

DOI 10.29254/2077-4214-2023-2-169-89-100

UDC 616.831-002:616.9-071-085

**Poltorapavlov V. A., Bodnar V. A., Iziumska O. M., Lymarenko N. P.,
Syzova L. M., Marchenko O. H., Zdor O. I.****EDEMA-SWELLING OF THE BRAIN IN THE CLINIC OF INFECTIOUS DISEASES:
PATHOGENESIS, CLINIC, DIAGNOSIS, TREATMENT****Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)****poltorapawlov@gmail.com**

Edema-swelling of the brain is a pathological condition caused by swelling of brain tissues with an increase in its volume and an increase in intracranial pressure. Today, questions about classification, etiological differences, the nature of "trigger mechanisms," the relationship of the processes underlying the development of edema-swelling of the brain, and efforts to differentiate edema from swelling during the treatment of the patient are still being discussed. The question of the most rational therapeutic approaches is also relevant. Therefore, it is necessary to analyze modern clinical concepts, and diagnostic and treatment strategies, presented in the literature regarding the problems of early diagnosis of cerebral edema, the significance of its clinical definition, and treatment at the pre-hospital and hospital stages.

In the clinic of infectious diseases, edema-swelling of the brain occurs most often with inflammatory processes in the brain and meninges: with bacterial and viral meningitis, encephalitis; diseases that are accompanied by the development of cerebral vasculitis (severe forms of influenza, hemorrhagic fevers, malaria), so the correct diagnosis and treatment of this pathological syndrome is of crucial importance for the successful therapy of many infectious diseases.

From the point of view of pathomorphology, edema, edema-swelling, and swelling of the brain are separate pathological processes that occur independently or simultaneously can complement and pass into each other. These conditions manifest similarly, but different treatment principles must be followed. Edema-swelling of the brain due to infectious diseases pathogenetically refers more to the cytotoxic form and requires the appointment of drugs that increase intracellular metabolism.

Key words: *infectious diseases, edema-swelling of the brain, treatment.*

Connection of the publication with planned research works.

The work is a fragment of the scientific topic: "Optimization of treatment and diagnostic tactics in infectious diseases of viral, bacterial, parasitic etiology and their mixed forms based on the study of their clinical and pathogenetic features," state registration № 0119U102923.

Introduction.

Edema-swelling of the brain (ESB) is a clinical syndrome characterized by swelling of the brain tissues with an increase in its volume and an increase in intracranial pressure. This syndrome is divided into three forms – stages: swelling – accumulation of fluid in the cells; edema – accumulation of fluid in the intercellular space, edema-swelling – accumulation of fluid in the cells and the intercellular space. The three forms – stages are almost always interconnected and can pass one into another, dividing anatomical areas of the brain into zones of influence. Edema of the brain is characterized by the accumulation of fluid in the intercellular space (extracellular), which is manifested by the compression of nerve cells by fluid, which leads to a violation of both intracellular biochemical processes and intercellular exchange of chemical substances, complicates the transport of oxygen with subsequent dystrophy and death of cells. Instead, the term "brain swelling" refers to an increase in the volume of the brain due to the accumulation of fluid inside nerve cells (intracellular), which is also the cause of cell destruction. Edema of the brain is characteristic primarily of white matter and swelling of macroglia (astrocytes); the death of neurons is a secondary process in both swelling and swelling of the

brain [1, 2]. ESB disrupts the functioning of the nervous system as a whole.

This pathological condition can threaten the patient's life and requires timely diagnosis and treatment [3, 4].

Today, questions about classification, etiological causes, the nature of trigger mechanisms, and the relationship between the processes underlying the development of ESB and the protective processes of the human body are still being discussed. It is relevant to differentiate edema from swelling during the patient's treatment, which is directly related to the most rational therapeutic approaches [5].

The aim of the study.

To analyze modern clinical concepts, diagnostic and treatment approaches, which are presented in the literature, regarding the problems of early diagnosis of ESB, the significance of its clinical definition, and treatment at the pre-hospital and hospital stages.

Main part.

Etiological factors. In the clinic of infectious diseases, ESB occurs most often with inflammatory processes in the brain and meninges: with bacterial and viral meningitis, encephalitis, meningoencephalitis; conditions accompanied by the development of cerebral vasculitis (severe forms of influenza, acute respiratory viral infection, meningococcal infection, hemorrhagic fevers, malaria) [6].

Pathogenesis. The concept of "edema-swelling" corresponds to the development of two processes – edema directly with the accumulation of fluid in the intercellular spaces of the brain and swelling of cells as a result of the accumulation of fluid in them associated with toxins or cell metabolites, which leads to an increase in cell vol-

ume. Edema is localized mainly in the white, and swelling in the brain's gray matter. Circulatory, vascular, and tissue factors are essential in the pathogenesis of ESB [7, 8]. Circulatory factors are, firstly, a significant increase in blood pressure in the precapillaries, capillaries, and postcapillaries of the brain due to an increase in blood pressure and the expansion of cerebral arteries: at the same time, the filtration of water from microvessels into the intercellular spaces of the brain increases, and its tissue elements are damaged, secondly, with generalized or local insufficiency of blood supply and hypoxia of brain tissue, its structural components are damaged and become prone to water accumulation (ischemic and post-ischemic cerebral edema) due to the collection of toxic molecules of metabolites and bacterial, viral toxins, thirdly, with various pathological processes in the main the venous and lymphatic outflow of the brain is disturbed, which also leads to edema-swelling of the brain; fourthly, the circulation of cerebrospinal fluid is disturbed. Vascular factors – a violation of the permeability of the walls of the microvessels of the brain, as a result of which protein molecules and other components of the blood plasma pass through the broken blood-brain barrier into the tissue space of the brain, which not only increases the osmolality of the intercellular fluid but also damages the cell membranes, disrupting the function of neuronal elements brain due to destabilization of membrane-dependent enzyme systems of the cell. Tissue factors – direct damage to cell membranes and cytoplasm of neurons by bacteria, viruses, and their toxins; simultaneously, the transport through the membranes of ions and water accumulates inside cellular elements, primarily glial, is disrupted, causing their swelling. According to the Monroe-Kelly doctrine, which was introduced more than two hundred years ago, the dynamic balance of three main components must be maintained in the cranial cavity: brain matter, cerebrospinal fluid, and blood, the sum of which pressures constitutes the intracranial pressure (ICP, normally no more than 20 mm Hg). If the pressure of one component changes, or new ones appear (for example, a hematoma, a tumor, or a part of the brain damaged by an inflammatory process), then the pressure of other components should be compensatory reduced; this is how the constancy of ICP is maintained [9, 10, 11]. But with ESB, there is a disruption of autoregulation, an uncompensated and unregulated increase in ICP. With edema-swelling, the brain becomes more extensive in volume, but since the skull is rigid and inelastic, the intracranial space cannot increase, which causes dislocation and compression of brain structures until the death of the patient [12, 13].

It should be emphasized that almost all types of cerebral edema, which will be described in this article, are edema as such. Only cytotoxic (cellular) infectious brain edema can be considered an example of brain swelling. That is why these two processes, namely edema and swelling of the brain tissue, are independent; they are closely related to each other, sometimes they can develop simultaneously, and they can accompany each other and pass into each other, therefore, from a clinical point of view, these concepts are interpreted only as cerebral edema (not to mention swelling) since the symptoms are the same clinically, it is impossible to distinguish them at the patient's bedside. Instead, pathomorphological changes differ. The treatment principles

for edema and swelling are also different [14, 15, 16]. The following types of cerebral edema are distinguished: • vasogenic; • cytotoxic; • osmotic (ionic); • interstitial (hydrocephalic); • hydrostatic; • specific rare subtypes. Vasogenic swelling of the brain is associated with various changes in the vessels of the blood-brain barrier (BBB), which lead to one consequence – increased permeability of the capillary wall, extravasation, and extracellular accumulation of fluid and intravascular proteins [17]. When the permeability of the BBB is disturbed, the intensity of transudation of blood plasma with substances dissolved in it and their accumulation in the interstitial space of the brain is proportional to the degree of damage to the BBB, which causes an increase in the volume of the brain [18]. The increased permeability of the capillary wall occurs due to its direct damage (for example, anatomical destruction of the vessel wall), due to a long-term increase in the hydrostatic pressure inside the vascular bed, or due to an increase in the osmotic pressure in the brain tissue (for example, it was established that in the focus of necrosis, the concentration of osmotic fluid increases sharply active substances and leukocyte infiltration is observed, and, as is known, activated leukocytes secrete metalloproteinases, nitric oxide, which can also damage the BBB [19, 20]. Most often, vasogenic cerebral edema is observed with craniocerebral injuries, various brain tumors, infectious lesions of the central nervous system, hemorrhagic strokes, gas and fat embolism, and eclampsia. Cytotoxic (cellular) edema is a typical example of swelling of the brain from a pathomorphological point of view and is characterized by the swelling of all cellular elements of the brain: macroglia cells – astrocytes, which are affected first, neurons, and even endothelial cells of the vessel walls, which is why cytotoxic brain edema usually turns into vasogenic. This type of edema occurs when toxic substances affect brain cells, as a result of which normal cellular metabolism is disrupted, anaerobic pathways of metabolism are activated. Therefore the permeability of cell membranes changes (depletion of energy sources leads to insufficient ATP-dependent sodium and potassium pumps) [21, 22]. The result of cytotoxic edema is cell death. We can observe such edema in various poisonings, such as cyanide, carbon monoxide, hemoglobin breakdown products, hyperammonemia, and brain ischemia against the background of ischemic stroke and viral infections [23]. Osmotic (ionic) edema develops when the osmotic gradient between brain tissue osmolality and plasma osmolality is disturbed (usually, this gradient is small, but in pathology, it increases significantly due to increased brain substance osmolality or hypoosmolality of blood plasma). This type of edema develops as a result of water intoxication due to inadequate administration of intravenous fluids (isotonic or hypotonic), excessive water consumption (polydipsia), with the syndrome of inadequate synthesis of antidiuretic hormone (ADH) (Parkhon's syndrome), with drowning in fresh water, with a rapid decrease in glucose level in the blood in a hyperosmolar hyperglycemic state (coma), in hemodialysis, hyponatremia. The main difference between osmotic and vasogenic edema is the intactness of the BBB. But with cerebral hemorrhages, vasogenic edema can be supplemented by osmotic edema, which occurs around these hemorrhages [24]. Interstitial (hydrocephalic) edema occurs in hydrocephalus if there is an

obstruction to the outflow of cerebrospinal fluid in the ventricular system. Obstruction leads to a rapid increase in intraventricular pressure, which causes cerebrospinal fluid to seep through the ventricular wall (transependymal) into the interstitium. Therefore, fluid accumulation occurs primarily in the periventricular zone of the brain [25]. Hydrostatic type of cerebral edema is caused by severe arterial hypertension. The BBB remains intact, but ultrafiltration occurs through the endothelium of water, ions, and low molecular weight substances in the brain parenchyma. Subsequently, with high blood pressure figures, damage to the BBB occurs, and vasogenic cerebral edema develops [26]. In addition to the main types of brain edema listed above, specific rare subtypes are also distinguished: high-altitude brain edema, brain edema in posterior reversible encephalopathy syndrome, idiopathic delayed brain edema, massive (generalized) brain edema after cranioplasty, radiation-induced brain edema [27].

Diagnostic program:

1. Visual examination, determination of the etiological factor, assessment of the patient's general condition, examination of the skin and mucous membranes, respiratory organs and cardiovascular system, gastrointestinal tract, central nervous system, kidneys.

2. Mandatory definition of HR, RR, BP, CVP.

3. Laboratory and instrumental examinations:

– Blood analysis for glucose content and urine from the daily amount for glucose content.

– Biochemical examination of blood (Ht, urea, creatinine, residual nitrogen, coagulogram, proteinogram, liver enzymes, bilirubin, amylase, electrolytes)

– Examination of blood and nasopharyngeal mucus for microflora and sensitivity to antibiotics and chemopreparations

– Taking into account hourly and daily diuresis.

– Diagnostic and therapeutic lumbar puncture and cytological, biochemical, bacteriological, and virological analysis of cerebrospinal fluid (CSF).

NB! Lumbar puncture is performed with great care due to the danger of brain herniation and death of the patient!

Contraindications: displacement of midline structures (according to Echoencephalography, CT, MRI); blockage of liquefied tracts (according to ophthalmological studies); clinical signs of brain herniation (Cushing's phenomenon – the presence of arterial hypertension and bradycardia, a rapid increase in focal symptoms, deepening of the level of consciousness disturbance).

– Study of the CSF by the polymerase chain reaction (PCR) method for the detection of nucleic acids of microorganisms.

– Virological research of biological fluids.

– Serological tests of blood and CSF to detect antibodies to viruses, rickettsia, and other microorganisms.

– Ophthalmological studies (assessment of the condition of the optic disc, retinal vessels, and fundus).

Instrumental investigations:

A) Reliable methods:

– computer tomography of the brain (CT);

– magnetic resonance imaging of the brain (MRI).

B) Auxiliary methods:

– electrocardiography (ECG);

– chest X-rays and skull X-rays in 2 projections;

– electroencephalography (EEG);

– rheoencephalography (REG);

– echoencephalography (echoEG);

– brain scanning using radioactive isotopes;

– cerebral angiography.

Clinic. The development of NNGM can be assumed if the patient develops and increases negative neurological dynamics in the form of the appearance of a convulsive status, and against this background, there is a progressive disturbance of consciousness up to the development of a comatose state. Three groups of syndromes can be distinguished in the clinical picture of cerebral edema:

1. General cerebral syndrome, the symptoms of which are characteristic of increased intracranial pressure (ICP).

2. Diffuse rostrocaudal increase of neurological symptoms.

3. Dislocation of brain structures.

General cerebral syndrome. An increase in ICP usually causes its clinical picture. It has a different clinical picture depending on the speed of its growth. The average level of ICP, measured in the position of lying on the side in an adult person, is 10-15 mm Hg. (100-150 mm water column). An increase in ICP is usually accompanied by the following symptoms: headache, nausea and/or vomiting, drowsiness, and swelling of optic nerve discs. Drowsiness is the most unfavorable prognostic sign. With a slow increase in ICP, "morning" headaches appear more often; sometimes, vomiting occurs at their height. In most cases, vomiting occurs without nausea. The headache usually subsides a little after that. Transient dizziness is possible. There are slowly increasing changes in the psyche according to the type of disinhibition: restlessness, irritability, and moodiness appear. Drowsiness is not observed. An early objective symptom of slowly progressive ICP growth is venous congestion and initial swelling of the optic disc; at the same time or a little later, appear X-ray signs of intracranial hypertension, such as osteoporosis of the Turkish saddle and thinning of the calvaria bones. With a rapid increase in ICP, headaches often have an attack-like, paroxysmal character. The pains are excruciating, severe, and accompanied by vomiting, which does not bring relief. Meningeal symptoms appear, tendon reflexes increase, bradycardia occurs, and motor reactions slow. Characteristic oculomotor disorders due to compression of the III and VI pairs of cranial nerves. With the further progression of intracranial hypertension, mental disorders occur according to the type of inhibition: severe drowsiness, memory loss, slowing of thinking and speech appear; the patient is reluctant to come into contact; on the fundus of the eye there is marked stagnation, hemorrhages and white foci (secondary atrophy). The decompensation phase of intracranial hypertension ends with symptoms of progressive impairment of consciousness (up to coma) and vital disturbances, one of the causes of which is dislocation and brain herniation.

The syndrome of diffuse rostrocaudal increase of neurological symptoms reflects the gradual involvement in the pathological process of first cortical, then subcortical, and ultimately brainstem structures. With edema of the cerebral hemispheres, consciousness is disturbed, and generalized clonic convulsions appear. The involvement of subcortical and deep structures in the process is accompanied by psychomotor excite-

ment, hyperkinesis, the appearance of grasping and protective reflexes, and an increase in the tonic phase of epileptic paroxysms. When the upper parts of the brainstem and the hypothalamic area (mesencephalic-diencephalic parts) are involved in the pathological process, as a rule, impairment of consciousness (sopor or coma) increases, and initial disorders of the respiratory function and the cardiovascular system appear. Convulsions acquire a brainstem character (opisthotonus). A pathological setting of the extremities is also formed: extensor positions of the arms and legs (position of decerebration rigidity). At the same time, there is an expansion of the pupils with a sluggish reaction to light. When the edema spreads to the middle parts of the brainstem (pons), peculiar breathing disorders (periodic breathing), maximum bilateral constriction of the pupils (with a predominant lesion of the pons), stem paresis of gaze, disappear oculocephalic and oculovestibular reflexes. The spread of edema to the lower parts of the brainstem (medulla oblongata) leads, first of all, to an increase in disturbances of vital functions – breathing (Biot's breathing) and cardiovascular activity (slowing of the pulse and lowering of blood pressure). During the neurological examination, diffuse muscular hypotonia, absence of tendon and periosteal reflexes, maximum dilation of pupils on both sides with lack of reaction to light and immobile eyeballs are noted in the patients.

Brain herniation can be observed in several clinical variants depending on localization:

herniation of the medial sections of the cortex of the hemispheres under the falx process – possible compression of the anterior and posterior cerebral arteries with the development of an ischemic stroke, which is manifested by weakness of the muscles of the opposite leg and a decrease in bladder control;

temporal-tentorial, when the uncus cerebri is displaced in the notch of the cerebellar tentorium, compressing the oculomotor nerve and displacing the peduncles of the brain; ipsilateral mydriasis with reactive pupil and contralateral hemiparesis are characteristic (ipsilateral hemiparesis is less likely);

transtentorial displacement of the diencephalon down relative to the tentorium cerebelli, which is accompanied by suppression of consciousness to the point of sopor and coma and breathing disorders (more often according to the Cheyne-Stokes type); characteristic narrowing of the pupils, but their reaction to light persists for a long time;

herniation of the cerebellar tonsils into the foramen magnum with compression of the medulla oblongata and the development of Cushing's triad (breathlessness, arterial hypertension, bradycardia) followed by cardiorespiratory collapse.

Emergency care at the pre-hospital stage.

As a rule, developing a comatose state with ESB occurs in hospitalized patients with insufficiently effective treatment. However, with the rapid course of the disease, it may be necessary to provide emergency care at home.

1. Maintaining the function of external respiration and blood circulation (if necessary):

- ensuring patency of the upper respiratory tract (airway, S-shaped tube);
- inhalation of oxygen;

- tracheal intubation, mechanical ventilation with inadequate ventilation;
- strophanthin 0.05% solution 0.5 ml intravenously;
- dopamine 4% IV drip.

2. Fight against ESB:

- dexamethasone 8-10 mg IV;
- sodium oxybutyrate 20% solution 10-12 ml.

3. When a seizure occurs:

- sibazon 0.5% 2 ml IV (in the absence of effect, continue administering until the condition improves, maximum dose – 6 ml).

The patient is transported to the hospital in a stable lateral position by the medical team in a specialized car (reanimobile) due to the possibility of the need for emergency resuscitation measures.

At the hospital stage. The main obstacle to the treatment of ESB is the ambiguity of the processes, which represent an extensive network of compensatory and pathological reactions that occur in response to the influence of an etiological factor. In such a situation, a complex approach to the fight against ESB is justified, in which it is necessary to take into account the etiology of the process, its pathogenesis, the phase of the course, the spectrum of pharmacological action of drugs, and the patient's condition in each specific case.

1. Etiotropic therapy (when using antibiotics, it should be remembered that with ESB, almost all penetrate through the BBB). In practice, drugs that have this ability are typically used. The dose exceeds the usual by two times (administered IV, endolumbar). Antibacterial therapy for the prevention of secondary infection (most often hospital-acquired, i.e., low sensitivity) – broad-spectrum antibiotics – II-III generation aminoglycosides, III-IV generation cephalosporins, semi-synthetic penicillins, carbapenems, monobactams, chloramphenicol, fluoroquinolones – parenterally. If a secondary infection or purulent meningitis (meningoencephalitis) develops, after determining the microflora's sensitivity to antibiotics, proceed to the administration of the appropriate drug. In case of anaerobic infection – metronidazole – 7.5 mg/kg/single-dose – intravenous drip three times a day, in combination with lincomycin – 10-20 mg/kg/daily dose – divided into 3-4 intramuscular injections; or clindamycin – 30-40 mg/kg/day dose – divided into 3-4 intramuscular injections. Lincomycin and clindamycin can be administered intravenously but slowly (dropwise!) – for at least 20 minutes – to prevent neuromuscular blockade and cardiovascular system dysfunction. Antibiotic therapy should be carried out with antifungal drugs and B vitamins.

2. Anti-edema therapy:

- raising the head end of the bed by 20-30°;
- moderate sedation (fentanyl 0.005% 0.7 ml/h + sibazon 0.5% 0.6 ml/h);
- moderate hyperventilation (pCO₂ 30-35 mm Hg);
- ventricular or lumbar drainage;
- mannitol up to 1 g/kg/day or 10% NaCl 2-3 boluses of 50 ml each.
- deep sedation (fentanyl 0.005% 1.4 ml/h + sibazon 0.5% 1.5 ml/h);
- hyperventilation (pCO₂ 25-30 mmHg under control of blood saturation).
- vasopressors to SBP ≥ 120 mmHg;
- barbiturate coma;
- surgical decompression.

3. Detoxification therapy. The primary method is forced diuresis, which involves initial water loading, rapid administration of diuretics, and replacement of electrolyte losses.

Infusion therapy is carried out in a zero or moderately negative balance, colloid solutions – refortan, hecodez, reosorbilact; and crystalloid solutions are administered in a ratio of 1:4, taking into account the physiological need + 1000-2000 ml.

NB! Glucose solution can be administered only from the 2nd day in the form of GiK under the condition of normoglycemia in the patient.

Diuretics (furosemide 1-5 mg/kg, diacarb 20-40 mg/kg/day)

Correction of the electrolyte composition of the blood (depending on the type of electrolyte disturbances, NaCl 10%, KCl 3.75-7.5%, MgSO₄ 25%, CaCl 10% are used as an addition to infusion medium, as well as ready-made electrolyte solutions – Lactosil, Trisil, etc.)

4. Antihypoxic therapy (neuroprotection):

Oxygen therapy.

The fight against hyperthermia (NSAIDs, craniocerebral hypothermia).

Improvement of microcirculation and rheological properties of blood, restoration of acid-base balance (ABB) (heparin 500 units/kg/day, fraxiparin 0.3 ml/day, pentoxifylline 3-5 mg/kg/day, actovegin 10-20 ml, contrical 500-1000 IU/kg/day).

Sedation therapy is carried out following the order of the Ministry of Health of Ukraine № 245 dated 05/26/2006, presented above. Also, 20% sodium oxybutyrate is used up to 200 mg/kg/day.

Vitamin therapy (vitamins C, E, group B).

5. In the case of developing brain dislocation syndrome: endolumbar administration of 40-60 ml of iso-

tonic sodium chloride solution, craniocerebral hypothermia, intubation, and mechanical ventilation.

6. Therapy with inhibitors of proteolytic enzymes: Kontrikal (Trasylol, Tsalol) – 1000-2000 units/kg/daily dose, divided into 2-3 administrations, intravenous jet (slowly!) or drip on 5% glucose solution or physiological solution; or Gordox – 10000-20000 units/kg/day dose, divided into 2-3 administrations, intravenous drip in 5% glucose solution or physiological solution. Determining individual sensitivity using a skin test (introduction of 0.2 ml) is recommended.

7. General care: timely feeding (by mouth, tube); changing the bed; observance of asepsis and antiseptics; care of the intubation tube; establishment of adequate humidification of inhaled gases; prevention of bedsores, baths, and body wipes.

Prognosis. A timely diagnosed and treated ESB practically does not affect the patient's quality of life. As a rule, we are talking about several weeks or months necessary for full recovery and restoration of strength.

Prevention. Not developed.

Conclusions.

From the point of view of pathomorphology, edema, edema-swelling, and swelling of the brain are separate pathological processes that occur independently or simultaneously can complement and pass into each other. These conditions manifest similarly, but different treatment principles must be followed. Edema-swelling of the brain due to infectious diseases pathogenetically refers more to the cytotoxic form and requires prescription drugs that increase intracellular metabolism.

Prospects for further research.

There is a need for further in-depth study and consideration of this condition's pathogenetic, pathophysiological, and therapeutic aspects.

DOI 10.29254/2077-4214-2023-2-169-89-100

УДК 616.831-002:616.9-071-085

Полторапавлов В. А., Боднар В. А., Ізюмська О. М.,

Лимаренко Н. П., Сизова Л. М., Марченко О. Г., Здор О. І.

НАБРЯК-НАБУХАННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В КЛІНІЦІ ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ: ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ

Полтавський державний медичний університет (м. Полтава, Україна)

poltorapawlov@gmail.com

Набряк-набухання головного мозку – патологічний стан, обумовлений набряком тканин головного мозку із збільшенням його в об'ємі та підвищенням черепно-мозкового тиску. На сьогодні все ще дискутуються питання про класифікацію, етіологічні відмінності, характер "пускових механізмів", співвідношення процесів, що лежать в основі розвитку набряку-набухання головного мозку і намагання від диференціювати набряк від набухання під час лікування хворого. Також актуальним є питання про найбільш раціональні терапевтичні підходи. Необхідно провести аналіз сучасних клінічних концепцій, діагностичних і лікувальних підходів, які представлені в літературі, щодо проблем раннього діагнозу набряк-набухання головного мозку, значущості його клінічного визначення та лікування на догоспітальному і госпітальному етапах.

У клініці інфекційних хвороб набряк-набухання головного мозку виникає найчастіше при запальних процесах в мозку і мозкових оболонках: при бактеріальних і вірусних менінгітах, енцефалітах; захворюваннях, які супроводжуються розвитком церебрального васкуліту (важкі форми грипу, геморагічні лихоманки, малярія), тому правильна діагностика і лікування цього патологічного синдрому має вирішальне значення для успішної терапії багатьох інфекційних хвороб.

З погляду патоморфології набряк, набряк-набухання і набухання головного мозку – це окремі патологічні процеси, що перебігають самостійно, або одночасно, можуть доповнювати і переходити один в одного. Клінічно ці стани проявляються однаково, натомість потрібно дотримуватись різних принципів

лікування. Набряк-набухання головного мозку за інфекційних хвороб патогенетично більше відноситься до цитотоксичної форми і потребує призначення препаратів які посилюють внутрішньоклітинний метаболізм.

Ключові слова: інфекційні хвороби, набряк-набухання головного мозку, лікування.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Робота є фрагментом НДР: «Оптимізація лікувально-діагностичної тактики при інфекційних захворюваннях вірусної, бактеріальної, паразитарної етіології та їх мікст-форм на основі вивчення їх клініко-патогенетичних особливостей», № державної реєстрації 0119U102923.

Вступ.

Набряк-набухання головного мозку (ННГМ) – клінічний синдром, який характеризується набряком тканин головного мозку із збільшенням його в об'ємі та підвищенням черепно-мозкового тиску. Даний синдром поділяється на три форми – стадії: набухання – накопичення рідини в клітинах; набряк – накопичення рідини в міжклітинному просторі, набряк-набухання – накопичення рідини у клітинах та в міжклітинному просторі. Три форми – стадії практично завжди пов'язані між собою і можуть переходити одна в іншу поділяючи анатомічні ділянки мозку на зони впливу. Набряк головного мозку характеризується накопиченням рідини у міжклітинному просторі (екстрацелюлярно), що проявляється стисненням рідиною нервових клітин, що призводить до порушення як внутрішньоклітинних біохімічних процесів, так і міжклітинного обміну хімічними речовинами, ускладнює транспорт кисню з наступною дистрофією і загибеллю клітин. Натомість під терміном «набухання головного мозку» розуміють збільшення об'єму головного мозку через скупчення рідини всередині нервових клітин (інтрацелюлярно), що також є причиною деструкції клітин. Набряк головного мозку властивий насамперед для білої речовини, а набухання для макроглії (астроцитів); загибель нейронів є вторинним процесом як при набряку, так і при набуханні головного мозку [1, 2]. ННГМ спричиняє порушення функціонування нервової системи в цілому.

Цей патологічний стан може становити загрозу для життя хворого та вимагає вчасної діагностики та лікування [3, 4].

На сьогодні все ще дискутуються питання про класифікацію, етіологічні причини, характер тригерних механізмів, співвідношення процесів, що лежать в основі як розвитку ННГМ, так і захисних процесів організму людини. Актуальним є намагання віддиференціювати набряк від набухання під час лікування хворого, що напряму пов'язане з питанням про найбільш раціональні терапевтичні підходи [5].

Мета дослідження.

Провести аналіз сучасних клінічних концепцій, діагностичних і лікувальних підходів, які представлені в літературі, щодо проблем раннього діагнозу ННГМ, значущості його клінічного визначення та лікування на догоспітальному і госпітальному етапах.

Основна частина.

Етіологічні чинники. У клініці інфекційних хвороб ННГМ виникає найчастіше при запальних процесах в мозку і мозкових оболонках: при бактеріальних і вірусних менінгітах, енцефалітах, менінгоенцефалі-

тах; захворюваннях, які супроводжуються розвитком церебрального васкуліту (важкі форми грипу, ГРВІ, менінгококової інфекції, геморагічних лихоманках, малярії) [6].

Патогенез. Поняття «набряк-набухання» відповідає розвитку двох процесів – безпосередньо набряку з накопиченням рідини в міжклітинних просторах мозку і набухання клітин в результаті накопичення в них рідини, пов'язаною з токсинами або метаболітами клітини, який призводить до збільшення об'єму клітини. Набряк локалізується переважно в білій, а набухання в сірій речовині головного мозку. У патогенезі ННГМ мають значення циркуляторні, судинні та тканинні фактори [7, 8]. Циркуляторні фактори це, по-перше, значне підвищення кров'яного тиску в прекапілярах, капілярах і посткапілярах мозку внаслідок підвищення артеріального тиску і розширення мозкових артерій: при цьому посилюється фільтрація води з мікросудин в міжклітинні простори мозку і пошкоджуються його тканинні елементи, по-друге, при генералізованій або місцевій недостатності кровопостачання і гіпоксії мозкової тканини її структурні елементи пошкоджуються і стають схильними до накопичення води (ішемічний і постішемічний набряк мозку) за рахунок накопичення токсичних молекул метаболітів і бактеріальних, вірусних токсинів, по-третє, при різноманітних патологічних процесах у головному мозку порушується венозний і лімфатичний відтік, що також призводить до набряку-набухання головного мозку, по-четверте, порушується циркуляція спинномозкової рідини. Судинні чинники – порушення проникності стінок мікросудин мозку, в результаті якого молекули білка та інших складових частин плазми крові проходять через порушений гематоенцефалічний бар'єр у тканинний простору мозку, що не тільки підвищує осмолярність міжклітинної рідини, але й ушкоджує клітинні мембрани, порушуючи функцію нейронних елементів мозку за рахунок дестабілізації мембрано залежних ферментних систем клітини. Тканинні чинники – первинне пошкодження клітинних мембран і цитоплазми нейронів бактеріями, вірусами і їхніми токсинами; при цьому порушується транспорт через мембрани іонів і води, що накопичується всередині клітинних елементів, перш за все гліальних, викликаючи їх набухання. Згідно з доктриною Монро-Келлі, яка запроваджена більш як двісті років тому, в порожнині черепа має зберігатися динамічна рівновага трьох основних компонентів: речовини мозку, ліквору та крові, сума тисків яких і становить внутрішньочерепний тиск (ВЧТ, у нормі не більше 20 мм рт. ст.). Якщо змінюється тиск одного компоненту, або з'являються нові (наприклад, гематома, пухлина, пошкоджена запальним процесом ділянка головного мозку), то компенсаторно має зменшуватися тиск інших складових, саме так підтримується сталість ВЧТ [9, 10, 11]. Але при ННГМ відбувається зрив авторегуляції, некомпенсоване та нерегульоване збільшення ВЧТ. При набряку-набуханні головний мозок стає більшим за

об'ємом, але, оскільки, череп є ригідним і нееластичним, внутрішньочерепний простір збільшуватися не може, що спричиняє дислокацію і стиснення структур головного мозку аж до загибелі хворого [12, 13].

Слід наголосити, що практично всі види набряку головного мозку, які будуть описані в цій статті, і є набряком як таким. Лише цитотоксичний (клітинний) інфекційний набряк головного мозку можна вважати прикладом набухання головного мозку. Саме тому ці два процеси, а саме набряк та набухання тканини головного мозку є самостійними, вони тісно пов'язані між собою, інколи можуть розвиватися одночасно, можуть супроводжувати один одного та переходити один в одного, тому з клінічної точки зору ці поняття тлумачать лише як набряк головного мозку (не згадуючи про набухання), оскільки симптоматика однакова і клінічно, у ліжка хворого відрізнити їх неможливо. Натомість патоморфологічні зміни різняться. Принципи лікування і при набряку, і при набуханні також різні [14, 15, 16]. Розрізняють такі типи набряку мозку: • вазогенний; • цитотоксичний; • осмотичний (іонний); • інтерстиціальний (гідроцефалічний); • гідростатичний; • специфічні рідкісні субтипи. Вазогенний набряк головного мозку пов'язаний із різноманітними змінами в судинах гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ), що призводять до одного наслідку – підвищеної проникності стінки капілярів, екстравазацією та позаклітинним накопиченням рідини і внутрішньосудинних білків [17]. При порушенні проникності ГЕБ інтенсивність трансудації плазми крові з розчиненими в ній речовинами та їх накопичення в інтерстиціальному просторі головного мозку пропорційна ступеню ушкодження ГЕБ, що і викликає збільшення об'єму головного мозку [18]. Підвищена проникність стінки капілярів виникає через безпосереднє її ушкодження (наприклад, анатомічне руйнування стінки судин), або внаслідок довготривалого підвищення гідростатичного тиску всередині судинного русла, або через підвищення осмотичного тиску в тканині мозку (наприклад, встановлено, що у вогнищі некрозу, різко зростає концентрація осмотично активних речовин і спостерігається лейкоцитарна інфільтрація, а, як відомо, активовані лейкоцити виділяють металопротеїнази, оксид азоту, які також можуть ушкоджувати ГЕБ [19, 20]. Найчастіше вазогенний набряк мозку спостерігається при черепно-мозкових травмах, різних пухлинах мозку, інфекційних ураженнях центральної нервової системи, геморагічних інсультах, газовій, жировій емболії, еклампсії. Цитотоксичний (клітинний) набряк є типовим прикладом набухання головного мозку з патоморфологічної точки зору і характеризується набуханням всіх клітинних елементів головного мозку: клітин макроглії – астроцитів, які уражаються першими, нейронів, і навіть ендотеліальних клітин стінок судин, саме тому цитотоксичний набряк мозку зазвичай переходить у вазогенний. Цей тип набряку виникає при впливі токсичних речовин на клітини головного мозку у результаті чого порушується нормальний клітинний метаболізм, активуються анаеробні шляхи обміну речовин, тому змінюється проникність клітинних мембран (вичерпання джерел енергії призводить до недостатності АТФ-залежного натрієвого та калієвого насосів) [21, 22]. Кінцевим наслідком цитотоксичного набряку є загибель клі-

тин. Такий набряк ми можемо спостерігати при різних отруєннях, наприклад, ціанідами, чадним газом, продуктами розпаду гемоглобіну, при гіперамоніємії і при ішемії мозку на фоні ішемічного інсульту, вірусних інфекціях [23]. Осмотичний (іонний) набряк розвивається при порушенні осмотичного градієнта між осмолярністю тканини мозку та осмолярністю плазми (у нормі цей градієнт невеликий, при патології суттєво зростає внаслідок підвищеної осмолярності речовини мозку або при гіпоосмолярності плазми крові). Цей тип набряку розвивається внаслідок водної інтоксикації через неадекватне введення внутрішньовенних рідин (ізотонічних або гіпотонічних), надмірного споживання води (полідипсії), при синдромі неадекватного синтезу антидіуретичного гормону (АДГ) (синдром Пархона), при утопленні в прісній воді, при швидкому зниженні рівня глюкози в крові при гіперосмолярному гіперглікемічному стані (комі), при гемодіалізі, гіпонатріємії. Головна відмінність осмотичного набряку від вазогенного – інтактність ГЕБ. Але при мозкових крововиливах вазогенний набряк може доповнюватися осмотичним, який виникає навколо цих крововиливів [24]. Інтерстиціальний (гідроцефалічний) набряк виникає при гідроцефалії за умови існування перешкоди відтоку ліквору в шлуночковій системі. Обструкція призводить до швидкого підвищення інтравентрикулярного тиску, що змушує цереброспінальну рідину просочуватися через стінку шлуночків (транспендимально) в інтерстицій. Тому накопичення рідини відбувається насамперед у перивентрикулярній зоні головного мозку [25]. Гідростатичний тип набряку головного мозку спричинений тяжкою артеріальною гіпертензією. ГЕБ залишається неушкодженим, але відбувається ультрафільтрація через ендотелій води, іонів, низькомолекулярних речовин у паренхіму мозку. Згодом при високих цифрах артеріального тиску виникає пошкодження ГЕБ і розвивається вазогенний набряк мозку [26]. Крім основних вищеперерахованих типів набряку мозку, розрізняють і специфічні рідкісні субтипи: висотний набряк головного мозку, набряк мозку при синдромі задньої оборотної енцефалопатії, ідіопатичний відстрочений набряк головного мозку, масивний (генералізований) набряк головного мозку після краніопластики, радіаційно-індукований набряк головного мозку [27].

Діагностична програма:

1. Візуальний огляд, визначення етіологічного чинника, оцінка загального стану хворого, обстеження шкіри та слизових оболонок, органів дихання і серцево-судинної системи, ШКТ, ЦНС, нирок.
2. Обов'язкове визначення ЧСС, ЧДР, АТ, ЦВТ.
3. Лабораторні та інструментальні обстеження:
 - Аналіз крові на вміст глюкози та сечі з добової кількості на вміст глюкози.
 - Біохімічне дослідження крові (Нт, сечовина, креатинін, залишковий азот, коагулограма, протеїнограма, печінкові ферменти, білірубін, амілаза, електrolіти).
 - Дослідження крові і слизу носоглотки на мікрофлору і чутливість до антибіотиків і хіміопрепаратів.
 - Врахування погодинного і добового діурезу.
 - Діагностично-лікувальна люмбальна пункція і проведення цитологічного, біохімічного, бактеріоло-

гічного, вірусологічного аналізу цереброспінальної рідини(ЦСР).

NB! Люмбальна пункція проводиться з великою обережністю через небезпеку вклинення й загибелі хворого!

Протипоказання: зміщення серединних структур (за даними Ехо ЕГ, КТ, МРТ); блокада лікворопровідних шляхів (за даними офтальмологічних досліджень); клінічні ознаки вклинення (феномен Кушинга – наявність артеріальної гіпертензії та брадикардії, швидке наростання вогнищевих симптомів, поглиблення рівня порушення свідомості).

– Дослідження ЦСР методом полімеразної ланцюгової реакції(ПЛР) для виявлення нуклеїнових кислот мікроорганізмів.

– Вірусологічне дослідження біологічних рідин.

– Серологічні дослідження крові та ЦСР для виявлення антитіл до вірусів, рикетсій та інших мікроорганізмів.

– Офтальмологічні дослідження (оцінка стану диску зорового нерву, судин сітківки та очного дна).

Інструментальні дослідження:

А) Достовірні методи:

– комп'ютерна томографія головного мозку (КТ);

– магнітно-резонансна томографія головного мозку (МРТ).

Б) Допоміжні методи:

– електрокардіографія (ЕКГ);

– рентгенографія ОГК і черепа в 2х проекціях;

– електроенцефалографія (ЕЕГ);

– реоенцефалографія (РЕГ);

– ехоенцефалографія (ехоЕГ);

– сканування мозку за допомогою радіоактивних ізотопів;

– церебральна ангиографія.

Клініка. Розвиток ННГМ можна припустити, якщо у хворого з'являється і наростає неврологічна негативна динаміка у вигляді появи судомного статусу і на фоні цього спостерігається прогресуюче порушення свідомості аж до розвитку коматозного стану. У клінічній картині набряку мозку можна виділити три групи синдромів:

1. Загальнономозковий синдром, симптоми якого характерні для підвищення внутрішньочерепного тиску (ВЧТ).

2. Дифузне ростокаудальне наростання неврологічних симптомів.

3. Дислокація мозкових структур.

Загальнономозковий синдром. Клінічна картина його зазвичай обумовлена підвищенням ВЧТ і має різну клінічну картину в залежності від швидкості його наростання. Нормальний рівень ВЧТ, вимірюваний в положенні лежачи на боці у дорослої людини 10-15 мм рт. ст. (100-150 мм водяного стовпа). Підвищення ВЧТ зазвичай супроводжується наступними симптомами: головний біль, нудота і/або блювання, сонливість, набряк дисків зорових нервів. Найбільшою прогностично несприятливою ознакою є сонливість. При повільному наростанні ВЧТ з'являються частіше «ранкові», головні болі, інколи на їх висоті виникає блювання. У більшості випадків блювання протікає без нудоти. Головний біль після цього, як правило, трохи зменшується. Можлива наявність мінущих запаморочень. Спостерігаються повільно наростаючі зміни психіки за типом розгальмовування:

з'являється неспокій, дратівливість, примхливість. Сонливість не спостерігається. Раннім об'єктивним симптомом повільно прогресуючого зростання ВЧТ є повнокров'я вен і початковий набряк диска зорового нерву; одночасно або трохи пізніше з'являються рентгенологічні ознаки внутрішньочерепної гіпертензії: остеопороз турецького сідла, витончення кісток склепіння. При швидкому наростанні ВЧТ головні болі часто мають нападаподібний, пароксизмальний характер. Болі розпирають, сильні, супроводжуються блюванням, що не приносить полегшення. З'являються менінгеальні симптоми, підвищуються сухожильні рефлекси, виникає брадикардія, уповільнення моторних реакцій. Характерні окорухові розлади за рахунок стиснення III і VI пари черепно-мозкових нервів. При подальшому прогресуванні внутрішньочерепної гіпертензії виникають порушення психіки за типом гальмування: з'являється виражена сонливість, зниження пам'яті, уповільнення мислення, мовлення; хворий неохоче вступає у контакт; на очному дні визначається різко виражений застій, крововиливи і білі вогнища (вторинна атрофія). Фаза декомпенсації внутрішньочерепної гіпертензії завершується симптомами прогресуючого порушення свідомості (аж до коми) і вітальними порушеннями, однією з причин яких є дислокація і вклинення мозку.

Синдром дифузного ростокаудального наростання неврологічних симптомів відображає поступове залучення в патологічний процес спочатку кіркових, потім підкоркових і в остаточному підсумку стовбурових структур мозку. При набряку півкуль мозку відбувається порушення свідомості і з'являються генералізовані клонічні судоми. Залучення до процесу підкоркових і глибинних структур супроводжується психомоторним збудженням, гіперкінезами, появою хапальних і захисних рефлексів, наростанням тонічної фази епілептичних пароксизмів. При залученні в патологічний процес верхніх відділів стовбура і гіпоталамічної ділянки (мезенцефально-діенцефальних відділи), як правило, наростає порушення свідомості (сопор або кома), з'являються початкові порушення функції дихання і серцево-судинної системи. Судоми набувають стовбурового характеру (опістотонус). Формується також патологічна установка кінцівок: розгинальні положення рук і ніг (поза децеребраційної ригідності). При цьому спостерігається розширення зіниць з млявою реакцією на світло. При поширенні набряку на середні відділи стовбура мозку (міст) характерні своєрідні порушення дихання (періодичне дихання), двостороннє максимальне звуження зіниць (при переважному ураженні покритки мосту), стовбуровий парез погляду, зникають окулоцефалічний і окуловестибулярний рефлекси. Поширення набряку на нижні відділи стовбура (довгастий мозок) приводить, перш за все, до наростання порушень вітальних функцій – дихання (дихання Біота) і серцево-судинної діяльності (уповільнення пульсу і зниження артеріального тиску). При неврологічному огляді у хворих відзначаються дифузна м'язова гіпотонія, відсутність сухожильних і періостальних рефлексів, максимальне розширення зіниць з обох сторін з відсутністю їх реакції на світло, очні яблука нерухомі.

Вклинення може спостерігатися в кількох клінічних варіантах залежно від локалізації:

– вклинення медіальних відділів кори півкуль під серпоподібний відросток – можлива компресія передньої та задньої мозкових артерій із розвитком ішемічного інсульту, що проявляється слабкістю м'язів протилежної ноги і зниженням контролю над сечовим міхуром;

– скронево-тензоріальне, коли гачок мозку (*uncus cerebri*) зміщується у вирізку мозочкового намету, стискаючи окоруховий нерв і зміщуючи ніжки мозку; характерні іпсилатеральний мідріаз із ареактивною зіницею та контралатеральний геміпарез (рідше можливий іпсилатеральний геміпарез);

– транстензоріальне зміщення дienceфального мозку вниз відносно намету мозочка, яке супроводжується пригніченням свідомості до сопору і коми та порушенням дихання (частіше за типом Чейна – Стокса); характерне звуження зіниць, але їх реакція на світло зберігається протягом тривалого часу;

– вклинення мигдаликів мозочка у великий потиличний отвір із компресією довгастого мозку і розвитком тріади Кушинга (порушення дихання, артеріальна гіпертензія, брадикардія) з наступним кардіореспіраторним колапсом.

Невідкладна допомога на догоспітальному етапі.

Як правило, розвиток коматозного стану з ННГМ виникає у пацієнтів, що знаходяться в стаціонарі при недостатньо ефективному лікуванні. Однак при стрімкому перебігу захворювання може, виникнути необхідність надання невідкладної допомоги на дому.

1. Підтримання функції зовнішнього дихання і кровообігу (при необхідності):

– забезпечення прохідності верхніх дихальних шляхів (повітровід, S-подібна трубка);

– інгаляція кисню;

– інтубація трахеї, ШВЛ при неадекватній вентиляції;

– строфантин 0.05% р-н 0,5 мл в/в струминно;

– дофамін 4% р-н в/в крапельно.

2. Боротьба з ННГМ:

– дексаметазон 8-10 мг в/в;

– натрію оксидутират 20% р-н 10-12 мл.

3. При виникненні судом:

– сибазон 0.5% р-н 2 мл в/в (при відсутності ефекту продовжувати вводити до покращення стану, – максимальна доза – 6 мл).

Хворий транспортується в стаціонар в стабільному боковому положенні лікарською бригадою на спеціалізованій машині (реаніомобіль), через можливість виникнення необхідності проведення невідкладних реанімаційних заходів.

На госпітальному етапі. Основною перепороною лікування ННГМ є неоднозначність процесів, які представляють собою розгалужену мережу компенсаторних і патологічних реакцій, що виникають у відповідь на вплив етіологічного фактору. В такій ситуації оправданий комплексний підхід до боротьби з ННГМ, при якому необхідно враховувати етіологію процесу, його патогенез, фазу перебігу, спектр фармакологічної дії лікарських препаратів і стан хворого в кожному конкретному випадку.

1. Етіотропна терапія (при використанні антибіотиків слід пам'ятати, що при ННГМ практично всі вони проникають через ГЕБ). На практиці використовують препарати, що мають цю здатність в нормі. Доза перевищує звичайну в 2 рази (вводиться в/в, ендолумбально). Антибактеріальна терапія з метою профілактики вторинної інфекції (частіше госпітальної, тобто малочутливої) – антибіотики широкого спектру дії – аміноглікозиди II – III покоління, цефалоспорины III-IV покоління, напівсинтетичні пеніциліни, карбапенеми, монобактами, левоміцетин, фторхінолони – парентерально. При розвитку вторинної інфекції чи гнійному менінгіті (менінгоенцефаліті) після отримання результатів визначення чутливості мікрофлори до антибіотиків – перейти на введення відповідного препарату. При анаеробній інфекції – метронідазол – 7,5 мг/кг/разова доза – внутрішньовенно крапельно 3 рази на день, в поєднанні з лінкоміцином – 10-20 мг/кг/добова доза – розділити на 3-4 внутрішньом'язових введення; або кліндаміцином – 30-40 мг/кг/ добова доза – розділити на 3-4 внутрішньом'язових введення. Лінкоміцин і кліндаміцин можна вводити і внутрішньовенно, але повільно (крапельно!) – не менше 20 хв – профілактика нервово-м'язової блокади, порушення функції серцево-судинної системи. Антибіотикотерапія повинна проводитися у поєднанні з протигрибковими препаратами і вітамінами групи В.

2. Протинабрякова терапія:

– підняття головного кінця ліжка на 20-30°;

– помірна седація (фентаніл 0.005% 0.7 мл/год + сибазон 0.5% 0.6 мл/год);

– помірна гіпервентиляція (рCO₂ 30-35 мм.рт.ст.);

– вентрикулярний чи люмбальний дренаж;

– манітол до 1 г/кг/добу чи 10% NaCl 2-3 болюси по 50 мл.

– глибока седація (фентаніл 0.005% 1.4 мл/год + сибазон 0.5% 1.5 мл/год);

– гіпервентиляція (рCO₂ 25-30 мм.рт.ст. під контролем сатурації крові).

– вазопресори до САТ≥120 мм.рт.ст.;

– барбітурова кома;

– хірургічна декомпресія.

3. Дезінтоксикаційна терапія. Основним методом є форсований діурез, що передбачає попереднє водне навантаження, швидке введення діуретиків та заміщення електролітних втрат.

– Інфузійна терапія проводиться в нульовому чи помірно від'ємному балансі, колоїдні розчини – рефортан, гекодез, реосорбілакт; і кристалоїдні розчини вводяться у співвідношенні 1:4, з урахуванням фізіологічної потреби + 1000-2000 мл.

NB! Р-н глюкози може вводиться тільки з 2-ої доби в вигляді ГІК при умові нормоглікемії у хворого.

– Діуретики (фуросемід 1-5 мг/кг, діакарб 20-40 мг/кг/добу)

– Корекція електролітного складу крові (в залежності від типу електролітних порушень використовуються NaCl 10%, KCl 3.75-7.5%, MgSO₄ 25%, CaCl 10%, як додаток до інфузійних середовищ, а також готові електролітні розчини – Лактосіль, Трисіль та ін.)

4. Антигіпоксична терапія (нейропротекція):

– Киснева терапія.

– Боротьба з гіпертермією (НПЗП, краніоцеребральна гіпотермія).

– Покращення мікроциркуляції та реологічних властивостей крові, відновлення кислотно-основного балансу(КОБ) (гепарин 500 ОД/кг/добу, фраксипарин 0,3 мл/добу, пентоксифілін 3-5 мг/кг/добу, актовегін 10-20 мл, контрикал 500-1000 МО/кг/добу).

– Седативна терапія проводиться згідно наказу МОЗ України № 245 від 26.05.2006., представлено вище. Також використання 20% натрію оксиду до 200 мг/кг/добу.

– Вітамінотерапія (вітаміни С, Е, групи В).

5. У випадку розвитку синдрому дислокації головного мозку: ендолюмбальне введення 40-60 мл ізотонічного розчину натрію хлориду, краніоцеребральна гіпотермія, інтубація, штучна вентиляція легень(ШВЛ).

6. Терапія інгібіторами протеолітичних ферментів: контрикал (трасилол, тсалол) – 1000-2000 ОД/кг/добова доза, розділити на 2-3 введення, внутрішньовенно струменево (повільно!) або крапельно на 5% розчині глюкози або фізіологічному розчині; або гордокс – 10000-20000 ОД/кг/добова доза, розділити на 2-3 введення, внутрішньовенно крапельно на 5% розчині глюкози або фізіологічному розчині. Рекомендується визначати індивідуальну чутливість за допомогою шкірної проби (введення 0,2 мл).

7. Загальний догляд: своєчасне годування (через рот, зонд); перестилання ліжка; дотримання асептики і антисептики; догляд за інтубаційною трубкою; налагодження ефективного зволоження вдихуваних газів; попередження пролежнів, проведення ванн, обтирань тіла.

Прогноз. Вчасно діагностований і купований ННГМ практично не позначається на якості життя пацієнта. Як правило, мова йде про декілька тижнів або місяців, необхідних для повного одужання і відновлення сил.

Профілактика. Не розроблена.

Висновки.

З погляду патоморфології набряк, набряк-набухання і набухання головного мозку – це окремі патологічні процеси, що перебігають самостійно, або одночасно, можуть доповнювати і переходити один в одного. Клінічно ці стани проявляються однаково, натомість потрібно дотримуватись різних принципів лікування. Набряк-набухання головного мозку за інфекційних хвороб патогенетично більше відноситься до цитотоксичної форми і потребує призначення препаратів які посилюють внутрішньоклітинний метаболізм.

Перспективи подальших досліджень.

Існує необхідність подальшого більш глибокого вивчення і обмірковування патогенетичних, патофізіологічних і терапевтичних аспектів даного стану.

References / Література

1. Vozianova ZHI. Infektsiyni i parazytarni khvoroby. Kyiv: Zdorov'ya. 2002;3:650-690. [in Ukrainian].
2. Kucheruk AM, Berezovs'kyu AM, Postolovs'kyu LYU, Mironov YEV, Terekhovs'ka OI, Shevchuk SM, et al. Nabryak-nabukhannya holovnoho mozku: ohlyad literatury. Visnyk Vinnyts'koho natsional'noho medychnoho universytetu. 2022;26(4):692-698. [in Ukrainian].
3. Ryabokon' OV, Ushenina NS, Furyk OO, Zadyraka DA. Meninheal'nyy syndrom v klinitsi infektsiynykh khvorob. Nabryak – nabukhannya holovnoho mozku (nevidkladna dopomoha): navch. posib. dlya stud. 6 kursu med. f-tiv. 2-he vyd., dop. ta pererob. Zaporizhzhya: ZDMU; 2021. 105 s. [in Ukrainian].
4. Koval' TI, Izyums'ka OM, Syzova LM, Bodnar VA, Poltorapavlov VA, Pryyenko NO, et al. Nevidkladni stany v klinitsi infektsiynykh khvorob. Navchal'nyy posibnyk dlya studentiv-zdobuvachiv vyshchoyi osvity stupenya mahistra, yaki navchayut'sya za spetsial'nisty 222 «Medytsyna» u zakladakh vyshchoyi osvity MOZ Ukrainy. Poltava: PDMU; 2021. 140 s. [in Ukrainian].
5. Adukauskienė D, Bivainytė A, Radavičiūtė E. Smegenų edema ir jos gydymas. Medicina (Kaunas, Lithuania). 2007;43(2):170-176.
6. Armstead WM, Vavilala MS. Improving Understanding and Outcomes of Traumatic Brain Injury Using Bidirectional Translational Research. Journal of neurotrauma. 2020;37(22):2372-2380. DOI: <https://doi.org/10.1089/neu.2018.6119>.
7. Iencean SM. Brain edema – a new classification. Medical hypotheses. 2003;61(1):106-109. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0306-877\(03\)00127-0](https://doi.org/10.1016/s0306-877(03)00127-0).
8. Zheng H, Chen C, Zhang J, Hu Z. Mechanism and Therapy of Brain Edema after Intracerebral Hemorrhage. Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland). 2016;42(3-4):155-169. DOI: <https://doi.org/10.1159/000445170>.
9. Nag S, Manias JL, Stewart DJ. Pathology and new players in the pathogenesis of brain edema. Acta neuropathologica. 2009;118(2):197-217. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0541-0>.
10. Klatzo I. Pathophysiological aspects of brain edema. Acta neuropathologica. 1987;72(3):236-239. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00691095>.
11. Basilio AV, Xu P, Takahashi Y, Yanaoka T, Sugaya H, Ateshian GA, et al. Simulating cerebral edema and delayed fatality after traumatic brain injury using triphasic swelling biomechanics. Traffic injury prevention. 2019;20(8):820-825. DOI: <https://doi.org/10.1080/15389588.2019.1663347>.
12. Leinonen V, Vanninen R, Rauramaa T. Raised intracranial pressure and brain edema. Handbook of clinical neurology. 2017;145:25-37. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802395-2.00004-3>.
13. Min KJ, Yoon SH, Kang JK. New understanding of the role of cerebrospinal fluid: offsetting of arterial and brain pulsation and self-dissipation of cerebrospinal fluid pulsatile flow energy. Medical hypotheses. 2011;76(6):884-886. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.02.043>.
14. Dash PK, Zhao J, Koberi N, Redell JB, Hylin MJ, Hood KN, et al. Activation of Alpha 7 Cholinergic Nicotinic Receptors Reduce Blood-Brain Barrier Permeability following Experimental Traumatic Brain Injury. The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience. 2016;36(9):2809-2818. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3197-15.2016>.
15. Dietrich J, Rao K, Pastorino S, Kesari S. Corticosteroids in brain cancer patients: benefits and pitfalls. Expert review of clinical pharmacology. 2011;4(2):233-242. DOI: <https://doi.org/10.1586/ecp.11.1>.
16. Doron O, Zadka Y, Barnea O, Rosenthal G. Interactions of brain, blood, and CSF: a novel mathematical model of cerebral edema. Fluids and barriers of the CNS. 2021;18(1):42. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12987-021-00274-z>.
17. Esquenazi Y, Lo VP, Lee K. Critical Care Management of Cerebral Edema in Brain Tumors. Journal of intensive care medicine. 2017;32(1):15-24. DOI: <https://doi.org/10.1177/0885066615619618>.
18. Fink ME. Osmotherapy for intracranial hypertension: mannitol versus hypertonic saline. Continuum (Minneapolis, Minn.). 2012;18(3):640-654. DOI: <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000415432.84147.1e>.
19. Han C, Yang F, Guo S, Zhang J. Hypertonic Saline Compared to Mannitol for the Management of Elevated Intracranial Pressure in Traumatic Brain Injury: A Meta-Analysis. Frontiers in surgery. 2022;8:765784. DOI: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.765784>.
20. Holubovs'ka OA, redactor. Infektsiyni khvoroby. 4 vyd. pereroblene ta dopovnene. Kyiv: VSV «Medytsyna»; 2022. 464 s. [in Ukrainian].
21. Nikitin YEV, Andreychyn MA, Servets'kyu KL, Kachor VO, Holovchenko AM, Usychenko YEM. Infektsiyni khvoroby. Ternopil': Ukrmedknyha; 2014. 364 s. [in Ukrainian].

22. Largeau B, Boels D, Victorri-Vigneau C, Cohen C, Salmon Gandonniere C, Ehrmann S. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Clinical Toxicology: A Systematic Review of Published Case Reports. *Frontiers in neurology*. 2020;10:1420. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01420>.
23. Robles LA, Cuevas-Solorzano A. Massive Brain Swelling and Death After Cranioplasty: A Systematic Review. *World neurosurgery*. 2018;111:99-108. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.12.061>.
24. Savchenko L, Mykytiuk M, Cinato M, Tronchere H, Kunduzova O, Kaidashev IP. IL-26 in the induced sputum is associated with the level of systemic inflammation, lung functions and body weight in COPD patients. *International Journal of COPD*. 2018;13:2569-2575.
25. Schizodimos T, Soulountsi V, Iasonidou C, Kapravelos N. An overview of management of intracranial hypertension in the intensive care unit. *Journal of anesthesia*. 2020;34(5):741-757. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00540-020-02795-7>.
26. Tripathi M, Ahuja CK, Mukherjee KK, Kumar N, Dhandapani S, Dutta P, et al. The Safety and Efficacy of Bevacizumab for Radiosurgery – Induced Steroid – Resistant Brain Edema; Not the Last Part in the Ship of Theseus. *Neurology India*. 2019;67(5):1292-1302. DOI: <https://doi.org/10.4103/0028-3886.271242>.
27. Turner REF, Gatterer H, Falla M, Lawley JS. High-altitude cerebral edema: its own entity or end-stage acute mountain sickness? *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md.: 1985). 2021;131(1):313-325. DOI: _

НАБРЯК-НАБУХАННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В КЛІНІЦІ ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ: ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ

Полторапавлов В. А., Боднар В. А., Ізюмська О. М., Лимаренко Н. П., Сизова Л. М., Марченко О. Г., Здор О. І.

Резюме. У клініці інфекційних хвороб набряк-набухання головного мозку виникає при багатьох бактеріальних і вірусних менінгітах, енцефалітах, менінгоенцефалітах – запальних процесах в мозку і мозкових оболонках, захворюваннях, які супроводжуються розвитком церебрального васкуліту і ураженням гематоенцефалічного бар'єру (важкі форми грипу, ГРВІ, менінгококової інфекції, геморагічних лихоманок, малярії), тому правильна, своєчасна діагностика і професійне лікування цього патологічного синдрому має вирішальне значення для успішної терапії багатьох інфекційних хвороб.

На сьогодні все ще дискутуються питання про класифікацію, етіологічні відмінності, характер «пускових механізмів», співвідношення патологічних процесів і захисних механізмів, що лежать в основі розвитку патогенезу набряку-набухання головного мозку і намагання клінічно диференціювати набряк від набухання безпосередньо у ліжка хворого. Також актуальним є питання про найбільш раціональні терапевтичні підходи на догоспітальному і госпітальному етапах.

З погляду патоморфології набряк, набряк-набухання і набухання головного мозку – клінічні синдроми, обумовлені набряком тканин головного мозку із збільшенням його в об'ємі та підвищенням черепно-мозкового тиску. Це окремі патологічні процеси, що перебігають самостійно, або одночасно, можуть доповнювати і переходити один в одного. Клінічно ці стани проявляються однаково, натомість потрібно дотримуватись різних принципів лікування. Набряк-набухання головного мозку за інфекційних хвороб патогенетично більше відноситься до цитотоксичної форми і потребує призначення препаратів які посилюють внутрішньоклітинний метаболізм.

Необхідно провести аналіз сучасних клінічних концепцій, діагностичних і лікувальних підходів, які представлені в літературі, щодо проблем раннього діагнозу набряку-набухання головного мозку, його клінічного визначення та лікування.

Ключові слова: інфекційні хвороби, набряк-набухання головного мозку, лікування.

EDEMA-SWELLING OF THE BRAIN IN THE CLINIC OF INFECTIOUS DISEASES: PATHOGENESIS, CLINIC, DIAGNOSIS, TREATMENT

Poltorapavlov V. A., Bodnar V. A., Iziumska O. M., Lymarenko N. P., Syzova L. M., Marchenko O. H., Zdor O. I.

Abstract. In the clinic of infectious diseases, edema-swelling of the brain occurs in many bacterial and viral meningitis, encephalitis, meningoencephalitis – inflammatory processes in the brain and meninges, diseases that are accompanied by the development of cerebral vasculitis and damage to the blood-brain barrier (severe forms of influenza, SARS, meningococcal infection, hemorrhagic fevers, malaria), therefore, correct, timely diagnosis and professional treatment of this pathological syndrome is crucial for the successful therapy of many infectious diseases.

Today, questions about classification, etiological differences, the nature of “trigger mechanisms”, the ratio of pathological processes and protective mechanisms that underlie the development of the pathogenesis of cerebral edema and swelling and attempts to clinically differentiate edema from swelling directly at the patient's bedside are still being discussed. The issue of the most rational therapeutic approaches at the pre-hospital and hospital stages is also relevant.

From the point of view of pathomorphology, edema, edema-swelling and swelling of the brain are clinical syndromes caused by swelling of brain tissues with an increase in its volume and an increase in intracranial pressure. These are separate pathological processes that occur independently or at the same time, can complement and merge into each other. Clinically, these conditions manifest themselves in the same way, but different principles of treatment must be followed. Edema-swelling of the brain due to infectious diseases pathogenetically refers more to the cytotoxic form and requires the appointment of drugs that increase intracellular metabolism.

It is necessary to conduct an analysis of modern clinical concepts, diagnostic and treatment approaches, which are presented in the literature, regarding the problems of early diagnosis of cerebral edema-swelling, its clinical definition and treatment.

Key words: infectious diseases, edema-swelling of the brain, treatment.

ORCID and contribution / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Poltorapavlov V. A.: [0009-0000-5049-1790](https://orcid.org/0009-0000-5049-1790) ^{ADF}

Bodnar V. A.: [0000-0002-1277-9344](#)^E
Iziomska O. M.: [0000-0002-9480-8988](#)^D
Lymarenko N. P.: [0000-0002-9858-8740](#)^B
Syzova L. M.: [0000-0002-8335-3295](#)^E
Marchenko O. H.: [0000-0003-2300-1287](#)^A
Zdor O. I.: [0009-0005-7992-8542](#)^B

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Poltorapavlov Volodymyr Anatoliyovych / Полторапавлов Володимир Анатолійович
Poltava State Medical University / Полтавський державний медичний університет
Ukraine, 36011, Poltava, 23 Shevchenko str. / Адреса: Україна, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23
Tel.: 0993234764 / Тел.: 0993234764
E-mail: poltorapavlov@gmail.com

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 17.11.2022 / Стаття надійшла 17.11.2022 року
Accepted 03.05.2023 / Стаття прийнята до друку 03.05.2023 року

DOI 10.29254/2077-4214-2023-2-169-100-108

UDC 378.147:61

Samoilenko S. O.

PROBLEM-ORIENTED LEARNING IN MEDICAL INSTITUTIONS OF HIGHER EDUCATION: A SYSTEMATIC REVIEW AND ANALYSIS OF THE GLOBAL EXPERIENCE OF EDUCATIONAL PROGRAMS

Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

samoilenko_pp@ukr.net

The second half of the 20th century was marked by the transition from reproductive forms of education to forms with the active participation of students in the process of acquiring knowledge in medical education, in particular, a problem-oriented approach in education and research education. The introduction of such forms of education is due to the limitation of the assessment of theoretical knowledge in the general structure of the graduate's knowledge, the inconsistency of the level of theoretical training with the level of formation of his professional competencies, the inconsistency of theoretical knowledge and practical skills for their application in medical activity.

The purpose of the study was to analyze the effectiveness of problem-oriented learning in the educational process of a medical institution of higher education and various educational programs based on methods of problem-oriented learning to determine the methodological difficulties of implementing specific methods of problem-oriented learning in a medical institution of higher education.

One of the postulates of problem-oriented learning in medical education is early clinical experience. Teachers must present the whole volume of didactic material – interactive patients, multimedia case histories, virtual laboratory work, video instructions for classes, patient databases, sets of exercises and tasks for independent work of students.

Ensuring that students independently process the material while studying the fundamental disciplines of the medical and biological profile should also provide close integration with the disciplines of practical and professional direction. All types of work (practical, laboratory, individual) should motivate students to study clinical disciplines, critical thinking, and experience using previously acquired knowledge to solve practically-oriented tasks.

Key words: *problem-oriented learning, medical institutions of higher education, classes in small groups, problem tasks, educational programs, research training, clinical cases.*

Connection of the publication with planned research works.

This study was carried out as part of the research work of the Poltava State Medical University "Higher education in the conditions of the development of distance learning: theoretical-methodological and scientific-methodological support during the Covid-19 pandemic and martial law" (state registration number – 0122U201335).

Introduction.

The rapid development of technologies and changing healthcare system models forces teachers of medical institutions of higher education to review the effectiveness of traditional teaching methods. A specific set of competencies that are key in educational programs now may not be in demand tomorrow [1]. The ideas of the lifelong learning paradigm were embodied in the works of the American psychologist-researcher John Dewey,