишилися, і прилегло до них глією Бергмана [6, 9].

Досить давні посмертні дослідження, що були проведені з 1916 по 1956 рік, показали пошкодження мозочка з додатковими знахідками в корі та стовбурі мозку. Так, в окремих випадках на розтині було виявлено грижу або випинання мигдаликів мозочка через великий отвір [48]. Патогістологічні дослідження показали набряк клітин Пуркінє та їх загибель, при цьому тривалість гіпертермії корелювала зі ступенем цитолізу. Атрофія мозочка на секції вказує на чутливість клітин Пуркінє до теплового ушкодження. Це було підтверджено останніми радіологічними дослідженнями [4, 7, 16, 24, 38].

Майже повна втрата або дегенерація клітин Пуркінє в комбінації з набряком мозку спостерігається у випадках, коли смерть настає більше ніж через 24 години від моменту впливу патогенного чинника [2, 16].

В експерименті на тваринній моделі в білій речовині мозочка демієлінізацію було виявлено через 1 і 3 тижні після теплового удару [29], а порушення координації рухів виникло наприкінці 3-го тижня. Мієлін відновився через 9 тижнів після перегрівання разом з руховою координацією, хоча кількість клітин Пуркінє протягом експериментальних періодів не поновилася. Дегенеровані клітини Пуркінє не могли відновитися, а нейрональні зв'язки мозочка після теплового удару були тимчасово порушеними. Залишкові клітини Пуркінє, що вижили, та інші нейрони мозочка зазнали ремієлінізації. Реконструювалися нові синаптичні зв'язки, імовірно, індукуючи відновлення часткової рухової координації. Існує припущення, що ці явища були пов'язані з пізнім початком неврологічного дефіциту й відновленням після теплового удару [29].

Набряк клітинного шару Пуркінє був найбільш вираженим, і кількість його клітин значно зменшува-

лася протягом 24 годин після теплової травми. Цікаво, що молекулярний і зернистий шари мозочка не були уражені, за винятком деякої незначної проліферації супутника олігодендроглії. Через 1 добу після теплового шоку шар клітин Пуркінє майже цілком зник, а гліальні реакції набули вираженості в глії Бергмана і молекулярному шарі. Після 3 діб теплової хвороби некроз клітин Пуркінє зустрічається досить часто. Були помітні гіперпластичні зміни [25].

Мозочок дуже чутливий до теплового стресу, і тепловий удар повинен бути включеним до диференціальної діагностики у хворих із двобічними патологічними вогнищами в мозочку. Результати включають симетричну аномалію в межах таламуса, пугамена (базального ядра), зовнішніх капсул і гіпокампа. Зустрічається двобічне ушкодження підкіркової білої речовини. Симетричні знахідки здебільшого свідчать про метаболічне або токсичне пошкодження [49].

Втрата клітин Пуркінє спостерігалася посмертно на тлі ураження інших ділянок мозку [7], що відповідає клінічній картині синдрому загальмованого мозочка з рентгенологічним виявленням ознак церебелярної атрофії в пацієнтів, які перенесли тепловий удар. Ці спостереження підтверджують селективну вразливість клітин Пуркінє при тепловому ушкодженні й залучення еферентних шляхів мозочка до піднебінної міоelonії [9].

Церебелярні пошкодження, спричинені тепловим ударом, є складною неврологічною проблемою. Мозочок надто вразливий до високої температури, яка може спричинити необоротне пошкодження його клітин з постійною втратою працездатності. Для виключення альтернативного діагнозу є необхідним ретельне спеціальне обстеження з нейровізуалізацією [16, 50].

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і 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; *Площенко Ю.О.* — збирання й обробка матеріалів.

References

1. Lebedynets VV, Lebedynets DV, Kryvtsova AA, Moroz MI. The occurrence of acute demyelinating encephalomyelitis after respiratory viral infection (clinical observation). *Psychiat Neurol Medic Psychol.* 2019;(12):51-57. Ukrainian. doi: 10.26565/2312-5675-2019-12-06.
2. 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.
3. Syrcov VK, Sulajeva OM, Alijeva OG, et al., authors; Sulajeva OM, editor. *Histology of regulatory systems: a study guide. Zaporizhzhia;* 2016. 158 p. Ukrainian.
4. 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.

5. Morton SM, Bastian AJ. Mechanisms of cerebellar gait ataxia. *Cerebellum*. 2007;6(1):79-86. doi: 10.1080/14734220601187741.
6. 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.
7. Bouchama A, Abuassin 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.
8. Peiris AN, Jaroudi S, Noor R. Heat Stroke. *JAMA*. 2017 Dec 26;318(24):2503. doi: 10.1001/jama.2017.18780.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.0000000000008417.
13. Muccio CF, De Blasio E, Venditto M, Esposito G, Tassi R, Cerase A. Heat-stroke in an epileptic patient treated by topiramate: follow-up by magnetic resonance imaging including diffusion-weighted imaging with apparent diffusion coefficient measure. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013 Aug;115(8):1558-1560. doi: 10.1016/j.clineuro.2013.01.005.
14. Yilmaz TF, Aralasmak A, Toprak H, Guler S, Tuzun U, Alkan A. MRI and MR spectroscopy features of heat stroke: a case report. *Iran J Radiol*. 2018;15(3):e62386. doi: 10.5812/iranjradiol.62386.
15. Epstein Y, Yanovich R. Heatstroke. *N Engl J Med*. 2019 Jun 20;380(25):2449-2459. doi: 10.1056/NEJMr1810762.
16. Kosgallana AD, Mallik S, Patel V, Beran RG. Heat stroke induced cerebellar dysfunction: A "forgotten syndrome". *World J Clin Cases*. 2013 Nov 16;1(8):260-261. doi: 10.12998/wjcc.v1.i8.260.
17. Sardana V, Sharma SK, Saxena S. Heat Hyperpyrexia-Induced Cerebellar Degeneration and Anterior Horn Cell Degeneration: A Rare Manifestation. *Ann Indian Acad Neurol*. 2019 Apr-Jun;22(2):244-245. doi: 10.4103/aian.AIAN_333_18.
18. Fushimi Y, Taki H, Kawai H, Togashi K. Abnormal hyperintensity in cerebellar efferent pathways on diffusion-weighted imaging in a patient with heat stroke. *Clin Radiol*. 2012 Apr;67(4):389-392. doi: 10.1016/j.crad.2011.09.009.
19. 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.racr.2020.02.007.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Vizir VA, Zaika IV. Diseases caused by the action of thermal factors (heat and cold) on the body: an educational and methodological guide. *Zaporizhzhia: ZDMU*; 2019. 67p. Ukrainian.
24. 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.
25. 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.
26. Catherine J, Geelhand M, Meert AP. Post-chemotherapy heat stroke during the hottest week of the year. *Revue Médicale de Bruxelles*. 2022;43(2):161-164. doi: 10.30637/2022.21-009.
27. Jain RS, Kumar S, Agarwal R, Gupta PK. Acute vertebral territory infarcts due to heat stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015 Jun;24(6):e135-138. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.02.001.
28. 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/clinicalneuro.cn-000755.
29. Miyamoto K, Nakamura M, Ohtaki H, et al. Heatstroke-induced late-onset neurological deficits in mice caused by white matter demyelination, Purkinje cell degeneration, and synaptic impairment in the cerebellum. *Sci Rep*. 2022 Jun 22;12(1):10598. doi: 10.1038/s41598-022-14849-9.
30. 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.
31. Laxe S, Zniga-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.
32. Megarbane B, Rsi re D, Shabafrouz K, et al. Descriptive study of the patients admitted to an intensive care unit during the heat wave of August 2003 in France. *Presse Med*. 2003 Nov 8;32(36):1690-1698. French.
33. Desai D, Desai S, Sapre C. Delayed progressive spastic cerebellar ataxia and cerebellar atrophy after Heat Stroke. *Mov Disord*. 2017;32(Suppl 2).
34. Cifuentes MA, Mar n FV, Sez MVV. Heat stroke with neurological involvement. *Neurol Perspect*. 2023;3(3):100108. doi: 10.1016/j.neurop.2022.08.004.
35. De Cori S, Biancofiore G, Bindi L, et al. Clinical Recovery despite Cortical Cerebral and Cerebellar Damage in Heat Stroke. *Neuroradiol J*. 2010 Mar;23(1):35-37. doi: 10.1177/197140091002300105.
36. 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.
37. 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.

38. 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.
39. Forrest KM, Foulds N, Millar JS, et al. RYR1-related malignant hyperthermia with marked cerebellar involvement - a paradigm of heat-induced CNS injury? *Neuromuscul Disord*. 2015 Feb;25(2):138-140. doi: 10.1016/j.nmd.2014.10.008.
40. Ookura R, Shiro Y, Takai T, Okamoto M, Ogata M. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of a severe heat stroke patient complicated with severe cerebellar ataxia. *Intern Med*. 2009;48(12):1105-1108. doi: 10.2169/internalmedicine.48.2030.
41. Fujioka Y, Yasui K, Hasegawa Y, Takahashi A, Sobue G. An acute severe heat stroke patient showing abnormal diffuse high intensity of the cerebellar cortex in diffusion weighted image: a case report. *Rinsho Shinkeigaku*. 2009 Oct;49(10):634-640. Japanese. doi: 10.5692/clinicalneuro.49.634.
42. Hirayama I, Inokuchi R, Ueda Y, Doi K. Heat Stroke Lesions in the Globus Pallidus. *Intern Med*. 2020 Apr 1;59(7):1015-1016. doi: 10.2169/internalmedicine.3317-19.
43. Huang BY, Castillo M. Hypoxic-ischemic brain injury: imaging findings from birth to adulthood. *Radiographics*. 2008 Mar-Apr;28(2):417-439; quiz 617. doi: 10.1148/rg.282075066.
44. Zhang XY, Li J. Susceptibility-weighted imaging in heat stroke. *PLoS One*. 2014 Aug 19;9(8):e105247. doi: 10.1371/journal.pone.0105247.
45. Honcharuk OM. Spontaneous hemorrhages in the brain stem. *Ukr Med Chasopis*. 2010;(75):85-86. Ukrainian.
46. Tyhomirov AO, Pavlova OS, Nedzvetskyj VS. Glial fibrillary acidic protein (GFAP): 45 years of discovery. *Neurophysiologia*. 2016;48(1):58-75. Ukrainian.
47. Yokobori S, Koido Y, Shishido H, et al. Feasibility and safety of intravascular temperature management for severe heat stroke: a prospective multicenter pilot study. *Crit Care Med*. 2018 Jul;46(7):e670-e676. doi: 10.1097/CCM.0000000000003153.
48. Chen J, Zhang D, Zhang J, Wang Y. Pathological changes in the brain after peripheral burns. *Burns Trauma*. 2023 Feb 6;11:tkac061. doi: 10.1093/burnst/tkac061.
49. Mahajan S, Schucany WG. Symmetric bilateral caudate, hippocampal, cerebellar, and subcortical white matter MRI abnormalities in an adult patient with heat stroke. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2008 Oct;21(4):433-436. doi: 10.1080/08998280.2008.11928446.
50. 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.

Отримано/Received 01.10.2023

Рецензовано/Revised 12.10.2023

Прийнято до друку/Accepted 20.10.2023 ■

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)2766435; <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>

Yuliia Ploshchenko, PhD, Associate Professor at the Department of anesthesiology, intensive care and emergency medicine of faculty of postgraduate education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: ploshchenkoyuliia@gmail.com; phone: +380(67)9210016; <https://orcid.org/0000-0003-0538-0164>

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

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

Cerebellar syndrome in heat stroke (literary review)

Abstract. The central nervous system is very sensitive to hyperthermia, which causes neurological complications through alteration of the cerebellum, basal ganglia, anterior horn cells, and peripheral nerves. Cerebellar damage is associated with generalized atrophy and signs of Purkinje cell involvement. Heat shock (stroke) is a critical condition caused by hyperthermia, typified by symmetrical damage to the cerebellum. The critical core temperature for the brain is 40–41 °C, but damage to the cerebellum can occur at lower temperatures. In the central nervous system, cerebellar Purkinje cells are most susceptible to hyperpyrexia-induced dysfunction. The degree of their loss correlates with the severity and duration of hyperthermia. Heat hyperpyrexia-induced cerebellar atrophy usually involves both the vermis and the cerebellar hemispheres. Heat stroke can also cause neurological dysfunction, most commonly due to cerebellar damage. During the acute stage, typical neurological disorders are cerebellar

ataxia, cognitive impairment, dysphagia, and aphasia. The convalescent period is characterized by transient cerebellar dysfunction; diffuse cerebellar atrophy has been described, and cerebellar degeneration is a well-known consequence of heat stroke. In permanent cerebellar dysfunction after heat stroke, permanent neurological deficit is relatively rare, and the most common manifestation is cerebellar syndrome. The most common X-ray finding in heat stroke is diffuse cerebellar atrophy with preserved brain volume, which is caused by diffuse loss of Purkinje cells and, according to computed tomography and magnetic resonance imaging, mostly affects the vermis or the cerebellar hemispheres, with the hemispheres of the brain mostly remain intact. Cerebellar disorders caused by heat stroke is a complex neurological problem. To rule out an alternative diagnosis, a thorough special examination with neuroimaging is necessary.

Keywords: heat stroke; cerebellum; ataxia; degeneration; atrophy