

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

Пароксизмальна симпатична гіперактивність при ушкодженні головного мозку (науковий огляд). Частина 1

Резюме. Пароксизмальна симпатична гіперактивність (ПСГ) є окремою формою гарячки центрального генезу і являє собою неврологічний синдром, який характеризується одночасним пароксизмальним виникненням артеріальної гіпертензії, гіперпірексії, тахікардії, тахіпноє, підвищеного потовиділення і дистонічної пози внаслідок симпатичної активації при ушкодженні головного мозку. ПСГ є синдромокомплексом, який здатен проявлятися широким спектром клінічних симптомів. Пароксизмальна симпатична гіперактивність є прикладом клінічного кореляту дисфункції центральної та вегетативної нервової системи. Майже всі випадки ПСГ пов'язані з черепно-мозковою травмою, гіпоксією та гострим порушенням мозкового кровообігу. Щодо патогенезу ПСГ існують теорія відключення і модель співвідношення збудження/гальмування. У 2014 році експертна консенсусна група запропонувала інструмент оцінки ПСГ (ПСГ-АМ), який може не тільки служити надійним діагностичним критерієм, але також стратифікувати тяжкість ПСГ. Перебравши клінічну оцінку як поточний золотий стандарт, ПСГ-АМ має чутливість 94 % при ретроспективному використанні. При лікуванні пацієнтів із черепно-мозковою травмою ПСГ-АМ може допомогти уникнути неправильного діагнозу, підвищити діагностичну ефективність, заощадити час і зменшити економічні витрати. Гіподіагностика ПСГ здатна призвести до збільшення летальності, інвалідизації, тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі й матеріальних витрат, але своєчасна діагностика дозволить оптимізувати лікувальну тактику при ПСГ.

Ключові слова: огляд; ушкодження головного мозку; пароксизмальна симпатична гіперактивність; патофізіологія; клініка; діагностика

*Пов'язка на голові просякла кров'ю,
моряка була пропасниця...*
Д. Торнаторе (1999)

Вступ

Нейрогенна гарячка є неінфекційним джерелом лихоманки в пацієнтів, особливо з ушкодженням гіпоталамуса [1]. Тривалий час термін «нейрогенна гіпертермія» використовувався клініцистами безсистемно, тобто у випадках наявності патології центральної нервової системи, пов'язаної з підвищенням температури [2, 3]. W.G. Penfield у 1929 році вперше описав клінічні ознаки пароксизмальної симпатичної гіперактивності після черепно-мозкової травми (ЧМТ), вважаючи, що причиною патологічного стану, імовірно, була епілеп-

сія. Він називав цей синдром «діенцефальною вегетативною епілепсією» або «діенцефальним вегетативним нападом». Відсутність чіткого визначення пояснює недостатнє визнання синдрому, а також уповільнений прогрес у розумінні його патофізіології, незважаючи на значну поширеність [4]. Т.С. Erikson у 1939 році визначив клінічний феномен, який виникав у результаті ушкодження головного мозку й характеризувався швидким зростанням центральної температури тіла при низькій температурі поверхні шкіри. Так вперше було впроваджено визначення гарячки центрального генезу [2, 3, 5].

Протягом багатьох років лікарям не вдалося встановити зв'язок між одночасною парасимпатичною і симпатичною та суто симпатичною гіперактивністю

[6]. У літературі було знайдено 31 різний термін для характеристики цього стану [7]. Визначення «пароксизмальна симпатична гіперактивність, спричинена порушенням регуляції симпатичної нервової системи» вперше було введено А.А. Rabinstein у 2007 році [8]. У 2011 році I.E. Perkes зі співавт. опублікував перший науковий огляд випадків пароксизмальної симпатичної гіперактивності (ПСГ) і повідомив, що цей патологічний синдром виникає у 80 % пацієнтів після ЧМТ, у 10 % — після аноксічної травми головного мозку, у 5 % — після інсульту і в 5 % — на тлі гідроцефалії, гіпоглікемії, інфекцій або з інших причин [9–13]. Пізніше, у 2014 році, експертна група запропонувала єдине визначення й діагностичні критерії синдрому ПСГ [12, 14–16].

Докази отримання інформації

Статті відбору були включені для дослідження, якщо вони (1) були опубліковані українською та англійською мовами, (2) повідомляли про гіпертермічні стани, пов'язані з тяжкою неврологічною патологією, (3) інформували про поширеність пароксизмальної симпатичної гіперактивності при ЧМТ і церебральному інсульті, (4) використовували дизайн обсерваційного дослідження (когортний або перехресний). Був здійснений ретроспективний інформаційний пошук джерел інформаційних даних за просторово-векторною моделлю дескрипторної системи, базованою на класифікаторах, доповнений шляхом ручного пошуку включених статей.

Синтез доказів

Задній і середній відділи підгорбкової ділянки контролюють теплопродукцію та тепловіддачу. С. Bergnagd шляхом механічного подразнення сірого горбка спричиняв підвищення температури тіла («тепловий укол»). Центрогенне підвищення температури може виникати при травмі головного мозку й лікуванні електрошоком. Імовірно, що при цій процедурі порушується функція центру терморегуляції, а підвищення температури виникає без впливу пірогенів. Тому такі реакції не слід розглядати як класичну гарячкову реакцію [17]. У цих випадках зміни температури тіла спричиняються втратою гіпоталамічного контролю. Центральна лихоманка спостерігається приблизно в 70 % пацієнтів при різних неврологічних захворюваннях. Такий стан розвивається внаслідок зсуву «установчої точки» гіпоталамуса, що може бути наслідком черепно-мозкової травми, гіпоксії/аноксії, впливу внутрішньочерепних пухлин або гранулом [18].

Патофізіологічні аспекти пароксизмальної симпатичної гіперактивності

Гарячка центрального генезу ймовірна в пацієнтів з некрозом, автоімунними або метаболічними розладами, субарахноїдальними й внутрішньшлуночковими крововиливами, пухлинами головного мозку або черепно-мозковими травмами, але рідше виникає при ішемічному інсульті. Гіпертермія може бути результатом прямого пошкодження гіпоталамуса, однак це може бути більш поширеним наслідком його подраз-

нення продуктами розпаду крові, що потрапляють до спинномозкової рідини [19]. Порівняно з інфекційними лихоманками центральна гарячка виникає раніше і триває довше при високих значеннях центральної температури тіла [7, 20].

Пароксизмальна симпатична гіперактивність є окремою формою гарячки центрального генезу [21] і являє собою неврологічний синдром, який характеризується одночасним пароксизмальним виникненням артеріальної гіпертензії, гіперпірексії, тахікардії, тахіпноє, підвищеного потовиділення й дистонічної пози внаслідок симпатичної активації при ушкодженні головного мозку [15, 22]. ПСГ є синдромокомплексом, який здатен проявлятися широким спектром клінічних симптомів [23]. Пароксизмальна симпатична гіперактивність є прикладом клінічного кореляту дисфункції центральної та вегетативної нервової системи [16, 19]. Майже всі (95 %) випадки ПСГ пов'язані з черепно-мозковою травмою, гіпоксією та гострим порушенням мозкового кровообігу [23].

Патофізіологія ПСГ недостатньо вивчена, домінуюча теорія припускає недостатність центральної вегетативної мережі (інсулярної кори, мигдалеподібного тіла, гіпоталамуса, довгастого мозку, періакведуктальної сірої речовини, парабрахіального комплексу та ядер солітарного тракту [24]. На сьогодні консенсус полягає в тому, що вегетативна гіперактивність стосується лише симпатичної нервової системи [25].

Окремі пояснення спираються на теорію відключення і модель співвідношення збудження/гальмування (EIR). Теорія відключення припускає втрату контролю гальмівних кіркових центрів над каудальними збудливими вегетативними центрами [13, 15, 26, 27]. Вона базується на тому, що сильна пароксизмальна активність пов'язана з процесом звільнення від контролю проміжним мозком при медикаментозному лікуванні, припускає функціональну нездатність верхньої частини стовбура мозку. Механізми, які лежать в основі процесу, включають генерацію симпатичного тону су в стовбурі мозку, гіпоталамусі й спинному мозку, а також пригнічення симпатичного розряду в кіркових структурах, таких як гіпокамп, мигдалина, а також островцева, поясна, середня скронева і дорсолатеральна префронтальна кора. Відключення одного або кількох церебральних центрів або порушення в кортикальних і підкіркових ділянках, що спричинені вогнищевими чи дифузними травмами, відповідальні за вегетативну дисфункцію. За цією теорією передній гіпоталамус або довгастий мозок розглядаються як первинні ділянки, які беруть участь в активації центральної симпатичної нервової системи. На сьогодні широко прийнята теорія співвідношення збудження/гальмування (EIR), яка подає пароксизмальну симпатичну гіперактивність як двостадійний патологічний процес. По-перше, збудження виникає внаслідок роз'єднання низхідних гальмівних шляхів, а по-друге, пароксизм гальмується відновленням обмежуючих факторів. Модель EIR являє собою механізм, при якому моторна й симпатична надмірна активність походить зі спінальних і/або центральних структур, а при ЧМТ порушується

гальмування низхідного й аферентного нешкідливого зворотного зв'язку [10, 14, 15, 27]. У моделі EIR ПСГ порушення низхідного гальмування призводить до збудження спинномозкових кіл, при цьому нешкідливі стимули збільшують моторну і симпатичну відповідь (спінальну) і сприймають тригерний фактор як шкідливий (центральный) з подальшим припиненням пароксизмальних спазмів через відновлення гальмівних процесів [28]. На сьогодні найбільш поширеним запропонованим патофізіологічним механізмом, що спричиняє ПСГ, є функціональні порушення або незбалансована активація систем, які підпорядковуються вегетативному контролю. Ранні дослідження були зосереджені на посиленні діенцефальної активності шляхом прямої активації або розгальмування. Аференти від спинного мозку можуть порушувати рівновагу через зовнішні подразники. Модель EIR дає обґрунтування реакції гіперчутливості на зовнішні тригерні фактори в пацієнтів з ПСГ. Модель EIR припускає, що аферентні стимули від хребта мають алодинічну тенденцію (тобто біль триває довше, ніж діє зовнішній стимул), яка зазвичай контролюється тонічною гальмівною активністю діенцефальних структур. Порушення цих контролюючих систем або гальмівного впливу на мезенцефальні ділянки може порушити контроль алодинічної тенденції. Як тільки тонічний гальмівний цикл порушується, виникає позитивна петля зворотного зв'язку, яка обумовлює симпатичну гіперактивність [29].

На рівні мозку гальмівні центри, що включають кору головного мозку, таламус і гіпоталамус, регулюють гальмівний ефект на рефлексорні ділянки спинного мозку. Спинномозкові центри забезпечують висхідний зворотний зв'язок щодо сенсорних і перцептивних стимулів. Порушення гальмівних центрів призводить до пошкодження низхідних гальмівних ланцюгів, а некомпрометована стимуляція також призводить до симпатичної активації, яка згодом припиняється під впливом відновлених гальмівних ланцюгів [28]. Модель збудження/гальмування лежить в основі теорії, яка найкраще пояснює різні аспекти цього стану, включно з реакцією на модуляцію збудливих сенсорних ланцюгів спинного мозку за посередництвом гальмівних центрів у стовбурі мозку (періакведуктальній сірій речовині) [13, 15, 26].

Було розглянуто декілька механізмів, які пояснюють втрату гальмування симпатичної нервової системи без залучення парасимпатичної нервової системи. Перша теорія, епілептогенна, вважає епілептичні розряди причиною втрати симпатичного гальмування. Однак, оскільки більшість протиепілептичних методів лікування при ПСГ неефективні, теорія була швидко спростована. Друга, теорія відключення, припускає, що в стовбурі мозку, гіпоталамусі й спинному мозку відбувається симпатична стимуляція без гальмування кірковими структурами (гіпокампом, мигдалинами, острівною, поясною, середньою скроневою та дорсолатеральною префронтальною корою). Пошкодження гальмівних центрів при ЧМТ призводять до відключення цих центрів від каудальних центрів збудження. Третя

теорія передбачає, що порушення нейроендокринної регуляції можуть бути відповідальними за ПСГ через неконтрольовану адренергічну реакцію з масивним викидом катехоламінів, яка виникає внаслідок підвищення збудливості центральної симпатичної нервової системи. У результаті активації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі рівні адренкортикотропного гормону (АКТГ), адреналіну (Е), норадреналіну (NE) і дофаміну (D) значно підвищуються під час пароксизму, тоді як рівні NE і D (а не АКТГ і Е) знижуються протягом переривчастого періоду. Це пояснюється тим, що надлишки NE і D виникають внаслідок підвищення збудливості симпатичної нервової системи, тоді як Е майже виключно походить від мозкової речовини надниркових залоз. У плазмі крові спостерігається приблизно дво- або трикратне зростання концентрації катехоламінів і збільшення АКТГ приблизно на 40 %. Зміни в системі нейромедіаторів, викликані подразниками, підкреслюють важливість розгляду тригерної події в патогенетичних дослідженнях [14, 21, 28, 30].

У пацієнтів з аневризмальним субарахноїдальним крововиливом (САК) надмірне вивільнення катехоламінів також може спричиняти гіперадренергічний стан, який зазвичай монофазний, на відміну від поліфазного, епізодичного характеру ПСГ. Вилив крові у мозку і навколо нього, що утворюється при САК, може негативно вплинути на контроль центральної та автономної нервової системи з кінцевим результатом симпатичної гіперактивності, що проявляється як гіперадренергічний стан. Альтернативне пояснення полягає в тому, що стрибок внутрішньочерепного тиску після розриву аневризми стимулює гіпоталамус і призводить до адренергічного кризу [19].

ПСГ виникає вторинно щодо ЧМТ через зміну балансу симпатичної та парасимпатичної частин вегетативної нервової системи (ВНС), дисрегуляцію симпатичної системи й роз'єднання між гальмівними зонами кори й симпатичними центрами мозку. Вважається, що ПСГ пов'язана з втратою кіркової гальмівної модуляції діенцефальних і стовбурових центрів головного мозку й можливими додатковими дезадаптивними змінами в спинному мозку, які в поєднанні викликають перебільшені симпатичні реакції на стимуляцію [10, 11, 13, 23, 26]. Існує підгрупа пацієнтів з одночасним пароксизмальним транзиторним підвищенням симпатичної активності, пов'язаної з частотою серцевих скорочень, артеріальним тиском, частотою дихання, температурою, потовиділенням і активністю пози, які також можуть зберігатися з часом і обумовлюють негативні наслідки [14, 31].

Модель співвідношення збудження/гальмування розглядає ПСГ як двостадійний процес. По-перше, спричиняється симпатичне збудження з боку підкіркових структур за відсутності гальмівних шляхів (відключення або деструкція); згодом у пацієнта відновлюються гальмівні процеси, які пояснюють симпатичний тригер зовнішніми стимулами (рис. 1) [6, 32].

Позаклітинні пастки нейтрофілів (NET): нейтрофіли проникають до паравентрикулярного ядра після ЧМТ, тим самим індукуючи вивільнення NET.

NET сприяють активації мікроглії та вивільненню інтерлейкіну-1 β , таким чином активуючи симпатичне збудження шляхом зміни рівнів або функцій нейро-медіаторів глутамату, гамма-аміномасляної кислоти та їхніх рецепторів [33]. Крім того, забій і гострий набряк головного мозку, церебральна ішемія та наступне вивільнення збуджуючих амінокислот на клітинному рівні посилюють ризик ПСГ. Вторинне ураження мозку, обумовлене продукуванням запальних цитокінів і активних форм кисню, гіпертермією, гіпоксемією та загальним погіршенням стану, також пов'язане з патофізіологією ПСГ [28].

Серед порушень мозкового кровообігу переважають спонтанні інтрапаренхіматозні крововиливи до базальних ядер, таламуса і черва мозочку з колапсом плуночків або без такого. Існують повідомлення про ПСГ у пацієнтів з тяжким субарахноїдальним крововиливом, гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК) за іпемічним типом, при мозковому венозному тромбозі, енцефаліті й церебральній жировій емболії [13, 15, 19, 26, 34].

Хоча випадки ПСГ традиційно описували в пацієнтів з тяжкою набутою травмою головного мозку, аноксичною травмою головного мозку, інсультом, плулинами, інфекціями або неуточненими причинами, поширеність ПСГ після ЧМТ порівняно з іншими причинами свідчить про те, що домінуючою причиною ПСГ є ЧМТ [25].

Пароксизмальна симпатична гіперактивність є відносно поширеною, але часто нерозпізнаним ускладненням гострих дифузних або мультифокальних захворювань головного мозку, яке найчастіше зустрічається в молодих пацієнтів у коматозному стані з тяжкою черепно-мозковою травмою [15, 26].

Клінічні ознаки пароксизмальної симпатичної гіперактивності

ПСГ проявляється раптово у вигляді циклічних епізодів, вторинних щодо загостреного симпатичного розряду, спонтанно або у відповідь на такі подразники, як біль, аспірація виділень, вплив світла, тактильне подразнення, катетеризація сечового міхура й зміна пози [13, 26]. Синдром складається з повторюваних раптових епізодів тахікардії, тахіпное, гіпертензії, пітливості, інюді лихоманки й дистонічної пози [10, 11, 13, 23].

Зазвичай це відбувається через 1 тиждень після отриманої черепно-мозкової травми. Пароксизми виникають від 3 до 5 разів на день, і кожен епізод в середньому триває від 30 хвилин до 1 години. Тривалість становить не менше за 1 цикл на день протягом не менше від 3 діб [7, 23]. Найбільш поширений переріг (від початкової травми до безсимптомної фази) ПСГ становить близько 2 тижнів, а тяжкість епізоду зменшується зі збільшенням тривалості захворювання [23]. ПСГ може проявлятися в будь-який час після впливу тригерного чинника, хоча зазвичай вона ви-

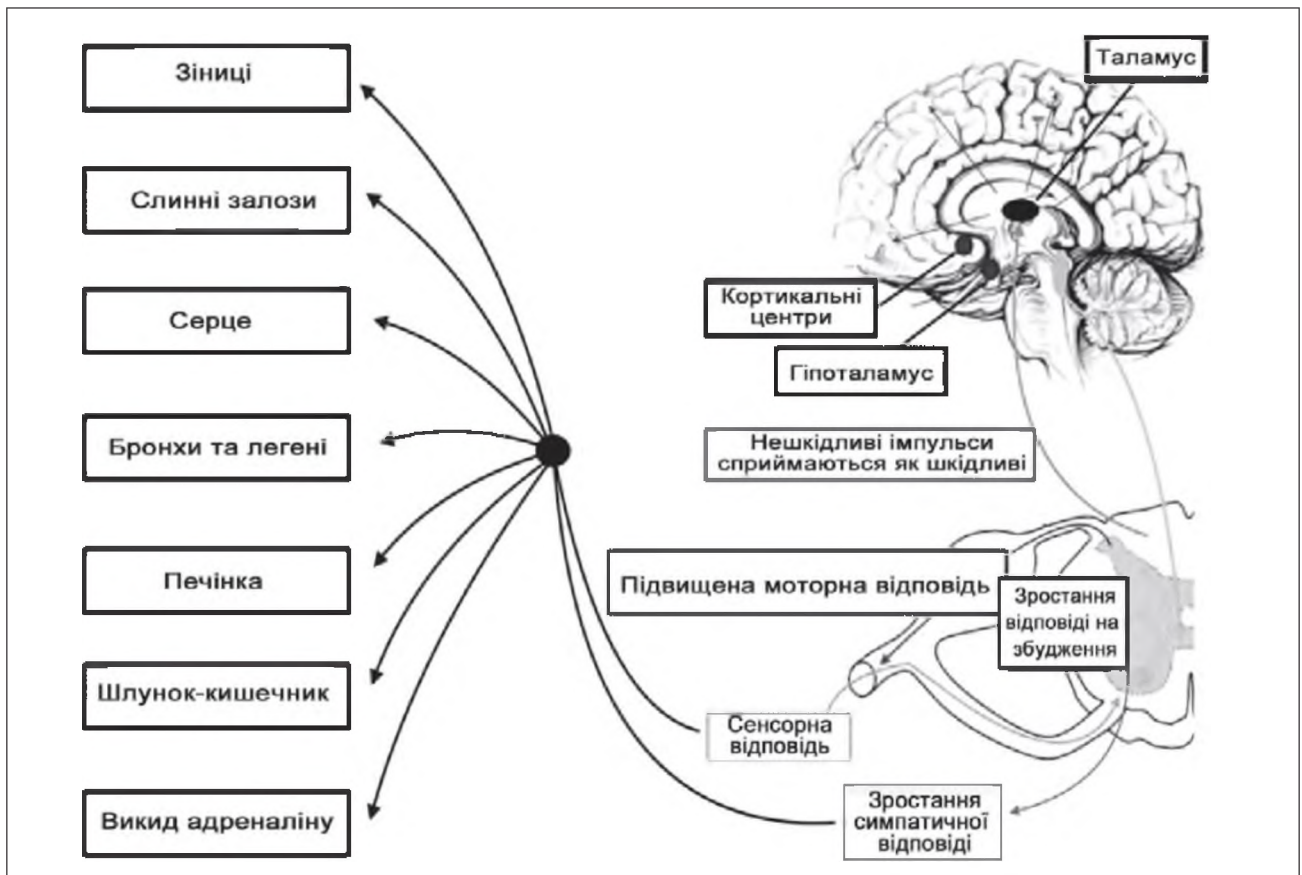


Рисунок 1. Патофізіологія ПСГ відповідно до моделі співвідношення збудження/гальмування і впливу на органи (за Lougaoui S.M. et al., 2022) [6]

никає після першого тижня церебрального ураження і збігається зі зниженням або припиненням глибокої аналгоседативної [15, 26].

Нещодавно було точно встановлено, що пароксизмальна симпатична гіперактивність, також відома як симпатичний шторм, є однією з основних причин вторинного пошкодження нейронів у пацієнтів з ЧМТ [23].

Симптоми симпатичного шторму:

- температура > 38,5 °C;
- аномально високий кров'яний тиск (гіпертензія);
- частота пульсу перевищує 130 ударів на 1 хвилину (тахікардія);
- тахіпноє характеризується прискореним диханням понад 40/хв;
- надмірне потовиділення (діафорез);
- ригідність м'язів рук і ніг;
- вигнуті назад шия, хребет і вказівні пальці на ногах (аномальна або децеребраційна поза);
- психічне збудження;
- мідріаз;
- глікогеноліз, гіперглікемія;
- більш високий рівень метаболізму в стані спокою [7, 12, 14, 19, 29].

Загальна думка клініцистів полягає в тому, що пацієнти з тяжкими симптомами ПСГ частіше страждають від гірших неврологічних наслідків [10, 13, 14]. Прояви тахіпноє та гіпертермії в пацієнтів із ПСГ можуть емпірично призвести до помилкового визначення тромбоемболії легеневої артерії, гіпертермія може призвести до хибного діагнозу септицемії, а поза може ввести в оману відносно епілептичного нападу [6].

Переважаючими ознаками й симптомами були визнані: тахікардія (98 %), артеріальна гіпертензія (72 %), підвишене потовиділення (79 %), лихоманка за відсутності інфекційного вогнища (79 %), тахіпноє (85 %), розгинальна поза тіла (38 %), спастичність (44 %). Менш частими проявами є періодичне розширення зіниць, порушення свідомості, міоклонус, розлади з боку травного тракту (копростаз або діарея), гіперсаливація, підвищена бронхіальна секреція, гіперактивність, психомоторне збудження, почервоніння шкіри, пілоерекція та десинхронізація з апаратом штучної вентиляції легенів [13, 26, 29].

Основною клінічною ознакою ПСГ є одночасне пароксизмальне транзиторне підвищення симпатичної та моторної активності. Хоча консенсус щодо ізолюваних симптомів цього ускладнення складається з шести основних симпатичних і моторних ознак (тахікардія, тахіпноє, гіпертензія, гіпертермія, гіпергідроз і м'язовий тонус), ПСГ є складним синдромом, який демонструє індивідуальні відмінності в спектрі клінічних симптомів.

У той час як у деяких підгрупах пацієнтів фактично наявні всі основні ознаки синдрому, переважна більшість хворих має один симптом або їх різні комбінації. Це частково пов'язано з індивідуальними особливостями або тим фактом, що окремі симптоми здатні маскуватися медикаментозним лікуванням ЧМТ (впливом анальгетиків або седативних засобів) [23]. Наявність

цих клінічних проявів пов'язана з деякими неочікуваними подіями, такими як вища загальна смертність, триваліше одужання, вищий ризик інфікування та інші несприятливі результати. Витрати енергії в стані спокою в пароксизмальному стані були в три рази вищими за базові, а втрата ваги становила 25–29 % у пацієнтів на етапі медичної реабілітації [14].

Клінічно в 72 % пацієнтів із ПСГ зазначені вище симптоми були спричинені неминучими нешкідливими подразниками. Деякі клінічні випадки ЧМТ або стимули, пов'язані з лікуванням (біль, смоктання, пасивні рухи або зміни пози), вважаються факторами схильності до ПСГ. Більшість пацієнтів одужують через кілька тижнів, у той час як менша кількість тяжких випадків залишається в стані реабілітації з низьким рівнем відповіді протягом кількох тижнів або місяців, навіть понад 1 рік після травми. Оскільки часове вікно кожного епізоду становить від кількох хвилин до 2 годин, на тривалість патологічного процесу впливають індивідуальні особливості й заходи управління [10, 13, 14].

ПСГ переважає в молодих чоловіків і становить 8–33 % серед неврологічних захворювань [15]. Пацієнти з дифузним аксональним пошкодженням молодого віку і ураженням середнього мозку й моста мають більшу схильність до розвитку ПСГ [31]. Захворюваність вища в молодих пацієнтів порівняно з літніми дорослими й у пацієнтів з дифузним ушкодженням аксонів [35]. Пароксизмальна симпатична гіперактивність більш поширена в чоловіків, ніж в жінок, більш молодий вік корелює з розвитком ПСГ у дорослих [7, 14, 36]. ПСГ частіше виникає в дітей після гіпоксично-ішемічної травми й енцефаліту [28]. Старший дитячий вік асоціюється з підвищеним ризиком розвитку пароксизмальної симпатичної гіперактивності [37].

Діагностика пароксизмальної симпатичної гіперактивності

ПСГ завжди з'являється в пацієнтів з нижчими показниками за шкалою коми Глазго (GCS), особливо з оцінкою менше за 8 балів, тобто в пацієнтів з тяжкою ЧМТ. Гарячі або болючі суглоби при ПСГ можуть бути спричинені гетеротопною осифікацією, а відстрочене виконання трахеостомії може бути пов'язане з підвищеною частотою ПСГ [7, 14, 36].

Хоча ПСГ неможливо точно діагностувати за допомогою лабораторного дослідження, діагноз повинен виключати: інфекційне захворювання (пневмонію або сепсис), захворювання, спричинене ліками (лихоманку або злоякісний нейролептичний синдром), рабдоміоліз, дегідратацію, судомний синдром, емболію легеневої артерії або тромбоз глибоких вен [14]. Наявність у пацієнтів з ЧМТ вогнищевих уражень за даними комп'ютерної томографії (КТ) протягом перших 48 годин була пов'язана з більшою імовірністю кризи ПСГ порівняно з наявністю дифузних уражень або без виражених патологічних ознак. Виникнення ПСГ часто пов'язане із розсіяними ураженнями або дифузним пошкодженням аксонів, особливо з пошкодженням білої речовини мозолястого тіла та задньої частини внутрішньої капсули. Магнітно-резонансна томографія демон-

Таблиця 1. Шкала клінічних ознак (CFS) (за Jerousek C.R. et al., 2024) [34]

Ознака	0	1	2	3
Пультс (уд/хв)	< 100	100–119	120–139	≥ 140
Частота дихання (дихальних рухів за 1 хв)	< 18	18–23	24–29	≥ 30
Систолічний кров'яний тиск (мм рт.ст.)	< 140	140–159	160–179	≥ 180
Температура (° C)	< 37,0	37,0–37,9	38,0–38,9	≥ 39,0
Пітливість	Нульова	Помірна	Помірна	Сильна
М'язовий тонус під час епізодів	Нульовий	Помірний	Помірний	Сильний

Примітка: загальна кількість балів від 0 до 18 (нульовий: 0; легкий: 1–6; помірний: 7–12; тяжкий: ≥ 13).

струє в цих пацієнтів ураження глибоких структур мозку, стовбура мозку або дифузне пошкодження аксонів [14, 21]. Ураження групуються за трьома різними класами (кортикальна й підкіркова біла речовина, мозолясте тіло або проміжний мозок і дорсолатеральні структури середнього мозку і верхнього моста). Дифузійна тензорна візуалізація (DTI) дає підстави для припущень, що низькі значення фракційної анізотропії (FA) (міра роз'єднаності білої речовини) у правій задній частині внутрішньої капсули або мозолястому тілі мають значну кореляцію з розвитком ПСГ [14]. Варто зазначити, що рання діагностика ПСГ може бути корисною для спроби зменшити захворюваність і довготривалу непрацездатність у пацієнтів із тяжкою ЧМТ [23].

Пароксизмальна симпатична гіперактивність є неврологічним невідкладним станом, що в переважній більшості випадків є діагнозом виключення, заснованим на симптомах [15, 21, 22, 26, 34]. У 2014 році експертна консенсусна група запропонувала інструмент оцінки ПСГ (ПСГ-АМ), який може не тільки служити надійним діагностичним критерієм, але також стратифікувати тяжкість ПСГ (табл. 1, 2). ПСГ-АМ (міра оцінки) складається з двох окремих конструкцій: «серйозності клінічних ознак» (CFS) і оцінки «інструменту вірогідності діагнозу» (DLT) [34, 38]. Шкала CFS вказує на присутність і тяжкість клінічних ознак, тоді як DLT вимірює наявність сумісних клінічних параметрів

(частоти, тривалості пароксизмів та одночасність гіперсимпатичних епізодів), попередню причину, тригерні фактори, алодинію, виключаючи альтернативні причини й відповідь на лікування [15, 39].

Частота серцевих скорочень (уд/хв), частота дихання (дихальних рухів за 1 хв), систолічний артеріальний тиск (мм рт.ст.), температура (° C), потовиділення (нульове: відсутність видимого потовиділення, легке: волога або блискуча шкіра; помірне: краплі поту; тяжке: рясне потовиділення). М'язовий тонус під час епізодів (нульовий: без зміц; легкий: гіпертонус посилюється, але тонус легко подолати; помірний: гіпертонус, але тонус важко подолати; тяжкий: неминучий неподоланий гіпертонус) [14, 34].

Оцінка ПСГ-АМ = Оцінка CFS + Оцінка DLT.

ПСГ-АМ score — діагностична ймовірність ПСГ: малоімовірно: < 8 балів, можливо: 8–16 балів, імовірно: > 17 балів [14, 34].

Передбачаючи клінічну оцінку як поточний золотий стандарт, ПСГ-АМ має чутливість 94 % при ретроспективному використанні [39]. При лікуванні пацієнтів із ЧМТ ПСГ-АМ може допомогти уникнути неправильного діагнозу, підвищити діагностичну ефективність, заощадити час і зменшити економічні витрати [14, 15, 34, 40].

Диференціальна діагностика для пацієнта зі зміненим психічним статусом, ригідністю м'язів, гіпер-

Таблиця 2. Визначення ймовірності діагнозу (DLT) (за Jerousek C.R. et al., 2024) [34]

1	Клінічні прояви виникають одночасно
2	Епізоди мають нападopodobний характер
3	Надмірна симпатична реактивність на зазвичай безболісні подразники
4	Особливості зберігаються ≥ 3 дні поспіль
5	Особливості зберігаються ≥ 2 тижні після травми
6	Особливості зберігаються, незважаючи на лікування відповідно до альтернативних диференціальних діагнозів
7	≥ 2 серії щодня
8	Ліки, що вводяться для зниження симпатичних функцій
9	Відсутність парасимпатичних особливостей під час епізодів
10	Відсутність інших передбачуваних причин ознак
11	Попередньо отримана черепно-мозкова травма
Загальна оцінка в діапазоні від 0 до 11, причому наявність кожного елемента оцінюється в 1	

пірексією та вегетативною нестабільністю передбачає виключення злоякісної гіпертермії, злоякісного нейролептичного синдрому, синдрому відміни наркотичних засобів, тиреоїдного шторму й енцефаліту. Відстрочений початок симптомів (~ 1 тиждень) після впливу анестетиків; відсутність впливу нейролептиків і наркотичних речовин; відсутність попередніх ознак тиреотоксикозу й нормальні показники функції щитоподібної залози, внутрішньочерепний крововилив, підтверджений КТ, виключають імовірні діагнози, щодо яких проводиться диференціальна діагностика [15]. Такі стани, як абстиненція, злоякісний нейролептичний синдром, тромбоемболія легеневої артерії, епілепсія та вегетативна дисрефлексія, мають схожі з ПСГ ознаки, і їх слід виключити при діагностуванні [34].

Неконтрольований ПСГ може призвести до вторинного ураження головного мозку, пошкодження серця, включно з аритмією, кардіоміопатією та імуносупресією зі збільшенням інфекційних епізодів. ПСГ сприяє негативним клінічним ефектам, включно з найгіршим клінічним результатом, фізичною інвалідністю, тривалим перебуванням у лікарні й високою вартістю медичної допомоги [7, 15, 39].

Негативний віддалений результат у пацієнтів із ПСГ пов'язаний з низьким рівнем відновлення свідомості, ранньою появою та довгою тривалістю тяжких дисавтономних симптомів [8, 14]. Пацієнти, у яких розвинувся ПСГ, мали більший термін перебування у відділенні інтенсивної терапії.

Невропатологи, нейрохірурги й лікарі інтенсивної терапії мають бути орієнтовані на діагностику ПСГ, оскільки раннє розпізнавання цього синдрому може поліпшити результати лікування. Крім того, потрібні великі багатоцентрові випробування, щоб сформувані належні рекомендації щодо діагностики й терапії цього небезпечного стану [7].

Висновки

1. Пароксизмальна симпатична гіперактивність — досить поширений патологічний стан при ушкодженнях головного мозку.

2. Гіподіагностика ПСГ здатна призвести до збільшення легальності, інвалідизації, тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі й матеріальних витрат.

3. Своєчасна діагностика дозволить оптимізувати лікувальну тактику при ПСГ.

Автори сподіваються, що надана інформація стане в пригоді лікарям першого контакту й інтенсивної терапії, анестезіологам, невропатологам і нейрохірургам.

Особливості лікування ПСГ будуть наведені в другій частині даного літературного огляду.

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

Список літератури

1. Jang SH, Seo YS. Neurogenic fever due to injury of the hypothalamus in a stroke patient: Case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Apr 2;100(13):e24053. doi: 10.1097/MD.00000000000024053.

2. Оленюк Л.В., Царьов О.В. Гіпертермія як фактор вторинного пошкодження головного мозку при черепно-мозковій травмі. *Медицина невідкладних станів*. 2024. Т. 20, № 2. С. 70-76. doi: 10.22141/2224-0586.20.2.2024.1667.9.

3. Erikson TC. Neurogenic hyperthermia (a clinical syndrome and its treatment). *Brain*. June 1939;62(2):172-190. doi: https://doi.org/10.1093/brain/62.2.172.

4. Penfield W. Diencephalic autonomic epilepsy. *Arch Neurol Psychiatry*. 1929;22:358-374. doi: 10.1001/archneur-psyc.1929.02220020174010.

5. Zawadzka M, Szmuda M, Mazurkiewicz-Beldzińska M. Thermoregulation disorders of central origin — how to diagnose and treat. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2017;49(3):227-234. doi: 10.5603/AIT.2017.0042.

6. Louraoui SM, Fliyou F, Aasfara J, et al. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity After Traumatic Brain Injury: What Is Important to Know? *Cureus*. 2022 May 3;14(5):e24693. doi: 10.7759/cureus.24693.

7. Verma R, Giri P, Rizvi I. Paroxysmal sympathetic hyperactivity in neurological critical care. *Indian J Crit Care Med*. 2015 Jan;19(1):34-7. doi: 10.4103/0972-5229.148638.

8. Rabinstein AA, Benarroch EE. Treatment of paroxysmal sympathetic hyperactivity. *Curr Treat Options Neurol*. 2008;10:151-157. doi: 10.1007/s11940-008-0016-y.

9. Baguley IJ, Perkes IE, Fernandez-Ortega JF, et al. Paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury: consensus on conceptual definition, nomenclature, and diagnostic criteria. *J Neurotrauma*. 2014 Sep 1;31(17):1515-20. doi: 10.1089/neu.2013.3301.

10. Meyfroidt G, Baguley IJ, Menon DK. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: the storm after acute brain injury. *Lancet Neurol*. 2017 Sep;16(9):721-729. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30259-4. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2018 Mar;17(3):203. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30050-4.

11. Scott RA, Rabinstein AA. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity. *Semin Neurol*. 2020 Oct;40(5):485-491. doi: 10.1055/s-0040-1713845.

12. Shald EA, Reeder J, Finnick M, et al. Pharmacological Treatment for Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity. *Crit Care Nurse*. 2020 Jun 1;40(3):e9-e16. doi: 10.4037/ccn2020348.

13. Черняк С., Дурбов С., Серпеда С. та ін. Пароксизмальна симпатична гіперактивність внаслідок ішемічного інсульту. *Pain, Anaesthesia & Intensive Care*. 2022. № 2. С. 56-60. doi: 10.25284/2519-2078.2(99).2022.265841.

14. Zheng RZ, Lei ZQ, Yang RZ, et al. Identification and Management of Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity After Traumatic Brain Injury. *Front Neurol*. 2020 Feb 25;11:81. doi: 10.3389/fneur.2020.00081.

15. Bekele N, Mesfin N, Hailu T, Tadesse A. Diagnosis and Treatment of Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity in Medical ICU, University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia: A Case Report. *Int Med Case Rep J*. 2020 Nov 10;13:591-595. doi: 10.2147/IMCRJ.S275693.

16. Singh T, Arora TK, Bedi P, Kashinath S. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity after Cardiac Arrest in a Young Male. *Cureus*. 2018 Jul 22;10(7):e3028. doi: 10.7759/cureus.3028.

17. Saxena M, Young P, Pilcher D, et al. Early temperature and mortality in critically ill patients with acute neurological diseases: trauma and stroke differ from infection. *Intensive Care Med*. 2015 May;41(5):823-32. doi: 10.1007/s00134-015-3676-6.

18. Козловська А. Лихоманка неясного генезу: діагностичний алгоритм від А до Я. Український медичний часопис. 2019, 18 липня [електронна публікація]. С. 1-4.
19. Takahashi C, Hinson HE, Baguley JJ. Autonomic dysfunction syndromes after acute brain injury. *Handb Clin Neurol.* 2015;128:539-51. doi: 10.1016/B978-0-444-63521-1.00034-0.
20. Steele GM, Franco-Paredes C, Chastain DB. Noninfectious causes of fever in adults. *Nurse Pract.* 2018 Apr 19;43(4):38-44. doi: 10.1097/01.NPR.0000531067.65817.7d.
21. Meier K, Lee K. Neurogenic Fever. *J Intensive Care Med.* 2017 Feb;32(2):124-129. doi: 10.1177/0885066615625194.
22. Moscote-Salazar L, Janjua T, Blondeau B. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity in TBI: Unanswered Questions. *Panamerican Journal of Trauma, Critical Care & Emergency Surgery.* 2022;11:63-65. doi: 10.5005/jp-journals-10030-1374.
23. Jafari AA, Shah M, Mirmoeeni S, Hassani MS, Nazari S, Fielder T, Godoy DA, Seifi A. Paroxysmal sympathetic hyperactivity during traumatic brain injury. *Clin Neurol Neurosurg.* 2022 Jan;212:107081. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.107081.
24. Nguemu S, Meloni M, Endalle G, et al. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity in Moderate-to-Severe Traumatic Brain Injury and the Role of Beta-Blockers: A Scoping Review. *Emerg Med Int.* 2021 Sep 11;2021:5589239. doi: 10.1155/2021/5589239.
25. Thomas A, Greenwald BD. Paroxysmal sympathetic hyperactivity and clinical considerations for patients with acquired brain injuries: a narrative review. *Am J Phys Med Rehabil.* 2019;98:65-72. doi: 10.1097/PHM.0000000000000990.
26. Godoy DA, Panhke P, Guerrero Suarez PD, Murillo-Cabezas F. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: An entity to keep in mind. *Med Intensiva (Engl Ed).* 2019 Jan-Feb;43(1):35-43. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medin.2017.10.012.
27. Anmol N, Pandya A, Niranjana R, Venkataramana NK. Diagnostic Challenge of "Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity" in Diffuse Axonal Injury. *Neurol India.* 2023 Nov-Dec;71(6):1304-1305. doi: 10.4103/0028-3886.391359.
28. Xu Sy, Zhong Q, Li Cx. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity after Acquired Brain Injury: An Integrative Review of Diagnostic and Management Challenges. *Neurol Ther.* 2024;13:11-20. doi: https://doi.org/10.1007/s40120-023-00561-x.
29. Totikov A, Boltzmann M, Schmidt SB, Rollnik JD. Influence of paroxysmal sympathetic hyperactivity (PSH) on the functional outcome of neurological early rehabilitation patients: a case control study. *BMC Neurol.* 2019 Jul 17;19(1):162. doi: 10.1186/s12883-019-1399-y.
30. Abdelhakiem AK, Torres-Reveron A, Padilla JM. Effectiveness of Pharmacological Agents and Validation of Diagnostic Scales for the Management of Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity in Hispanics. *Front Neurol.* 2020 Nov 16;11:603011. doi: 10.3389/fneur.2020.603011.
31. Qian J, Min X, Wang F, Xu Y, Fang W. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity in Adult Patients with Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2022 Oct;166:212-219. doi: 10.1016/j.wneu.2022.03.141.
32. Mirhoseini MF, Hosay MA, McPherson M, et al. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity: Diagnostic Criteria, Complications, and Treatment after Traumatic Brain Injury. *Curr Phys Med Rehabil Rep.* 2018;6:81-88. doi: https://doi.org/10.1007/s40141-018-0175-z.
33. Zhu K, Zhu Y, Hou X, et al. NETs Lead to Sympathetic Hyperactivity After Traumatic Brain Injury Through the LL37-Hippo/MST1 Pathway. *Front Neurosci.* 2021 Apr 29;15:621477. doi: 10.3389/fnins.2021.
34. Jerousek CR, Reinert JP. The Role of Dexmedetomidine in Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity: A Systematic Review. *Ann Pharmacother.* 2024 Jun;58(6):614-621. doi: 10.1177/10600280231194708.
35. Nasa P, Majeed NA, Juneja D. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity after Traumatic Brain Injury: Current Understanding and Therapeutic Options. *Indian Journal of Critical Care Medicine.* February 2024;28(2):97-99. doi: 10.5005/jp-journals-10071-24647.
36. Li Z, Chen J, Zhang D, et al. Tracheostomy as a risk factor for paroxysmal sympathetic hyperactivity in severe traumatic brain injury. *World Neurosurg.* 2019;123:e156-61. doi: 10.1016/j.wneu.2018.11.101.
37. Alofsan TO, Algarni YA, Alharfi IM, et al. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity After Severe Traumatic Brain Injury in Children: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. *Pediatr Crit Care Med.* 2019 Mar;20(3):252-258. doi: 10.1097/PCC.0000000000001811.
38. Godo S, Irino S, Nakagawa A, et al. Diagnosis and Management of Patients with Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity following Acute Brain Injuries Using a Consensus-Based Diagnostic Tool: A Single Institutional Case Series. *Tohoku J Exp Med.* 2017 Sep;243(1):11-18. doi: 10.1620/tjem.243.11.
39. Samuel S, Lee M, Brown RJ, et al. Incidence of paroxysmal sympathetic hyperactivity following traumatic brain injury using assessment tools. *Brain Inj.* 2018;32(9):1115-1121. doi: 10.1080/02699052.2018.1482002.
40. Lucca LF, Pignolo L, Leto E, et al. Paroxysmal sympathetic hyperactivity rate in vegetative or minimally conscious state after acquired brain injury evaluated by paroxysmal sympathetic hyperactivity assessment measure. *J Neurotrauma.* 2019;36:2430-4. doi: 10.1089/neu.2018.5963.

Отримано/Received 08.07.2024

Рецензовано/Revised 15.07.2024

Прийнято до друку/Accepted 22.07.2024

Information about authors

Olha Kravets, MD, DSc, PhD, Professor, Head of 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: 535951@ukr.net, 602@dnu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0003-1340-3290

Vladyslav A. Sedinkin, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: dnepr_vlad@ukr.net; https://orcid.org/0000-0002-8894-1598

Vasyl Yekhalov, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: sesually@gmail.com; phone: +380 (63) 276-64-35; https://orcid.org/0000-0001-5373-3820

Yulia Ploshchenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of anesthesiology, Intensive care and emergency medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: ploshchenkoyulia@gmail.com; phone: +380 (67) 921-00-16; https://orcid.org/0000-0003-0538-0164

Oxana Zozulya, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: oksana.neuro.603@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-1024-5987

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.

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

**Paroxysmal sympathetic hyperactivity in brain damage (scientific review).
Part 1**

Abstract. Paroxysmal sympathetic hyperactivity (PSH) is a separate form of fever of central origin and is a neurological syndrome characterized by simultaneous paroxysmal occurrence of hypertension, hyperpyrexia, tachycardia, tachypnea, increased sweating and dystonic posture due to sympathetic activation in brain damage. PSH is a syndrome that can manifest itself in a wide range of clinical symptoms. Paroxysmal sympathetic hyperactivity is an example of a clinical correlate of central and autonomic nervous system dysfunction. Almost all cases of PSH are associated with craniocerebral trauma, hypoxia, and acute cerebrovascular accident. There is a disengagement theory and a model of the excitation-inhibition relationship of the PSH pathogenesis. In

2014, an expert consensus group proposed a PSH-assessment measure (PSH-AM), which can not only serve as a reliable diagnostic criterion but also stratify the severity of PSH. Assuming clinical evaluation as the current gold standard, PSH-AM has a sensitivity of 94 % when used retrospectively. In the treatment of patients with traumatic brain injury, PSH-AM can help avoid misdiagnosis, increase diagnostic efficiency, save time, and reduce economic costs. Hypodiagnosis of PSH can lead to an increase in mortality, disability, length of hospital stay and material costs, but timely diagnosis will allow optimizing treatment for PSH.

Keywords: examination; brain damage; paroxysmal sympathetic hyperactivity; pathophysiology; clinical picture; diagnosis