

Синдром пароксизмальной симпатической гиперактивности (обзор)Л. М. Ценципер^{1*}, И. С. Терехов¹, О. А. Шевелев^{2,3}, М. В. Петрова^{2,3}, А. Н. Кондратьев¹¹ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова, филиал НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Россия, 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12² НИИ реабилитологии им. проф. И. В. Пряникова Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР), Россия, 141534, Московская область, Солнечногорский район, д. Лыткино, д. 777³ Медицинский институт Российского университета дружбы народов, Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Для цитирования: Л. М. Ценципер, И. С. Терехов, О. А. Шевелев, М. В. Петрова, А. Н. Кондратьев. Синдром пароксизмальной симпатической гиперактивности (обзор). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (4): 55–67. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-4-55-67> [На русск. и англ.]

Резюме

Одним из осложнений острого тяжелого повреждения мозга (черепно-мозговая травма, внутричерепные кровоизлияния, ишемия, постгипоксические состояния) как у взрослых, так и у детей является развитие синдрома пароксизмальной симпатической гиперактивности (ПСГА). Высокая частота его встречаемости и тяжелые негативные последствия: органная дисфункция, инфекционные осложнения, нарушения трофики органов и тканей, приводят к повышению инвалидизации и смертности. Сложности в подборе эффективной терапии связаны с многообразием симптомов, трудностями диагностики, отсутствием четкого понимания патофизиологии ПСГА. В настоящее время существуют различные зарубежные и отечественные схемы лечения ПСГА.

Цель обзора — обобщить данные клинических и научных исследований по диагностике и лечению синдрома ПСГА для облегчения подбора эффективной терапии.

Материал. В базах данных Web of Science, Scopus и РИНЦ отобрали 80 источников, содержащих актуальные данные клинических и научных исследований по теме данного обзора.

Результаты. Рассмотрели основные принципы диагностики и лечения пароксизмальной симпатической гиперактивности; описали современные представления об этиологии и патогенезе развития пароксизмальной симпатической гиперактивности; привели клинические данные, касающиеся развития осложнений пароксизмальной симпатической гиперактивности; проанализировали клинические последствия и описали современные методы профилактики развития синдрома пароксизмальной симпатической гиперактивности.

Заключение. Профилактика развития ПСГА, его адекватное и своевременное лечение позволяют предотвратить формирование патологической доминанты (мы рассматриваем ПСГА именно как одну из патологических доминант, формирующихся при тяжелом повреждении ГМ), уменьшить негативные последствия этого синдрома, снизить число осложнений, длительность ИВЛ и пребывания больного в ОРИТ, инвалидизацию и смертность. Подбор патогенетической, симптоматической, а затем поддерживающей терапии значительно улучшает реабилитационный потенциал пациентов.

Ключевые слова: *симпатическая гиперактивность; черепно-мозговая травма; внутричерепные кровоизлияния; нейровегетативная стабилизация*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Опубликованные материалы взяты из источников, представляющих контент по лицензии CC BY (свободное использование со ссылкой на авторов).

Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity Syndrome (Review)Lyubov M. Tsentsiper^{1*}, Igor S. Terekhov¹, Oleg A. Shevelev^{2,3},
Marina V. Petrova^{2,3}, Anatoly N. Kondratiev¹¹ A. L. Polenov Russian Research Institute for Neurosurgery, V. A. Almazov National Research Center, 12 Mayakovsky Str., 191014 St. Petersburg, Russia² Research Institute for Rehabilitology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, 777 Lytkino village, 141534, Solnechnogorsk district, Moscow region, Russia³ Medical Institute, Peoples Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maclaya Str., 117198 Moscow, Russia**Summary**

Paroxysmal sympathetic hyperactivity (PSH) is one of the complications of acute severe brain injuries (traumatic brain injury, intracranial hemorrhage, ischemia, and posthypoxic conditions) in both adults and children. Its high incidence and severe sequelae including organ dysfunction, infectious complications, impaired blood

Адрес для корреспонденции:Любовь Марковна Ценципер
E-mail: lmt1971@yandex.ru**Correspondence to:**Lyubov M. Tsentsiper
E-mail: lmt1971@yandex.ru

supply to organs and tissues associate with increased disability and mortality. The choice of effective therapy can be challenging because of multifaceted manifestations, diagnostic difficulties, and lack of a clear understanding of the pathophysiology of PSH. Currently, there are various local and international treatment strategies for PSH.

The aim of the review is to summarize clinical and scientific research data on diagnosis and treatment of PSH to aid in the selection of an effective therapy.

Material and methods. Web of Science, Scopus and RSCI databases were employed to select 80 sources containing relevant clinical and research data on the subject of this review.

Results. The key principles of diagnosis and treatment of paroxysmal sympathetic hyperactivity have been reviewed. The current views on etiology and pathogenesis of paroxysmal sympathetic hyperactivity development were outlined. The clinical data concerning complications and sequelae of paroxysmal sympathetic hyperactivity were analyzed. We conclude the review with a discussion of current methods of the syndrome prevention.

Conclusion. Preventing PSH and its adequate and prompt treatment could help avoid the abnormal pathway development following a severe brain injury, reduce its negative consequences and rate of complications, along with the duration of mechanical lung ventilation, patient's stay in ICU, disability and mortality rates. Careful selection of pathogenetic, symptomatic and supportive therapy significantly improves the rehabilitation potential of patients.

Keywords: *sympathetic hyperactivity; traumatic brain injury; intracranial hemorrhage; neurovegetative stabilization*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The illustrations were taken from open sources and are used under a CC BY license (free use with credit to the authors).

The full text version of the paper is available at www.reanimatology.com

Введение

Первым опубликованным в 1929 г. наблюдением пароксизмальной симпатической гиперактивности был отчет канадского нейрохирурга Уайлдера Пенфилда о лечении 41-летней женщины с холестеатомой III желудочка [1]. В дальнейшем стали появляться многочисленные сообщения о том, что подобные состояния развиваются при черепно-мозговых травмах (ЧМТ), внутричерепных кровоизлияниях (ВЧК), ишемии, инфекционных, постгипоксических, дисметаболических повреждениях головного мозга (ГМ). Для описания этих состояний использовались различные термины: диэнцефальные припадки, центральная вегетативная дисрегуляция, гипердренергическое состояние, синдром среднего мозга, синдром вегетативной дисфункции, дизавтономия, вегетативная буря (шторм), симпатический шторм, диэнцефально-катаболический синдром (ДКС) и др. [2–7]. В Российском научно-исследовательском нейрохирургическом институте им. проф. А. Л. Поленова изучение синдрома ПСГА началось еще в 50-х годах XX века, именно Ленинградскими учеными был предложен термин «диэнцефально-катаболический синдром», разработаны теория его патогенеза, клинические, лабораторные, патоморфологические критерии и принципы терапии [2, 8, 9]. Принятый в настоящее время в зарубежной практике термин пароксизмальная симпатическая гиперактивность был впервые рекомендован в 2010 г. [10, 11].

Международный совет экспертов в 2014 г. разработал диагностические критерии и окончательно утвердил термин «Пароксизмальная симпатическая гиперактивность», который определялся как «синдром, возникающий у больных после тяжелой приобретенной черепно-мозговой травмы, характеризующийся пароксизмальным повышением симпатической (увеличение АД,

ЧСС, ЧД, температуры, потоотделения) и двигательной активности» [12]. Группа экспертов выбрала 11 из 16 ранее рассмотренных признаков в качестве патогномоничных для ПСГА. Были разработаны 2 шкалы: оценка вероятности диагноза ПСГА и оценка тяжести этого синдрома (табл. 2, 3) [12]. Также были предложены шкалы для детей (табл. 4) [13].

Цель обзора — обобщить данные клинических и научных исследований по диагностике и лечению синдрома ПСГА для облегчения подбора эффективной терапии.

Этиология. Гиперактивность симпатической нервной системы (СНС) развивается при тяжелом повреждении ГМ любой этиологии. Это связано, вероятно, с выработанной в процессе онтогенеза универсальной для млекопитающих адаптивной реакцией «fight or flight» («дерись или беги»), ведущая роль в реализации которой принадлежит СНС. Длительно сохраняющиеся симптомы симпатической гиперактивности из адаптивных переходят в разряд патологических.

Риск развития ПСГА выше у больных с тяжелыми ЧМТ (до 80% всех случаев ПСГА) [14, 15], внутричерепными кровоизлияниями, гипоксическими, дисметаболическими (в частности, гипогликемическими) повреждениями головного мозга, внутричерепной гипертензией (ВЧГ), в том числе вследствие гидроцефалии. Реже синдром ПСГА развивается у пациентов с опухолью ГМ, острыми нарушениями кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу, менингитом, энцефалитом [16–18]. Обзор 349 опубликованных наблюдений ПСГА показал, что в 80% случаев синдром развивался после ЧМТ, 10% — у больных с постаноксической энцефалопатией, 5% — после ОНМК, а остальные 5% были связаны с гидроцефалией, опухолью, гипогли-

кемией, инфекциями или неуточненными причинами [10].

Частота возникновения ПСГА после ЧМТ достигает от 8 до 33% [4, 11, 19]. Ретроспективные обзоры показывают, что ПСГА чаще всего развивается при диффузном аксональном повреждении [20].

Этиология и частота развития ПСГА у детей сравнима со взрослыми [21]. Основные причины развития этого синдрома — ЧМТ и постгипоксическая энцефалопатия. Многие исследователи отмечают, что у детей выраженность симпатической активности, как правило, выше, чем у взрослых, что связано с возрастными особенностями вегетативной нервной системы [22, 23].

Обследование 333 пациентов в вегетативном состоянии в Италии показало снижение частоты ПСГА с течением времени, с 32% (для ЧМТ) и 16% (для других этиологий вегетативного состояния) в период 1998–2005 гг. до 18% и 7% соответственно в период 2006–2010 гг. [25]. Существуют работы, указывающие на повышение частоты ПСГА в динамике [10]. Это происходит преимущественно вследствие того, что при переводе пациента из отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в профильное отделение или на реабилитацию прекращается прием опиоидных анальгетиков, альфа2-адреноагонистов, таким образом, может усиливаться болевой синдром, вегетативная нестабильность. Подготовка больного к переводу (своевременная отмена сильнодействующих препаратов, подбор пероральных лекарственных средств, адекватной нутритивной поддержки, купирование всех инфекционных процессов) позволяет не только предотвратить рост числа случаев синдрома ПСГА, но и создать предпосылки к его снижению.

Широкий диапазон регистрируемой заболеваемости подчеркивает трудности в диагностике ПСГА. Факторами, объясняющими различия между исследованиями, могут быть различия в их дизайне, оценке тяжести основного заболевания и дифференциальных диагнозов, времени и частоте оценки ПСГА.

Патогенез. Существует множество теорий, касающихся патофизиологии пароксизмальной симпатической гиперактивности. Ни одна из них не объясняет всего симптомокомплекса этого синдрома. Какие причины лежат в возникновении пароксизмов, почему они самостоятельно могут прекращаться, что влияет на их частоту и длительность? На все эти вопросы пока нет однозначного ответа.

Penfield W. предложил эпилептогенную теорию происхождения ПСГА [1, 26]. В РНХИ им. проф. А. Л. Поленова в 70–80-х гг. прошлого века ДКС рассматривался как неспецифическая

реакция диэнцефальных структур, развивающаяся в ответ на повреждение мозга и длительно сохраняющаяся после устранения повреждающего фактора, включающая в свою структуру нарушение сознания, центральную гипертермию, расстройства дыхания по гипоталамическому типу, выраженные прессорные реакции со стороны сосудистой системы, распространенные нейродистрофии [2, 8]. Особое внимание уделялось изменениям биоэлектрической активности диэнцефальных структур, появлению дельта и тета-волновой активности [2, 8, 9]. По нашему мнению, эти механизмы могут в ряде случаев лежать в основе патогенеза синдрома ПСГА.

Согласно одной из современных гипотез, комбинация диффузного и/или очагового повреждения «отключает/разъединяет» один или несколько корковых тормозных центров (таких как островковая и поясная кора) с гипоталамическими, диэнцефальными и стволовыми центрами головного мозга, ответственными за супраспинальный контроль симпатического тонуса, — теория разъединения [27, 28]. Существующая теория разъединения (рис. 1, *a*) основана на том, что тяжелая пароксизмальная активность связана с понятием нарушения регуляторных и интегративных функций, в том числе и ствола ГМ [10, 28]. Симпатическая активность формируется в стволе головного мозга, гипоталамусе и спинном мозге. Передний гипоталамус, продолговатый мозг рассматриваются как основные области, участвующие в активации центральной СНС [20, 28, 29]. Ингибирование симпатической активности происходит в корковых структурах: гиппокамп, миндалина, островковая кора, поясная кора, средняя височная кора и дорсолатеральная префронтальная кора [30]. Впоследствии более детальное исследование показало, что отключение одного или нескольких мозговых центров или нарушения в корковых и подкорковых областях, вызванные очаговыми или диффузными повреждениями, приводят к вегетативной дисфункции [28]. Несмотря на существующие доказательства, подтверждающие теорию разъединения церебральных тормозных путей от возбуждающих центров, они недостаточны для объяснения всех симптомов, наблюдаемых у пациентов с ПСГА.

В нормальных условиях различные корковые, гипоталамические, таламические и другие подкорковые зоны модулируют активность в центрах ствола головного мозга (периакведуктальное серое вещество считается ключевым центром, ингибирующим возбуждение) [30]. Периакведуктальное серое вещество оказывает тормозное влияние на спинномозговые реф-

лекторные дуги, тем самым поддерживая баланс между тормозными и возбуждающими межнейронными влияниями на моторные и симпатические эфференты и позволяет адекватно воспринимать нормальные сенсорные стимулы как неопасные. В модели нарушения соотношения возбуждения и торможения (excitatory/inhibitory ratio, EIR) отключение нисходящего торможения вызывает неадаптивную дендритную арборизацию и возбуждение спинномозговой цепи, при этом даже незначительные стимулы (изменение температуры, тактильное раздражение и другие) могут восприниматься как мощные и вызывать увеличение моторной и симпатической активности [27, 28]. Это осложняется относительным снижением функциональной дофаминергической активности. В результате наблюдается активация СНС и повышение уровней циркулирующих катехоламинов [27] (рис. 1, *b*). В представленной модели ПСГА описывается как двухэтапный патологический процесс. Во-первых, возбуждение возникает из-за отключения нисходящих тормозных путей, а во-вторых, пароксизм прекращается при восстановлении тормозных факторов [10, 27, 28, 31]. Эта теория объясняет патологически усиленную и длительную реакцию на стимулы, которые либо не являются ноцицептивными, либо являются лишь минимально ноцицептивными (например, санация трахеи), как аллодиническую реакцию, напоминающую явления, наблюдаемые при хронических болевых синдромах. Триггерами пароксизма могут стать спазм сосудов, повышение ВЧД, описан случай развития пароксизма после резкого прекращения процедуры гипотермии [32]. Предложенная теория объясняет, почему у людей с меньшими повреждениями ствола ГМ продолжительность пароксизмов короче, и гораздо быстрее наступает торможение в верхних отделах спинного мозга. Это также предполагает, что пароксизм симпатических симптомов может быть реакцией на структурные или функциональные нарушения среднего мозга у пациентов с ЧМТ [10].

На рис. 1, *a* представлена теория разъединения: слева нормальная связь коркового тормозного центра (островковой и поясной коры) с симпатическими центрами (гипоталамическим, диэнцефальным и стволовым). Справа: отключение корковых тормозных центров от симпатического центра при ЧМТ.

В части рис. 1, *b* — модель нарушения соотношения возбуждения и торможения. Слева: вариант нормы, корковые и подкорковые, гипоталамические и таламические центры модулируют активность входящих сигналов, а затем оказывают тормозное воздействие на спинномозговую рефлекторную активность; спин-

номозговые центры в норме дают «обратную (афферентную) связь» с чувственных рецепторов, воспринимающих различные стимулы (болевые, температурные, тактильные и т. п.), и осуществляют эфферентное действие: симпатическое и двигательное. Справа: отключение нисходящего торможения приводит к возбуждению петли обратной связи, при этом незначительный стимул потенциально воспринимается как сильный.

Высказываются предположения, что в основе ПСГА лежат нарушения баланса между симпатической и парасимпатической нервной системой [27, 28, 33].

Нейровоспаление рассматривается как одна из причин развития ПСГА. Повышенные уровни интерлейкинов стимулируют активность СНС [34]. При тяжелом повреждении ГМ воспаление может стать хроническим и являться триггером симпатотонии.

В последнее время все больше внимания уделяется нарушениям нейроэндокринной регуляции [35]. В системе нейротрансмиттеров пароксизм возникает из-за неконтролируемой активности адренергической системы, приводящей к увеличению циркуляции катехоламинов [10, 33, 36, 37]. Исследования показывают, что уровни адренокортикотропного гормона, адреналина, норадреналина и дофамина значительно увеличиваются в крови во время пароксизма, в межприступный период уровни норадреналина и дофамина снижаются [19, 33, 36].

Хотя анатомическая основа патогенеза ПСГА все еще не определена, ряд исследований показали, что наличие очаговых паренхиматозных поражений ГМ увеличивает вероятность ее развития [33, 38]. Более подробная характеристика структурных повреждений была получена с помощью технологий нейровизуализации [33]. У пациентов с более глубокими повреждениями ГМ в перивентрикулярном белом веществе, мозолистом теле или стволе вероятность развития ПСГА была выше, чем у больных с повреждениями коры и подкорковых структур [33, 39].

Симптомы. Синдром ПСГА характеризуется нарушением сознания (угнетением или возбуждением), гипергидрозом, лихорадкой, увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхания (ЧД), артериальной гипертензией (АГ), мидриазом, повышением мышечного тонуса, дистониями, гиперкинезами и миоклониями [10, 33, 40, 41] (табл. 1).

Симпатические кризы могут развиваться от 1 до 15 раз в день и длиться от 10 до 30–40 минут [4]. Считается, что симптомы сохраняются от нескольких месяцев до нескольких лет, при этом одно исследование показало среднюю продолжительность 5 лет после травмы [4].

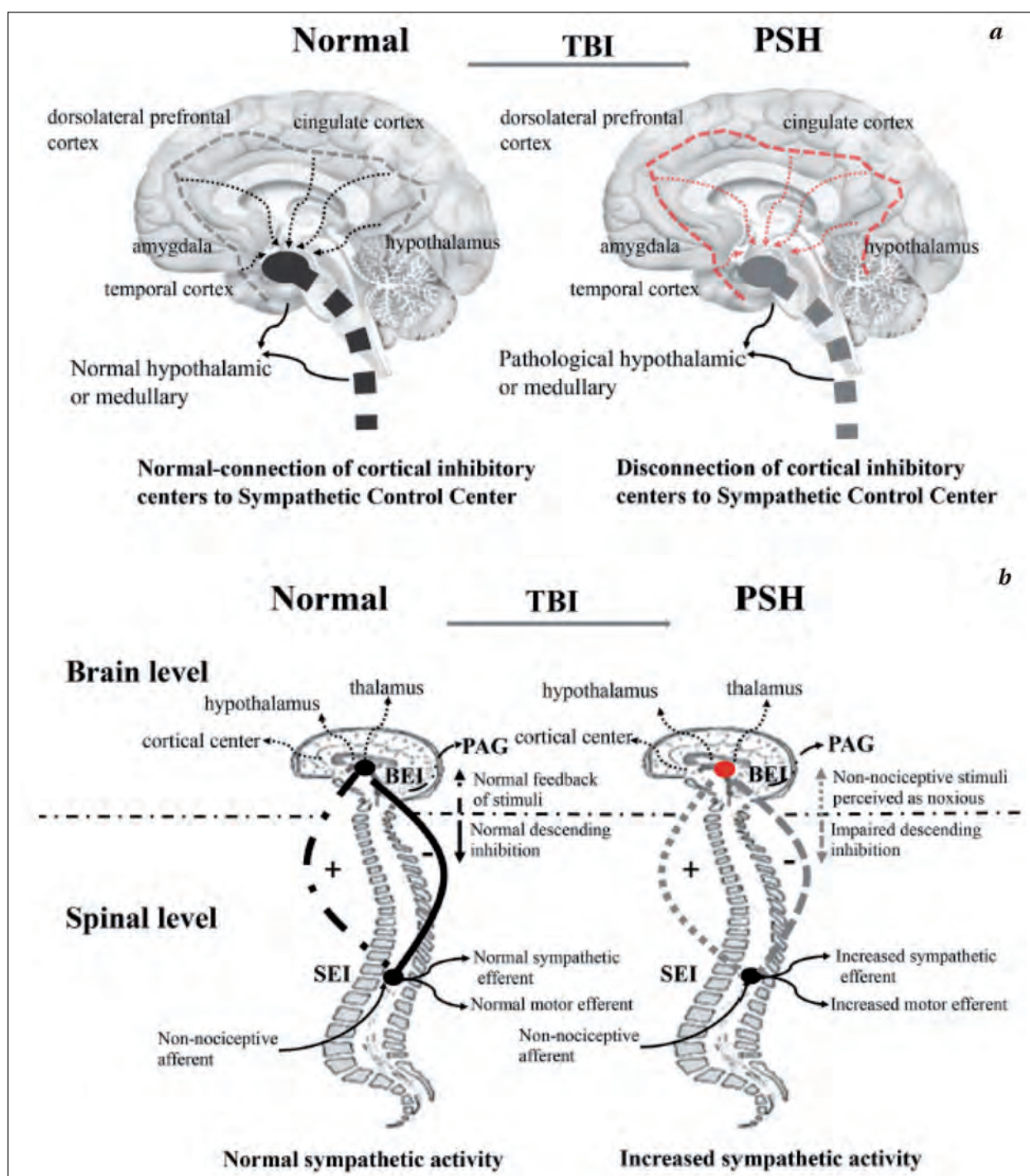


Рис. 1. Теория разъединения и модель нарушения соотношения возбуждения и торможения. Цит. по Zheng R-Z, Lei Z-Q, Yang R-Z et al., 2020 [33].

Примечание. Amygdala, BEI — мозговые центры возбуждения/торможения; brain level — мозговой уровень, cingulate cortex — поясная кора головного мозга, cortical center — корковый центр; disconnection of cortical inhibitory centers to sympathetic control center — отключение кортикальных тормозных центров от симпатического центра; dorsolateral prefrontal cortex — дорсолатеральная префронтальная кора; hypothalamus — гипоталамус; impaired descending inhibition — нарушение нисходящего торможения; increased sympathetic activity — повышенная симпатической активности; increased motor efferent — повышение двигательной эфферентации; increased sympathetic efferent — повышенная симпатической эфферентации; non-nociceptive afferent — не ноцицептивный афферент; non-nociceptive stimuli perceived as noxious — не ноцицептивные стимулы, воспринимаемые как опасные; normal — норма; normal connection of cortical inhibitory centers to sympathetic control center — нормальное соединение кортикальных тормозных центров с симпатическим центром; normal descending inhibition — нормальное нисходящее торможение; normal feedback of stimuli — нормальная обратная связь стимулов; normal hypothalamic or medullary, normal motor efferent — нормальная двигательная эфферентация; normal sympathetic activity — нормальная симпатическая активность; normal sympathetic efferent — нормальная симпатическая эфферентация; pathological hypothalamic or medullary — патология гипоталамуса или продолговатого мозга; PAG — периакведуктальное серое вещество; PSH — пароксизмальная симпатическая гиперактивность; SEI — спинальные центры возбуждения/торможения; spinal level — уровень спинного мозга; TBI — сотрясение головного мозга; temporal cortex — височная кора; thalamus — таламус.

Таблица 1. Симптомы ПСГА.

Органы и системы	Симптомы
Сердечно-сосудистая система	Тахикардия Повышение сократимости миокарда Увеличение сердечного выброса Артериальная гипертензия
Бронхо-легочная система	Тахипноэ Расширение бронхов Отек легких
Глаза	Расширение зрачков
Желудочно-кишечный тракт	Снижение моторики Мальабсорбция Илеус
Опорно-двигательная система	Гипертонус Дистония Контрактуры Спастичность Миоклонии
Кожа	Гиперемия Гипергидроз

Таблица 2. Диагностические критерии ПСГА.

Критерии	Баллы			
	0	1	2	3
Частота сердечных сокращений, мин ⁻¹	< 100	100–119	120–139	≥140
Частота дыхания, мин ⁻¹	< 18	18–23	24–29	≥30
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	<140	140–159	160–179	≥180
Температура (°С)	<37,0	37,0–37,9	38,0–38,9	≥39
Потоотделение	Отсутствует	+	++	+++
Повышение мышечного тонуса	Отсутствует	+	++	+++

Таблица 3. Дополнительные диагностические критерии ПСГА.

Критерии	Баллы
Одновременность клинических проявлений	1
Пароксизмальность активности	1
Симпатическая гиперактивность в ответ на безболезненные стимулы	1
Сохранение клинических проявлений ≥3 календарных дней	1
Сохранение клинических проявлений ≥2 недель после повреждения	1
Персистенция клинических проявлений, несмотря на лечение альтернативных состояний	1
Реакция на терапию, направленную на уменьшение симпатической гиперактивности	1
Наличие ≥2 эпизодов гиперактивности в день	1
Отсутствие признаков парасимпатической активности во время криза	1
Отсутствие других причин, объясняющих клиническую картину	1
Наличие в анамнезе эпизодов острого повреждения головного мозга	1

Таблица 4. Педиатрическая шкала диагностики ПСГА.

Показатели	Баллы							
	0		1		2		3	
Возраст, лет	1–4	5–15	1–4	5–15	1–4	5–15	1–4	5–15
Частота сердечных сокращений, мин ⁻¹	<110	<100	110–124	100–119	125–139	120–139	≥140	
Частота дыхания, мин ⁻¹	<30	<25	30–34	25–29	35–39	30–34	≥40	≥35
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	<100	<120	100–109	120–129	110–119	130–139	≥120	≥140
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	<65	<75	65–72	75–82	73–79	83–89	≥80	≥90
Температура, °С	<37		37–37,9		38–38,9		≥39	
Потоотделение	Нормальное		Повышенное		Локальный диафорез		Общий диафорез	
Повышение мышечного тонуса	Отсутствует		Умеренное		Значительное		Общая спастичность или опистотонус	

Диагностика. Диагностические критерии синдрома ПСГА были определены международным соглашением в 2014 году (табл. 2, 3) [12]. В том же году были предложены диагностические шкалы для детей [13] (табл. 4).

Для постановки диагноза ПСГА выделены дополнительные диагностические критерии (табл. 3).

По сумме баллов обязательных и дополнительных критериев принимается решение о возможности постановки диагноза ПСГА: маловероятно <8 баллов; возможно 8–16 баллов; вероятно >17 баллов.

В РНХИ им. проф. А. Л. Поленова в 2019 г. были разработаны критерии постановки диагноза ПСГА [3, 42] (табл. 5, 6).

Таблица 5. Критерии синдрома ПСГА.

Показатели	Баллы			
	0	1	2	3
Основные критерии				
Частота сердечных сокращений, мин ⁻¹	< 100	100–119	120–139	≥140
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	< 140	140–159	160–179	≥180
Частота дыхания, мин ⁻¹	< 18	18–23	24–29	≥30
Индекс Кердо	0	+1–+10	+11–+20	>+21
Температура, °С	< 37,0	37,0–37,9	38,0–38,9	≥39,0
Повышение мышечного тонуса, шкала Ашворта	0	1–2	3	4–5
Симпатическая гиперактивность (24 ч)	Отсутствует	1–3	4–6	>6
Дополнительные критерии				
Шкала комы Глазго	15	14–13	12–10	<10
Потоотделение	Отсутствует	+	++	+++
Гиперемия кожного покрова	Отсутствует	+	++	+++
Альбумин, г/л	34–48	28–33	22–27	<22
ЭЭГ признаки ирритации диэнцефальных структур	Отсутствует	+	++	+++

Таблица 6. Дифференциальные критерии.

Показатели	Баллы		
	1	2	3
ΔT, °С	0,5–0,6	0,7–0,9	≥1
Прокальцитонин, нг/мл	>0,5	>2	>10
Наличие болевого синдрома	+	++	+++
Частота сердечных сокращений, мин ⁻¹	80–99	60–79	<60
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	90–100	80–89	<80
Температура, °С	<36,0	<35,5	<35,0

Интерпретация результатов табл. 5

0 — нет

1–7 баллов по основным критериям, не более 5 баллов по дополнительным критериям — слабо выраженный синдром ПСГА;

8–14 баллов по основным критериям, не более 10 баллов по дополнительным критериям — умеренный синдром ПСГА;

15–21 баллов по основным критериям, 10–15 баллов по дополнительным критериям — выраженный синдром ПСГА.

Интерпретация результатов табл. 6

1–5 баллов — возможно сочетание с другими состояниями, требующими дополнительной диагностики и лечения;

5–11 баллов — синдром ПСГА сомнителен или не является ведущим;

11–18 баллов — синдром ПСГА исключается.

Дополнения

- Оценка проводится только при условии нормоволемии, $pO_2 > 60$ мм рт. ст. или $SpO_2 > 90\%$, $pCO_2 < 45$ мм рт. ст., гликемии $> 3,5$ ммоль/л

- ΔT°С — разница ректальной и аксиллярной температур

- Индекс Кердо = $100 \times (1 - AD_{\text{диаг}} / ЧСС)$

- Слабая выраженность признака +

- Умеренная выраженность признака ++

- Сильная выраженность признака +++

- Оценка уровня сознания производится по шкале комы Глазго.

- Оценка мышечного тонуса производится по шкале спастичности Ашворта.

Оценка болевого синдрома у пациентов с сохраненным сознанием может производиться по 5-балльной вербальной шкале оценки боли

(Frank A. J. et al., 1982) [43], где 1 балл=+; 2–3 балла=++; 4 балла=+++.

- Оценка уровня симпатической гиперактивности производится не реже 1 раза в сутки
- Использование дифференциальных критериев при первичной и каждой последующей оценке является обязательным.

Ряд исследователей полагает, что развитие синдрома ПСГА происходит поэтапно [33]. Первая стадия часто протекает бессимптомно из-за того, что пациент в острейшей стадии повреждения ГМ получает различные гипнотики, наркотические анальгетики и, нередко, миорелаксанты. Вторая стадия характеризуется появлением тахикардии, артериальной гипертензии, тахипноэ, гипергидроза, а третья — нарушениями мышечного тонуса, развитием дистоний [4].

Диагноз ПСГА основывается на клинической симптоматике и является во многом «диагнозом исключения», то есть требует проведения дифференциальной диагностики со следующими состояниями: сепсис, гипоксемия, гиперкапния, гипогликемия, судороги, тромбоэмболия легочной артерии, тиреотоксический криз, острый инфаркт миокарда, алкогольная или наркотическая абстиненция, злокачественный нейрорептический синдром, серотонинергический синдром, злокачественная гипертермия, внутричерепная гипертензия [3, 4, 33, 43, 44].

Осложнения синдрома ПСГА. Результаты многочисленных исследований показали, что развитие ПСГА приводит к неблагоприятным долгосрочным исходам: снижение уровня сознания, длительное его восстановление, нарушение двигательных функций, развитие

Таблица 7. Осложнения синдрома ПСГА.

Органы и системы	Осложнения
ЦНС	Снижение уровня сознания Нарушения циркадных ритмов Возбуждение Судороги
Кожа и слизистые оболочки	Трофические нарушения Потоотделение Гиперемия Повышенная сальность кожи
Опорно-двигательная система	Полинейромиопатии Миодистрофии Спастичность Дистония Миоклонии Контрактуры
Сердечно-сосудистая система	Артериальная гипертензия Острый инфаркт миокарда Острый коронарный синдром Аритмии Миокардиодистрофия
Бронхо-легочная система	Бронхорея Отек легких
Желудочно-кишечный тракт	Нарушения моторики (тошнота, рвота, запоры, диарея) Мальабсорбция Эрозии и язвы слизистой
Эндокринная система	Повышение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем Гипогонадизм Нарушения терморегуляции
Иммунная система	Снижение иммунитета, хронизация инфекционных процессов
Комплексная патология	Нейродистрофический синдром Полиорганная дисфункция

полиорганной дисфункции, гипотрофии, инфекционных осложнений, длительное пребывание на ИВЛ, в ОРИТ, низкие показатели по шкале исходов Глазго, увеличение инвалидизации и смертности (табл. 7) [3, 4, 33, 45, 46]. Пациенты с длительными бессознательными состояниями и ПСГА имеют меньший реабилитационный потенциал, чем вегетативно стабильные больные [25, 33, 46, 47].

Существует ряд исследований, показывающих, что развитие ПСГА не вызывает серьезных осложнений и не влияет на исход [4, 21].

Расхождения в результатах наблюдений могут быть связаны как с дизайном, так и с методологией исследований. Важным моментом является выбор группы сравнения, тяжесть повреждения ГМ в ней должна быть сопоставима с основной группой. Наличие и выраженность последствий синдрома ПСГА во многом зависит от степени его тяжести и продолжительности. Основываясь на собственных наблюдениях и данных литературы, можно утверждать, что развитие ПСГА значительно ухудшает течение заболевания, его исход и снижает реабилитационный потенциал [3, 4, 46–48].

Профилактика. Профилактика ПСГА у тяжелообольных пациентов может значительно снизить число осложнений, повысить выживаемость и сократить время пребывания в отделении интенсивной терапии [3, 33].

По данным зарубежных исследователей, на сегодняшний день не существует эффективных мер профилактики развития ПСГА [4, 10, 33]. Имеется ряд препаратов, рекомендованных для снижения частоты пароксизмов, именно их в иностранной литературе принято называть профилактическими. К ним относятся клоназепам, бромкриптин, пропранолол, оксикодон, габапентин, клонидин, баклофен. Опыт показывает, что длительно существующая симпатотония хуже поддается коррекции [3, 43, 49]. Профилактикой развития ПСГА, на наш взгляд, являются лечебный наркоз по методике профессора А. Н. Кондратьева (подробное описание в следующем разделе) и терапевтическая гипотермия, в частности, краниocereбральная гипотермия (КЦГ) [3, 49].

Лечение. Терапию ПСГА принято разделять на немедикаментозную, медикаментозную, профилактическую. Основой терапии ПСГА является, прежде всего, соблюдение общереанимационных принципов (адекватные гемодинамика, газообмен, волевический статус, нутритивная поддержка, электролитный баланс, нормогликемия, нормотермия) [3, 4, 10, 33, 49–51]. До начала лечения первым шагом является определение ведущих симптомов, требующих терапии [2, 33]. Следует уделять внимание ежедневному расчету волевического баланса, тщательно учитывать патологические

потери жидкости и электролитов с дыханием, потом, желудочным отделяемым (при рвоте), диареей. Так, у больных с гипергидрозом возмещение жидкости иногда является достаточным для повышения уровня сознания, снижения числа пароксизмов [10, 33].

Не менее строгого контроля требуют нутритивная поддержка, расчет калоража, потребности в основных нутриентах, минеральных веществах. Энергозатраты во время пароксизма увеличиваются в три раза по сравнению с межприступным периодом [33, 53]. Помимо этого, при ПСГА развиваются проблемы с усвоением вводимой пищи, это связано не только с влиянием симпатотонии на функции ЖКТ, но и с длительной антибиотикотерапией. Поэтому нередко требуется назначение ферментативных препаратов, пре- и пробиотиков. Подбор оптимального калоража, объема питания, форм нутритивной поддержки позволяет снизить частоту и выраженность пароксизмов, уменьшить их негативные последствия [33, 53]. Поддержание нормальной массы тела является одной из приоритетных задач.

Следующим важным моментом является уход: поддержание комфортной температуры и влажности воздуха, профилактика пролежней, болевого синдрома, контрактур [4, 33, 54].

Еще одним методом немедикаментозной терапии может быть гипербарическая оксигенация, позволяющая повысить доступность кислорода и улучшить аэробный метаболизм в поврежденных тканях [33].

Физиотерапия и лечебная физкультура позволяют уменьшить выраженность спастики, предотвратить развитие контрактур, мышечных дистрофий, профилактировать и улучшать лечение трофических нарушений кожи, болевого синдрома [10].

Выбор медикаментозной терапии зависит от остроты основного процесса, всестороннего анализа различных типов симптомов и индивидуальных особенностей пациента [10, 54, 55]. Так, в острой фазе заболевания преимущество отдается парентеральным формам препаратов, к моменту перевода из ОРИТ, началу реабилитационных мероприятий желателен переход пациенту на таблетированные формы. Транскутанная форма доставки препаратов является все более распространенной и удобной в использовании (пластыри) [33].

Медикаментозное лечение, по данным зарубежных авторов, начинается, как правило, с симптоматической терапии: β -адреноблокаторы (β -АБ), габапентин, бензодиазепины, вальпроаты [10, 19, 33, 54–61]. При отсутствии эффекта предлагается переход к непрерывному введению опиоидов и пропофола. Последние 10–15 лет,

после внедрения в практику дексмететомидина для лечения ПСГА стали успешно применяться альфа-2 адреноагонисты [33, 62, 63, 65–70]. Не до конца решенным остается вопрос длительности введения опиоидов, гипнотиков, альфа-2 адреноагонистов. Необходимо помнить, что преждевременное прекращение введения препаратов приведет к возобновлению ПСГА, с другой стороны, их длительное использование задержит начало реабилитации, приведет к кумуляции побочных эффектов. Выведение пациента в «диагностическое окно», уменьшение числа вводимых препаратов, плавный переход на таблетированные формы позволяет избежать различных осложнений проводимой терапии [3, 50].

Необходимо избегать использования нейролептических препаратов из-за опасности развития злокачественного нейролептического синдрома [3, 4, 50, 51].

Интересно, что в действии одних и тех же препаратов были выявлены некоторые различия в зависимости от этиологии повреждения ГМ, в частности травматическая и нетравматическая. Так фентанил и пропофол хорошо снижают АД и ЧСС при травматической этиологии ПСГА, а при нетравматической они малоэффективны [64]. Вероятно, это связано с полиморфностью повреждения ГМ при ЧМТ.

В клинической практике большинству пациентов требуется лечение несколькими препаратами с потенциальной взаимодополняемостью как для лечения различных симптомов, так и для профилактики пароксизмов [3, 10, 33, 54, 55, 64].

Наши многолетние наблюдения показали, что патогенетической терапией ПСГА является проведение лечебного наркоза, разработанного в 90-х годах XX века профессором А. Н. Кондратьевым [3, 43, 50, 51, 71].

Основными задачами лечебного наркоза является создание нейровегетативной стабильности, полноценной защитной реакции в ответ на повреждение головного мозга и формирование адекватного уровня его функционирования, не имеющего патологических компонентов, с сохранением необходимых для саногенеза компенсаторных, адаптивных реакций и интегративной деятельности [43, 50]. Методика проведения наркоза: внутривенное непрерывное введение опиоидного анальгетика фентанила 0,5–1 мкг/кг/ч, альфа-2 адреноагониста (клонидин 0,2–0,7 мкг/кг/ч или дексмететомидин 0,2–0,5 мкг/кг/ч), пропофола 2–5 мг/кг/ч (не более 24 часов из-за опасности развития синдрома «длительного введения пропофола»), тиопентала натрия 2–4 мг/кг/ч. Длительность проведения — от 12 часов до 7–10 суток [3, 43, 50, 51].



Рис. 2. Алгоритм ведения пациента с синдромом ПСГА.

Примечание. α2 АГ — α2 адреноагонисты; β-АБ — β адреноблокаторы; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.

Проведение сеансов гипотермии является обязательным компонентом терапии острого тяжелого повреждения головного мозга и профилактики развития ПСГА [3, 42]. Тяжелое повреждение ГМ формирует очаговую гипертермию, обусловленную возбуждением нейронов, выбросом глутамата и аспартата, активацией свободнорадикальных процессов и воспалением. Разница между температурой отдельных областей мозга может достигать 2–4°C [72]. Понижение температуры нейронов обеспечивает депрессию метаболизма и снижение потребности клеток ГМ в кислороде и глюкозе. Гипотермия способствует уменьшению нейровоспаления, ограничению свободнорадикальных процессов и проапоптотических реакций [73–76]. Одним из эффективных методов охлаждения является криоцеребральная гипотермия. Методика заключается в понижении температуры кожи головы до 5–8°C при помощи шлемов, охлаждаемых циркулирующей жидкостью, поддерживающих температуру кожи на постоянном уровне в течение всего сеанса охлаждения. Длительность охлаждения — от 12 часов до 7 суток, при повышении температуры после прекращения охлаждения процедура повторяется до достижения стойкой нормотермии. Крайне важным моментом является плавность выхода из сеанса гипотермии [3, 42, 75, 76]. Резкая отмена, как говорилось выше, может стать пусковым стимулом для новых пароксизмов ПСГА.

После выведения пациента из лечебного наркоза при появлении симптомов ПСГА широко используются: непрерывное внутривенное введение клонидина или дексметомидина, β-АБ, противоэпилептические средства (дифе-

нин, клоназепам), нестероидные противовоспалительные препараты и другие симптоматические средства [3, 42].

В РНХИ им. проф. А. Л. Поленова терапевтическая тактика выбирается на основании оценки по разработанным шкалам (табл. 5, 6) (рис. 2).

Длительность терапии определяется индивидуально. Пациента периодически «выводят» в «диагностическое окно» [3, 42].

Несмотря на значительный интерес специалистов к изучению синдрома ПСГА, многие вопросы остаются не до конца ясными: какие механизмы запускают и поддерживают его развитие, по каким критериям лучше проводить диагностику, дифференциальную диагностику, оценивать тяжесть течения, как осуществлять профилактику и подбор адекватной терапии [10, 33, 77–79]. Хотя ПСГА является частым осложнением тяжелого повреждения ГМ, со структурированием данных существуют сложности в связи с отсутствием стандартизации диагностики и лечения [10, 33, 79, 80].

Заключение

Профилактика развития ПСГА, его адекватное и своевременное лечение позволяют предотвратить формирование патологической доминанты (мы рассматриваем ПСГА именно как одну из патологических доминант, формирующихся при тяжелом повреждении ГМ), уменьшить негативные последствия этого синдрома, снизить число осложнений, длительность ИВЛ, пребывания больного в ОРИТ, инвалидизацию и смертность. Подбор патогенетической, симптоматической, а затем поддерживающей терапии значительно улучшает реабилитационный потенциал пациентов. Важно

помнить, что для больных с ПСГА, помимо медикаментозного лечения, большое значение имеют создание комфортных условий (температура, влажность, отсутствие резких звуков, запахов и других сильных раздражителей), тщательный уход и нутритивная поддержка. Проведение реабилитационных мероприятий в условиях вегетативной нестабильности не толь-

ко малоэффективно, но нередко опасно для пациента, так как возможно усиление и учащение пароксизмов ПСГА.

Дальнейшее изучение этого сложного синдрома позволит анестезиологам-реаниматологам, неврологам, реабилитологам своевременно проводить не только симптоматическое, но и патогенетическое лечение.

Литература

1. Penfield W. Diencephalic autonomic epilepsy. *Arch Neurol Psychiatry*. 1929; 22: 358–374.
2. Борщаговский М.Л., Дубикайтис Ю.В. Клинические типы патофизиологических реакций на операционную и неоперационную травму головного мозга. Труды 3-й конференции нейрохирургов Прибалтийских республик. Рига. 1972: 26–29. [Borshchagovsky M.L., Dubikaitis Yu.V. Clinical types of pathophysiological reactions to surgical and non-surgical brain injury. *Proceedings of the 3rd Conference of Neurosurgeons of the Baltic Republics*. Riga. (in Russ.). 1972: 26–29].
3. Ценципер Л.М., Шевелев О.А., Полушин Ю.С., Шлык И.В., Терехов И.С., Кондратьев А.Н. Синдром пароксизмальной симпатической гиперактивности: патофизиология, диагностика и лечение. *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова*. 2020; 12 (4): 59–64. [Tsentsiper L.M., Shevelev O.A., Polushin Yu.S., Shlyk I.V., Terekhov I.S., Kondratiev A.N. Syndrome of paroxysmal sympathetic hyperactivity: pathophysiology, diagnosis and treatment. *The Russian Neurosurgical Journal named after Professor A.L. Polenov/Rossyskiy neurokhirurgicheskiy zhurnal imeni professora AL Polenova*. (in Russ.). 2020; 12 (4): 59–64].
4. Godoy D.A., Panhke P., Suarez P.D.G., Murillo-Cabezas F. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: An entity to keep in mind. *Med Intensiva*. 2019; 43 (1): 35–43. DOI: 10.1016/j.medin.2017.10.012. PMID: 29254622.
5. Rabinstein A.A. Autonomic hyperactivity. *Continuum (Minneapolis)*. 2020; 26 (1): 138–153. DOI: 10.1212/CON.0000000000000811. PMID: 31996626.
6. Monteiro EB, Fonseca R.C., Mendes R. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: an old but unrecognized condition. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2017; 47 (3): 000562. DOI: 10.12890/2017_000562. PMID: 30755932.
7. Godo S., Irino S., Nakagawa A., Kawazoe Y., Fujita M., Kudo D., Nomura R., Shimokawa H., Kushimoto S. 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; 243 (1): 11–18. DOI: 10.1620/tjem.243.1. PMID: 28890524.
8. Борщаговский М.Л., Дубикайтис Ю.В. Основные клинические синдромы витальных нарушений при тяжелых повреждениях черепа и головного мозга. *Вестник хирургии*. 1969; 1: 103–106. [Borshchagovsky M.L., Dubikaitis Yu.V. The main clinical syndromes of vital disorders in severe injuries of the skull and brain. *Grekov's Bulletin of Surgery/Vesth. Khir. Im. I.I. Grekova*. (in Russ.). 1969; 1: 103–106].
9. Угрюмов В.М. Висцеральная патология при поражениях центральной нервной системы. *Л. Медицина*. 1975: 304. [Ugryumov V.M. Visceral pathology associated with central nervous system lesions. *L. Medicina*. (in Russ.). 1975: 304].
10. Meyfroidt G., Baguley I.J., Menon D.K. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: the storm after acute brain injury. *Lancet Neurol*. 2017; 16: 721–729. DOI: 10.1016/S1474-4422 (17)30259-4. PMID: 28816118.
11. Perkes I., Baguley I.J., Nott M.T., Menon D.K. A review of paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury. *Ann Neurol*. 2010; 68: 126–135. DOI: 10.1002/ana.22066. PMID: 20695005.
12. Baguley I.J., Perkes I.E., Fernandez-Ortega J-F., Rabinstein A.A., Dolce G., Hendricks H.T. Paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury: consensus on conceptual definition, nomenclature, and diagnostic criteria. *J Neurotrauma*. 2014; 31 (17): 1515–1520. DOI: 10.1089/neu.2013.3301. PMID: 24731076.
13. Pozzi M., Locatelli E., Galbiati S., Radice S., Clementi E., Strazzer S. Clinical scales for paroxysmal sympathetic hyperactivity in pediatric patients. *J Neurotrauma*. 2014; 31 (22): 1897–1898. DOI: 10.1089/neu.2014.3540. PMID: 24964056.
14. Khalid F., Yang G.L., McGuire J.L., Robson M.J., Foreman B., Ngunywa L.B., Lorenz J.N. Autonomic dysfunction following traumatic brain injury: translational insights. *Neurosurg Focus*. 2019; 47 (5): E8. DOI: 10.3171/2019.8.FOCUS19517. PMID: 31675718.
15. Podell J.E., Miller S.S., Jaffa M.N., Pajoumand M., Armahizer M., Chen H., Tripathi H., Schwartzbauer G.T., Chang W-T.W., Parikh G.Y., Hu P., Badjatia N. Admission features associated with paroxysmal sympathetic hyperactivity after traumatic brain injury: a case-control study. *Crit Care Med*. 2021; 49 (10): e989–e1000. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005076. PMID: 34259439.
16. Wang D., Su S., Tan M., Wu Y., Wang S. Paroxysmal sympathetic hyperactivity in severe anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor encephalitis: a single center retrospective observational study. *Front Immunol*. 2021; 12: 665183. DOI: 10.3389/fimmu.2021.665183. PMID: 33912193.
17. Li Z., Chen W., Zhu Y., Han K., Wang J., Chen J., Zhang D., Yu M., Lv L., Hou L. Risk factors and clinical features of paroxysmal sympathetic hyperactivity after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Auton Neurosci*. 2020; 225: 102643. DOI: 10.1016/j.autneu.2020.102643. PMID: 32097879.
18. Malinovic M., Kallenberger K., Sandall J. Refractory paroxysmal sympathetic hyperactivity following traumatic intracerebral hemorrhage. *Cureus*. 2021; 13 (10): e19086. DOI: 10.7759/cureus.19086. PMID: 34824950.
19. Thomas A., Greenwald B.D. Paroxysmal sympathetic hyperactivity and clinical considerations for patients with acquired brain injuries: a narrative review. *Am J Phys Med Rehabil*. 2019; 98 (1): 65–72. DOI: 10.1097/PHM.0000000000000990. PMID: 29939858.
20. van Eijck M.M., Sprengers M.O.P., Oldenbiewing A.W., de Vries J., Schoonman G.G., Roks G. The use of the PSH-AM in patients with diffuse axonal injury and autonomic dysregulation: a cohort study and review. *J Crit Care*. 2019; 49: 110–117. DOI: 10.1016/j.jcrrc.2018.10.018. PMID: 30415180.
21. Letzkus L., Keim-Malpass J., Anderson J., Conaway M., Patrick P., Kennedy C. A retrospective analysis of paroxysmal sympathetic hyperactivity following severe pediatric brain injury. *J Pediatr Rehabil Med*. 2018; 11 (3): 153–160. DOI: 10.3233/PRM-160428. PMID: 30198878.
22. Branstetter J.W., Ohman K.L., Johnson D.W., Gilbert B.W. Management of paroxysmal sympathetic hyperactivity with dexmedetomidine and propranolol following traumatic brain injury in a pediatric patient. *J Pediatr Intensive Care*. 2020; 9 (1): 64–69. DOI: 10.1055/s-0039-1698758. PMID: 31984161.
23. Alofisan T.O., Algarni Y.A., Alharfi I.M., Miller M.R., Stewart T.C., Fraser D.D., Tijssen J.A. Paroxysmal sympathetic hyperactivity after severe traumatic brain injury in children: prevalence, risk factors, and outcome. *Pediatr Crit Care Med*. 2019; 20 (3): 252–258. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001811. PMID: 30489486.
24. Lucca L.E., Pignolo L., Leto E., Ursino M., Rogano S., Cerasa A. 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 (16): 2430–2434. DOI: 10.1089/neu.2018.5963. PMID: 30887860.
25. Pignolo L., Rogano S., Quintieri M., Leto E., Dolce G. Decreasing incidence of paroxysmal sympathetic hyperactivity syndrome in the vegetative state. *J Rehabil Med*. 2012; 44 (6): 502–504. DOI: 10.2340/16501977-0981. PMID: 22661000.
26. Penfield W., Jasper H. Autonomic seizures. In: Penfield W, Jasper H, eds. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. London: J&A Churchill Ltd, 1954: 412–427.
27. Baguley I.J. The excitatory: inhibitory ratio model (EIR model): an integrative explanation of acute autonomic overactivity syndromes. *Med Hypotheses*. 2008; 70 (1): 26–35. DOI: 10.1016/j.mehy.2007.04.037. PMID: 17583440.
28. Baguley I.J., Heriseanu R.E., Cameron I.D., Nott M.T., Slewa-Young S. A critical review of the pathophysiology of dysautonomia following traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2008; 8: 293–300. DOI: 10.1007/s12028-007-9021-3. PMID: 17968518.
29. Hilz M.J., Liu M., Roy S., Wang R. Autonomic dysfunction in the neurological intensive care unit. *Clin Auton Res*. 2019; 29 (3): 301–311. DOI: 10.1007/s10286-018-0545-8. PMID: 30022321.
30. Tang J-S., Qu C-L., Huo F-Q. The thalamic nucleus submedialis and ventrolateral orbital cortex are involved in nociceptive modulation: a novel pain modulation pathway. *Prog Neurobiol*. 2009; 89 (4): 383–389. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2009.10.002. PMID: 19819292.
31. Totikov A., Boltzmann M., Schmidt S.B., Rollnik J.D. Influence of paroxysmal sympathetic hyperactivity (PSH) on the functional outcome of neurological early rehabilitation patients: a case control study. *BMC Neurol*. 2019; 19 (1): 162. DOI: 10.1186/s12883-019-1399-y. PMID: 31315589.
32. Peirs C., Seal R.P. Neural circuits for pain: recent advances and current views. *Science*. 2016; 354 (6312): 578–584. DOI: 10.1126/science.aaf8933. PMID: 27811268.
33. Zheng R-Z., Lei Z-Q., Yang R-Z., Huang G-H., Zhang G-M. Identification and management of paroxysmal sympathetic hyperactivity after traumatic brain injury. *Front Neurol*. 2020; 11: 81. DOI: 10.3389/fneur.2020.00081. PMID: 32161563.
34. Ichimiya Y., Kaku N., Sakai Y., Yamashita F., Matsuoka W., Muraoka M., Akamine S., Mizuguchi S., Torio M., Motomura Y., Hirata Y.,

- Ishizaki Y, Sanefuji M, Torisu H, Takada H, Maehara Y, Ohga S. Transient dysautonomia in an acute phase of encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Brain Dev.* 2017; 39 (7): 621–624. DOI: 10.1016/j.braindev.2017.03.023. PMID: 28413125.
35. Renner C.I. Interrelation between neuroendocrine disturbances and medical complications encountered during rehabilitation after TBI. *J Clin Med.* 2015; 4 (9): 1815–1840. DOI: 10.3390/jcm4091815. PMID: 26402710.
 36. Fernandez-Ortega J.F, Baguley I.J., Gates T.A., Garcia-Caballero M., Quesada-Garcia J.G., Prieto-Palomino M.A. Catecholamines and paroxysmal sympathetic hyperactivity after traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2017; 34 (1): 109–114. DOI: 10.1089/neu.2015.4364. PMID: 27251119.
 37. Du Y, Demillard L.J., Ren J. Catecholamine-induced cardiotoxicity: a critical element in the pathophysiology of stroke-induced heart injury. *Life Sci.* 2021; 287: 120106. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.120106. PMID: 34756930.
 38. Mrkobrada S., Wei X.-C., Gnanakumar V. Magnetic resonance imaging findings of bilateral thalamic involvement in severe paroxysmal sympathetic hyperactivity: a pediatric case series. *Childs Nerv Syst.* 2016. 32: 1299–1303. DOI: 10.1007/s00381-015-2931-z. PMID: 26463401.
 39. Corell A., Ljungqvist J. [Paroxysmal sympathetic hyperactivity]. *Lakartidningen.* (in Swedish). 2021; 118: 21070. PMID: 34914088.
 40. Termsarasab P., Frucht S.J. Dystonic storm: a practical clinical and video review *J Clin Mov Disord.* 2017; 4: 10. DOI: 10.1186/s40734-017-0057-z. PMID: 28461905.
 41. Rafanelli M., Walsh K., Hamdan M.H., Buyan-Dent L. Autonomic dysfunction: diagnosis and management. *Clin Neurol.* 2019; 167: 123–137. DOI: 10.1016/B978-0-12-804766-8.00008-X. PMID: 31753129.
 42. Шевелев О.А., Гречко А.В., Петрова М.В., Саидов Ш.Х., Смоленский А.В., Кондратьев А.Н., Ценципер Л.М., Козжевин А.П., Аржабаев С.А., Гуцалюк А.Г., Усманов Э.Ш., Чубарова М.А. Гипотермия головного мозга в терапии церебральных поражений. Теория и практика. 2020. ООО «Русайнс». М.: 230. ISBN 978-5-9704-5017-8. [Shevelev O.A., Grechko A.V., Petrova M.V., Saidov Sh.Kh., Smolensky A.V., Kondratiev A.N., Tsentiper L.M., Kozhevnikov A.P., Arzhadeev S.A., Gutsalyuk A.G., Usmanov E.Sh., Chubarova M.A. Brain hypothermia in management of cerebral lesions. Theory and practice. 2020. Rusains LLC. (in Russ.). М.: 230. ISBN 978-5-9704-5017-8].
 43. Frank A. J., Moll J. M., Hort J. F. A comparison of three ways of measuring pain. *Rheumatol Rehabil.* 1982; 21 (4): 211–217. DOI: 10.1093/rheumatology/21.4.211. PMID: 6753088.
 44. Кондратьев А.Н., Лестева Н.А., Савин И.А., Ценципер Л.М., Шеголев А.В. Интенсивная терапия в нейрохирургии. В кн. Интенсивная терапия. Национальное руководство в 2 томах. 2 издание, переработанное и дополненное. под. ред. И.Б. Заболотских, Д.Н. Проценко. М. ГЭОТАР-Медиа. 2020; 1: 775–90, ISBN 978-5-9704-0937-4. [Kondratiev A.N., Lesteva N.A., Savin I.A., Tsentiper L.M., Shegolev A.V. Intensive therapy in neurosurgery. In the book. Intensive care. The National Manual in 2 volumes. 2nd edition, revised and expanded. Ed. by Zabolotskikh I.B., Protosenko D.N. M. GEOTAR-Media. 2020; 1: 775–90. (in Russ.). ISBN 978-5-9704-0937-4].
 45. Hinson H.E., Schreiber M.A., Laurie A.L., Baguley I.J., Bourdette D., Ling G.S.F. Early fever as a predictor of paroxysmal sympathetic hyperactivity in traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2017; 32 (5): E50–E54. DOI: 10.1097/HTR.0000000000000271. PMID: 28060200.
 46. Lin Q., Xie Q.-Y., He Y.-B., Chen Y., Ni X.-X., Guo Y.-Q., Shen Y., Yu R.-H. [Factors affecting recovery of consciousness in patients with disorders of consciousness following brain trauma: a logistic regression analysis]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* (in Chinese). 2017; 37 (3): 337–341. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2017.03.10. PMID: 28377349.
 47. Гречко А.В., Кирячков Ю.Ю., Петрова М.В. Современные аспекты взаимосвязи функционального состояния автономной нервной системы и клинико-лабораторных показателей гомеостаза организма при повреждениях головного мозга. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова.* 2018; 2: 79–86. DOI: 10.21320/1818-474X-2018-2-79-86. [Grechko A.V., Kiryachkov Yu. Yu., Petrova M.V. Modern aspects of the relationship between the functional state of the autonomous nervous system and clinical and laboratory indicators of body homeostasis in brain injuries. *Ann Crit Care/Vestnik intensivnoy terapii im AI Saltanova.* 2018; 2: 79–86. (in Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2018-2-79-86].
 48. Lucca L.F., De Tanti A., Cava F., Romoli A., Formisano R., Scarponi F., Estaraneo A., Frattini D., Tonin P., Bertolino C., Salucci P., Hakiki B., D'Ippolito M., Zampolini M., Masotta O., Premoselli S., Interlenghi M., Salvatore C., Polidori A., Cerasa A. Predicting outcome of acquired brain injury by the evolution of paroxysmal sympathetic hyperactivity signs. *J Neurotrauma.* 2021; 38 (14): 1988–1994. DOI: 10.1089/neu.2020.7302. PMID: 33371784.
 49. Hasen M., Almojuela A., Zeiler F.A. Autonomic dysfunction and associations with functional and neurophysiological outcome in moderate/severe traumatic brain injury: a scoping review. *J Neurotrauma.* 2019; 36 (10): 1491–1504. DOI: 10.1089/neu.2018.6073. PMID: 30343625.
 50. Ценципер Л.М. Вегетативные, метаболические и гормональные нарушения у нейроонкологических больных. В кн. Нейроонкология глазами анестезиолога-реаниматолога под ред. Кондратьева А.Н., Улитина А.Ю. Барнаул: ИП Колмогоров И.А. 2020; гл.15: 189–212. ISBN 978-5-91556-647-6. [Tsentiper L.M. Vegetative, metabolic and hormonal disorders in neuro-oncological patients. In the book. Neuro-oncology through the eyes of an anesthesiologist-resuscitator. ed. Kondratiev A.N., Ulitin A.Yu. Barnaul. PE Kolmogorov I. A. (in Russ.). 2020; Ch.15: 189–212. ISBN 978-5-91556-647-6].
 51. Кондратьев А.Н., Ценципер Л.М., Кондратьева Е.А., Назаров Р.В. Нейровегетативная стабилизация как патогенетическая терапия повреждения головного мозга. *Анестезиология и реаниматология.* 2014; 1: 82–84. [Kondratiev A.N., Tsentiper L.M., Kondratieva E.A., Nazarov R.V. Neurovegetative stabilization as pathogenetic therapy of brain damage. *Anesteziol.Reanimatol./ Anesteziologiya i reanimatologiya.* (in Russ.). 2014; 1: 82–84.].
 52. Ценципер Л.М. Гормональные нарушения у больных в вегетативном состоянии. В кн. Вегетативное состояние. Этиология, патогенез, диагностика под ред. Е.А. Кондратьевой, И.В. Яковенко. СПб ФГБУ «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова». 2014; гл. 10: 217–227. ISBN 978-5-225-10023-0. [Tsentiper L.M. Hormonal disorders in patients in a vegetative state. In the book. Vegetative state. Etiology, pathogenesis, diagnostics, ed. by E.A. Kondratieva, I.V. Yakovenko. St. Petersburg, FSBI «Russian Research Neurosurgical Institute named after prof. A. L. Polenov». 2014; ch. 10: 217–227. ISBN 978-5-225-10023-0].
 53. Burton J.M., Morozova O.M. Calming the storm: dysautonomia for the pediatrician. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2017; 47 (7): 145–150. DOI: 10.1016/j.jpccped.2017.06.009. PMID: 28716515.
 54. Yang L., Liao D., Hou X., Wang Y., Yang C. Systematic review and meta-analysis of the effect of nutritional support on the clinical outcome of patients with traumatic brain injury. *Ann Palliat Med.* 2021; 10 (11): 11960–11969. DOI: 10.21037/apm-21-3071. PMID: 34872320.
 55. Letzkus L., Addison N., Turner L., Conaway M., Quatrara B. Paroxysmal sympathetic hyperactivity and environmental factors: a pilot study. *J Neurosci Nurs.* 2018; 50 (2): 88–92. DOI: 10.1097/JNN.0000000000000349. PMID: 29521731.
 56. Shald E.A., Reeder J., Finnick M., Patel I., Evans K., Faber R.K., Gilbert B.W. Pharmacological treatment for paroxysmal sympathetic hyperactivity. *Crit Care Nurse.* 2020; 40 (3): e9–e16. DOI: 10.4037/ccn2020348. PMID: 32476028.
 57. Tu J.S.Y., Reeve J., Deane A.M., Plummer M.P. Pharmacological management of paroxysmal sympathetic hyperactivity: a scoping review. *J Neurotrauma.* 2021; 38 (16): 2221–2237. DOI: 10.1089/neu.2020.7597. PMID: 33823679.
 58. Chen A., Sharoha N. Valproate efficacy for agitation management in a patient with paroxysmal sympathetic hyperactivity due to traumatic brain injury. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2021; 23 (5): 20cr02892. DOI: 10.4088/PCC.20cr02892. PMID: 34651470.
 59. Ding H., Liao L., Zheng X., Wang Q., Liu X., Xu G., Li X., Liu L. β -Blockers for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2021; 90 (6): 1077–1085. DOI: 10.1097/TA.0000000000003094. PMID: 33496547.
 60. Alali A.S., Mukherjee K., McCredie V.A., Golan E., Shah P.S., Bardes J.M., Hamblin S.E., Haut E.R., Jackson J.C., Khuwaja K., Patel N.J., Raj S.R., Wilson L.D., Nathens A.B., Patel M.B. Beta-blockers and traumatic brain injury: a systematic review, meta-analysis, and Eastern association for the surgery of trauma guideline. *Ann Surg.* 2017; 266 (6): 952–961. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002286. PMID: 28525411.
 61. Nguumbu S., Meloni M., Endalle G., Dokponou H., Dada O.E., Senyuy W.P., Kamounye U.S. Paroxysmal sympathetic hyperactivity in moderate-to-severe traumatic brain injury and the role of beta-blockers: a scoping review. *Emerg Med Int.* 2021; 2021: 5589239. DOI: 10.1155/2021/5589239. PMID: 34545310.
 62. Garg M., Garg K., Singh P.K., Satyarthi G.D., Agarwal D., Mahapatra A.K., Sharma B.S. Neurogenic fever in severe traumatic brain injury treated with propranolol: a case report *Neurol India.* 2019; 67 (4): 1097–1099. DOI: 10.4103/0028-3886.266258. PMID: 31512644.
 63. Pozzi M., Conti V., Locatelli F., Galbiati S., Radice S., Clementi E., Strazzer S. Paroxysmal sympathetic hyperactivity in pediatric rehabilitation: pathological features and scheduled pharmacological therapies. *J Head Trauma Rehabil.* 2017; 32: 117–124. DOI: 10.1097/HTR.0000000000000255. PMID: 27603764.
 64. Samuel S., Lee M., Brown R.J. Incidence of paroxysmal sympathetic hyperactivity following traumatic brain injury using assessment tools. *Brain Inj.* 2018; 32: 1115–21. DOI: 10.1080/02699052.2018.1482002. PMID: 29856656.
 65. Abdelhakiem A.K., Torres-Reveron A., Padilla J.M. Effectiveness of pharmacological agents and validation of diagnostic scales for the management of paroxysmal sympathetic hyperactivity in Hispanics. *Front Neurol.* 2020; 11: 603011. DOI: 10.3389/fneur.2020.603011. PMID: 33329362.
 66. Tang Q., Wu X., Weng W., Li H., Feng J, Mao Q., Gao G., Jiang J. The preventive effect of dexmedetomidine on paroxysmal sympathetic hyperactivity in severe traumatic brain injury patients who have undergone surgery: a retrospective study. *Peer J.* 2017; 5: e2986. DOI: 10.7717/peerj.2986. PMID: 28229021.
 67. Carelli S., De Pascale G., Filetici N., Bocci M.G., Maresca G.M., Cutuli S.L., Pizzo C.M., Bello G., Montini L., Caricato A., Conti G., Antonelli M. The place of dexmedetomidine light sedation in patients with

- acute brain injury. *Crit Care*. 2019; 23 (1): 340. DOI: 10.1186/s13054-019-2637-9. PMID: 31676007.
68. Bozorgi H., Zamani M., Motaghi E., Eslami M. Dexmedetomidine as an analgesic agent with neuroprotective properties: experimental and clinical aspects. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2021; 35 (3): 215–225. DOI: 10.1080/15360288.2021.1914280. PMID: 34100671.
 69. Liu H., Busl K.M., Doré S. Role of dexmedetomidine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a comprehensive scoping review. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2022; 34 (2): 176–182. DOI: 10.1097/ANA.0000000000000728. PMID: 33060552.
 70. Okazaki T., Hifumi T., Kawakita K., Shishido H., Ogawa D., Okauchi M., Shindo A., Kawanishi M., Miyake K., Tamiya T., Kuroda Y. Association between dexmedetomidine use and neurological outcomes in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients: a retrospective observational study. *J Crit Care*. 2018; 44: 111–116. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.10.034. PMID: 29081382.
 71. Kondratyev A.N. Usage of alpha-2 agonists and opioids in neuroanesthesia: twenty years of experience. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain*. 2004; 23 (3): 192–195.
 72. Шевелев О.А., Петрова М.В., Саидов Ш.Х., Усманов В.Ш. Молекулярные маркеры гипотермии головного мозга. В монографии Биологические маркеры повреждения и регенерации центральной нервной системы. Под ред. Голубева А.М., Гречко А.В., Кузовлева А.Н., Мороз В.В. М. ООО «ВЦИ». 2021: 94–176. [Shevelev O.A., Petrova M.V., Saidov Sh.Kh., Usmanov V.Sh. Molecular markers of brain hypothermia. In the monograph Biological markers of central nervous system damage and regeneration. Ed. by Golubev A.M., Grechko A.V., Kuzovlev A.N., Moroz V.V. М. ООО ВЦИ. (in Russ.). 2021: 94–176].
 73. Liu X., Wen S., Zhao S., Yan F., Zhao S., Wu D., Ji X. Mild therapeutic hypothermia protects the brain from ischemia/reperfusion injury through upregulation of iASPP. *Aging Dis*. 2018; 9 (3): 401–411. DOI: 10.14336/AD.2017.0703. PMID: 29896428.
 74. Chen Y., Wang L., Zhang Y., Zhou Y., Wei W., Wan Z. The effect of therapeutic mild hypothermia on brain microvascular endothelial cells during ischemia-reperfusion injury. *Neurocrit Care*. 2018; 28 (3): 379–387. DOI: 10.1007/s12028-017-0486-4. PMID: 29327153.
 75. Шевелев О.А., Гречко А.В., Петрова М.В. Терапевтическая гипотермия. М: РУДН. 2019: 265. ISBN 978-5-209-09541-5. [Shevelev O.A., Grechko A.V., Petrova M.V. Therapeutic hypothermia. М: РУДН. (in Russ.). 2019: 265. ISBN 978-5-209-09541-5].
 76. Шевелев О. А., Петрова М. В., Саидов Ш. Х., Ходорович Н. А., Прадхан П. Механизмы нейропротекции при церебральной гипотермии (обзор). *Общая реаниматология*. 2019; 15 (6): 94–114. DOI: /10.15360/1813-9779-2019-6-94-114. [Shevelev O. A., Petrova M. V., Saidov Sh. Kh., Khodorovich N. A., Pradhan P. Neuroprotection mechanisms in cerebral hypothermia (review). *General reanimatology / Obshchaya reanimatologiya*. 2019: 15 (6): 94–114. (in Russ.). DOI: /10.15360/1813-9779-2019-6-94-114].
 77. Scott R.A., Rabinstein A.A. Paroxysmal sympathetic hyperactivity. *Semin Neurol*. 2020; 40 (5): 485–491. DOI: 10.1055/s-0040-1713845. PMID: 32906174.
 78. Compton E. Paroxysmal sympathetic hyperactivity syndrome following traumatic brain injury. *Nurs Clin North Am*. 2018; 53 (3): 459–467. DOI: 10.1016/j.cnur.2018.05.003. PMID: 30100010.
 79. Urtecho J. Paroxysmal sympathetic hyperactivity. *JHN Journal*. 2017; 12 (1): 8. DOI: 10.29046/JHNJ.012.1.008.
 80. Jafari A.A., Shah M., Mirmoeeeni S., Hassani M.S., Nazari S., Fielder T., Godoy D.A., Seifi A. Paroxysmal sympathetic hyperactivity during traumatic brain injury. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021; 212: 107081. DOI: 10.1016/j.clineuro.2021.107081. PMID: 34861468.

Поступила 14.12.2021