

КЛІНІЧНЕ ТА ЛАБОРАТОРНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ФУНКЦІЇ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ У ДІТЕЙ З ГОСТРИМИ НЕЙРОІНФЕКЦІЯМИ

Марков А.І., Крамарьов С.О.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Актуальність. При тяжких формах інфекційних захворювань окрім локального запалення можуть відбуватись вторинні ураження органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

Мета дослідження. Вивчити семіотику та епідеміологію гастроінтестинальних симптомів у дітей з гострими нейроінфекціями.

Матеріал та методи. Дослідження обсерваційне, ретроспективне, типу “випадок-контроль”. Був проведений аналіз історій хвороби дітей віком від 1 місяця до 18 років, які проходили стаціонарне лікування з приводу гострих нейроінфекцій (менінгіт, енцефаліт та енцефаломієлополінейропатія).

Результати та їх обговорення. Дослідження включало 117 дітей з гострими інфекційними ураженнями нервової системи. Клінічні симптоми ураження ШКТ спостерігались у 83 (70,9%) дітей. В симптоматичці переважали порушення моторики кишечника: закреп та діарея. Прояви ураження гепатобіліарної системи у вигляді підвищення трансаміназ (АЛТ, ЛФ, ГГТП) та/або змін при ультразвуковому дослідженні (збільшення розмірів, дифузні структурні зміни) спостерігались у 39,1% хворих. Серед лабораторних показників підвищені рівні АЛТ спостерігались у 8,3% пацієнтів, білірубін був підвищений тільки у однієї дитини, лужна фосфатаза була вище вікової норми у 11,8%, підвищення ГГТП вище вікової норми спостерігалось у 31,3% хворих. Рівень біомаркера I-FABP був підвищений у 86,4% хворих, L-FABP – підвищений у всіх (100%) пацієнтів. Клінічні прояви гастроінтестинальної дисфункції (наявність принаймні одного з гастроінтестинальних симптомів) мали зворотний зв'язок з віком дитини ($r_{pb}=-0,19$, $p=0,033$), корелювали з перебуванням у ВАІТ (ВШ $=+5,25$ ДІ: 1,62-16,97), проведенням штучної вентиляції (ВШ $=+4,5$ ДІ: 1,00-21,69), рівнем I-FABP ($r_{pb}=0,34$, $p=0,019$).

Висновки. Серед гастроінтестинальних симптомів при гострих нейроінфекціях у дітей найчастіше зустрічаються порушення моторики кишечника у вигляді констипації та діареї. Ураження гепатобіліарної системи переважно проявляються помірними змінами лабораторних показників. Біомаркери I-FABP та L-FABP являються високочутливими тестами для діагностики ураження ШКТ і гепато-біліарної системи.

Ключові слова: шлунково-кишковий тракт, гепатобіліарна система, нейроінфекції, діти.

Вступ. Гострі нейроінфекції у дітей звичайно мають тяжкий перебіг та характеризуються високим рівнем ускладнень і несприятливих наслідків. При тяжких формах інфекційних захворювань окрім локального запалення можуть відбуватись вторинні ураження інших органів та систем [1]. Одними з таких ускладнень є ураження органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Воно може бути пов'язано, як з ушкодженням епітелію, нейроендокринної регуляції кишечника, так і з порушенням кишкової мікробіоти [2].

Контроль функціонального стану та рання діагностика уражень ШКТ і печінки під час гострих захворювань до теперішнього часу залишається проблематичним, оскільки для шлунково-кишкового тракту досі відсутні загально визнані методи лабораторного контролю а стандартні тести ураження гепатоцитів (АЛТ, АСТ) мають відносно невисоку чутливість. На даний час до перспективних біомаркерів ураження органів ШКТ відносять кишкову та печінкову фракції сироваткових білків, що зв'язують жирні кислоти (I-FABP та L-FABP) [3–7].

Мета роботи: вивчити семіотику та епідеміологію гастроінтестинальних симптомів у дітей з гострими нейроінфекціями.

Матеріал та методи. Дослідження обсерваційне, ретроспективне, типу “випадок-контроль”. Був проведений аналіз історій хвороби дітей віком від 1 місяця до 18 років з гострими нейроінфекціями (менінгіт, енцефаліт, енцефаломієлополінейропатія), які проходили стаціонарне лікування у Клініці дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця впродовж 2013-2016 років. Дослідження охоплювало період від моменту госпіталізації до 30 дня стаціонарного лікування, або до виписки хворого. Критерієм виключення з дослідження були дані про наявність преморбідної патології з боку органів шлунково-кишкового тракту, госпіталізація понад 5 днів після початку захворювання.

Ураження органів ШКТ оцінювали та класифікували згідно рекомендацій Європейської асоціації з інтенсивної медицини (European Society of Intensive Care Medicine, ESICM, 2012): ризик розвитку дисфункції/недостатності ШКТ (ступінь I), дисфункція ШКТ (ступінь II), недостатність ШКТ (ступінь III) та недостатність ШКТ з вторинним ураженням інших органів (ступінь IV) [8]. Закреп діагностували при відсутності самостійного випорожнення протягом 72 годин [9]. Діа-

рею визначали у пацієнтів при появі рідкого стулу та/або збільшення частоти випорожнень > 3 епізодів на день [10]. В гострому періоді захворювання вивчалися біохімічні показники сироватки крові (С-реактивний білок (СРБ), лактатдегідрогеназа (ЛДГ), лактат, тригліцериди, холестерин), сироваткові біомаркери I-FABP та L-FABP, мікроскопічне дослідження випорожнень. Дослідження L-FABP та I-FABP в сироватці крові проводили методом імуноферментного аналізу (аналізатор Sunrise Tecan, реагенти Human, ELISA, Hycult biotech). Тяжкість загального стану оцінювали за 5-бальною шкалою Pediatric Overall Performance Categories (POPC) [11]. Для вивчення взаємозв'язку симптомів ШКТ розраховували відношення шансів (ВШ), 95% довірчий інтервал (95% ДІ). Кореляційний аналіз (точково-бісеріальний коефіцієнт кореляції, r_{pb}) застосовували для виявлення зв'язку між якісними та кількісними показниками. Статистично достовірними вважали результати з похибкою $p < 0,05$.

Результати. Обстежена 117 дітей з гострими інфекційними ураженнями нервової системи. Медіана віку становила 9 р. 8 міс. (від 1 місяця до 18 років). Хлопчиків було 69 (59,0%), дівчат 48 (41,0%). У всіх пацієнтів індекс маси тіла знаходився в межах норми (5–85 перцентиль). У 61 (52,1%) хворого був встановлений діагноз бактеріального менінгіту, у 38 (32,5%) – асептичного менінгіту, у 11 (9,4%) – вірусного енцефаліту, у 7 (6,0%) – енцефаломієлополінейропатії. Серед пацієнтів з бактеріальним менінгітом у 32 (52,5%) діагностовано менінгококову етіологію, у 3 (4,9%) збудником був пневмокок, у 1 (1,6%) – ешерихія коли, у 25 (41,0%) – збудник захворювання не був встановлений. В тому числі у 25 пацієнтів з менінгоковим менінгітом захворювання поєднувалось з менінгококкемією. Серед хворих на асептичний менінгіт етіологія була встановлена у 3 дітей (у 2 – HSV-1, у 1 – ентеровірус). Серед етіологічних чинників енцефаліту у 4 хворих виявлений HSV-1, у 1 – EBV. У 5 пацієнтів з енцефаломієлополінейропатією етіологічний чинник не був встановлений, у 1 пацієнта захворювання асоціювалось з HSV-1 інфекцією, у 1 – з ентеровірусною інфекцією. У 28 (23,9%) захворювання ускладнювалось набряком головного мозку, у 14 (12,0%) – інфекційно-токсичним (септичний) шоком, у 7 (6,0%) спостерігався міокардит, синдром абдомінальної компресії (2/2,2%), пієлонефрит (1/0,9%). Серед всіх дітей 44 (40,1%) потребували лікування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ), у 24 (23,1%) випадках проводилася ШВЛ. Середня тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії становила 5,9 діб (від 1 до 14 діб).

Клінічні симптоми ураження ШКТ спостерігались у 83 (70,9%) дітей. В симптоматиці переважали порушення моторики (закреп, діарея) (табл. 1). За оцінкою згідно рекомендацій ESICM (2012) у більшості хворих (72/86,7%) спостерігався I ступінь гострого ураження ШКТ, у 6 (7,2%) – II ступінь, у 3 (3,6%) – III, та у 2 (2,4%) – IV.

У 95 (81,2%) пацієнтів під час стаціонарного лікування проводилось звичайне ентеральне харчування, у

20 (17,1%) – застосовувалось зондове ентеральне харчування, у 2 – часткове парентеральне. В переважній більшості випадків встановлення назо-гастрального/дуоденального зонду було обумовлено неврологічними симптомами (судомний синдром, кома). У 2 хворих через значний шлунковий стаз було запроваджено також часткове парентеральне харчування.

Затримка випорожнення була найбільш частим гастроінтестинальним симптомом у досліджуваних хворих. У понад 70% пацієнтів закреп починався протягом перших 72 годин перебування в стаціонарі (80,7±90,0 годин). Тривалість епізодів становила від 3 до 8 діб (90,5±34,2 годин). Для корекції закрепу проводились корекції призначень медикаментів, які могли бути провокуючим засобом, призначалися спеціальні дієтичні суміші, препарати лактулози та прокінетики (еритроміцин, метоклопрамід).

Прояви діареї розвивались у дітей в період від 1 до 19 днів (161,5±111,7 години). Тривалість епізодів діареї практично у всіх випадках не перевищувала 1 доби і лише у 3 пацієнтів продовжувалась до 3 діб (33,0±19,3 години). Консистенція випорожнень у випадках діареї була рідка або кашоподібна, у 7 пацієнтів спостерігались домішки у вигляді слизу. Враховуючи коротку тривалість епізодів діареї, лікувальна тактика обмежувалась корекцією водно-електролітного балансу та призначенням діосмектиту.

Частота діареї та закрепу у дітей з різними нозологічними формами була приблизно однаковою і різниця була статистично недостовірною ($p > 0,05$).

Біохімічні показники у дітей в гострому періоді нейроінфекцій представлені у таблиці 2.

Підвищені рівні АЛТ (>0,7 ммоль/л/год) спостерігались у 8,3% пацієнтів. Серед хворих з енцефалітами та енцефаломієлополінейропатіями – у 12,5%, з бактеріальними менінгітами – у 9,7%. Білірубін був підвищений (>20 мкмоль/л) тільки у однієї дитини одномісячного віку з кон'югаційною жовтяницею, яка спостерігалась з народження. Лужна фосфатаза була вище вікової норми у 11,8% пацієнтів в гострому періоді захворювання. Підвищений рівень ЛФ відмічався у 14,3% хворих з бактеріальними менінгітами та 20% дітей з енцефалітами та енцефаломієлополінейропатіями. Серед пацієнтів з асептичним менінгітом в усіх випадках рівень ЛФ був у межах вікової норми. Суттєвої різниці між окремими нозологічними групами не виявлено ($p > 0,05$). Підвищення ГГТП вище вікової норми спостерігалось у 31,3% хворих. Підвищені рівні ГГТП реєструвались тільки серед хворих з бактеріальним менінгітом, збіль-

Таблиця 1.

Частота клінічних гастроінтестинальних симптомів

Симптом	Частота
Закреп	57 (48,7%)
Діарея	39 (33,3%)
Блювання	7 (6,0%)
Здуття живота	7 (6,0%)
Шлунковий стаз	6 (5,1%)
Парез кишечника	3 (2,6%)

Лабораторні показники в гострому періоді захворювання (M±SD)

Показник	Бактеріальний менінгіт	Асептичний (серозний) менінгіт	Вірусний енцефаліт, Енцефаломієло-полінейропатія
АЛТ, ммоль/л/год	0,46±0,17	0,41±0,09	0,62±0,15
Білірубін (загальний), мкмоль/л	17,87±27,34	12,68±2,38	14,80±3,92
ЛФ, ОД/л	296,55±204,11	329,40±71,09	314,00±123,04
ГГТП, ОД/л	23,93±8,26	17,19±6,31	15,20±6,61
Холестерин, мг/дл	151,28±24,41	155,48±24,14	156,00±9,90
Тригліцериди, мг/дл	137,36±72,77	127,57±43,19	212,00±259,83
Лактат, ммоль/л	2,88±1,87	2,37±1,26	2,55±0,89
ЛДГ, ОД/л	241,96±285,76	281,70±190,77	274,31±159,66
I-FABP, нг/мл	6,74±5,72	7,27±4,66	5,21±3,82
L-FABP, нг/мл	170,27±329,96	119,79±94,79	128,00±47,79

шення даного показника спостерігалось у 46,7% пацієнтів з бактеріальним менінгітом. Рівень холестерину у всіх випадках не виходив за межі верхньої норми (<200 мг/дл). Показник тригліцеридів в нормі у дітей повинен не перевищувати 150 мг/дл. Серед обстежених пацієнтів підвищений рівень зареєстровано у 38,5% пацієнтів, в тому числі у 39,3% хворих з бактеріальними менінгітами, 42,9% – з серозними менінгітами та у 25,0% дітей з енцефалітами. Підвищення рівня лактату (>2,3 ммоль/л) в гострому періоді хвороби було виявлено у 54,8% хворих. В групі дітей з бактеріальним менінгітом високий рівень лактату був зареєстрований у 54,5%, з асептичним менінгітом – 40,0%, енцефалітом та енцефаломієлополінейропатією – 50,0%. Різниця між нозологічними групами за показником лактату була недостовірною. Показник ЛДГ був підвищений понад вікову норму у 19,4% пацієнтів, в тому числі у 16,3% пацієнтів з бактеріальними менінгітами, у 25,0% хворих на асептичний менінгіт та 28,6% дітей з енцефалітами. Різниця за цим показником між нозологічними групами хворих була недостовірною.

У здорових осіб рівень I-FABP в сироватці крові звичайно не перевищує 2 пг/мл, а L-FABP – 20 нг/мл [7,12,13]. В гострому періоді нейроінфекції рівень I-FABP був підвищений у 86,4% хворих, в тому числі у 84,2% дітей з бактеріальними менінгітами, 92,9% – з асептичними менінгітами, 85,7% – з енцефалітами та енцефаломієлополінейропатіями. Рівень L-FABP у всіх (100%) пацієнтів був підвищений. При інвазивній менингококовій інфекції середній рівень I-FABP в сироватці крові становив 6,6 пг/мл, L-FABP – 273,8 пг/мл, у хворих з пневмококовим менінгітом – 15,8 пг/мл та 272,4 пг/мл, відповідно; при нейроінфекціях, пов'язаних з HSV інфекцією – 8,9 пг/мл та 195,5 пг/мл.

Ми проаналізували взаємозв'язки гастроінтестинальних симптомів з клінічними факторами та лабораторними показниками. Серед клінічних факторів вивчались такі як тривалість стаціонарного лікування, лікування у ВАІТ, тривалість лікування у ВАІТ, проведення штучної вентиляції.

Клінічні прояви гастроінтестинальної дисфункції (наявність принаймні одного з гастроінтестинальних симптомів) мали зворотний зв'язок з віком дитини (rpb=-0,19, p=0,033), корелювали з перебуванням у

ВАІТ (ВШ=+5,25 ДІ: 1,62-16,97), проведенням штучної вентиляції (ВШ=+4,5 ДІ: 1,00-21,69), рівнем I-FABP (rpb=0,34, p=0,019).

Прояви діареї асоціювались з віком дитини (rpb=-0,24, p=0,0002), тривалістю перебування у відділенні інтенсивної терапії (rpb=+0,42, p=0,046) та клінічною оцінкою тяжкості стану за шкалою POPC (rpb=+0,19, p=0,037). За результатами нашого дослідження затримка самостійного випорожнення також достовірно корелювала з тривалістю перебування у ВАІТ (rpb=+0,48, p=0,026), а також мала зв'язок з проведенням зондового харчування (ВШ=+4,16 ДІ: 1,42-12,00).

Прояви ураження гепатобіліарної системи у вигляді підвищення трансаміназ (АЛТ, ЛФ, ГГТП) та/або змін при ультразвуковому дослідженні (збільшення розмірів, дифузні структурні зміни) спостерігались у 39,1% хворих. Важких уражень з печінковою недостатністю серед наших пацієнтів не відмічалось. Гепатобіліарні симптоми корелювали з рівнем L-FABP (rpb=+0,31, p=0,034). Підвищення печінкового біомаркера L-FABP також корелювало з наявністю клінічних симптомів набряку головного мозку (rpb=+0,27, p=0,022) та септичним шоком (rpb=+0,27, p=0,024).

Обговорення. Серед усіх гастроінтестинальних симптомів, порушення моторики кишечника відносяться до найбільш частих функціональних розладів, які виникають у хворих з тяжким перебігом захворювань різної природи. За даними Lopez [9] закріп серед 150 дітей, які проходили лікування у відділенні інтенсивної терапії становив 46,7%. Більшість пацієнтів склали діти після кардіохірургічних втручань, хворі з серцевою недостатністю та респіраторною патологією. Дослідження у дорослих також свідчать про високу частоту закріпу у пацієнтів. У дослідженні Guetta серед 43 хворих, які проходили лікування у відділенні інтенсивної терапії частота закріпу складала 72% [14]. Gasouin повідомляє про частоту закріпу на рівні 58% серед дорослих пацієнтів багатопрофільного відділення інтенсивної терапії [15]. За результатами нашого дослідження частота констипації становила 48,4%, що дещо менше, ніж дані досліджень серед дорослих пацієнтів, проте дуже подібні до дослідження Lopez у дітей [9]. Здебільшого в опублікованих дослідженнях повідомляється, що затримка випорожнення спостерігається вже з пер-

ших днів періоду спостереження. Механізм пригнічення моторики кишечника остаточно не з'ясований, проте вважається, що певну роль відіграє дистрес, пов'язаний з тяжкістю загального стану та інтенсивним лікуванням [16]. Ми також спостерігали відсутність самостійної дефекації переважно в гострому періоді хвороби, і у 72,7% пацієнтів цей симптом реєструвався протягом перших 72 годин перебування в стаціонарі.

Діарея серед наших пацієнтів була другим за частотою порушенням функції ШКТ. За даними опублікованих досліджень, діарея серед пацієнтів з тяжким перебігом гострих захворювань зустрічається у 11-78% випадків [17–21]. Проте у доступній періодичній літературі практично відсутні дослідження щодо гастроінтестинальних ускладнень при тяжких формах хвороб у дітей. Більшість опублікованих робіт присвячена антибіотик-асоційованим діареям серед дорослих пацієнтів. Однак, результати останніх досліджень свідчать, що переважна більшість епізодів діареї, які виникають у тяжко хворих, мають неінфекційну природу. Так, за даними Tirlapur (2016) та Thibault (2013) етіологічна роль *Clostridium difficile* у випадках діареї серед пацієнтів відділень інтенсивного лікування не перевищує 1,0% [17,21]. Натомість провідним механізмом порушення моторики кишечника у тяжко хворих пацієнтів вважаються розлади місцевої нейро-гуморальної регуляції [22,23]. Прояви діареї, за даними дослідження, частіше з'являються наприкінці першого тижня лікування (медіана 6 днів) та тривають, як правило, не більше 4 днів [17]. Це збігається з нашими результатами, за якими медіана появи діареї становила п'ятий день і тривалість всіх епізодів не перевищувала 3 доби. Крім того, є повідомлення, що діарея корелює з подовженням тривалості лікування у відділенні інтенсивної терапії [17]. Ми також виявили, що розвиток діареї мав позитивну кореляцію з тривалістю перебування у ВАІТ та був пов'язаний з тяжкістю перебігу захворювання (показання до лікування у ВАІТ, тяжкість за шкалою POPC) і неврологічною дисфункцією (набряк головного мозку).

Ураження печінки при інфекційних захворюваннях можуть бути результатом впливу мікробного фактора, токсичної дії, імуноопосередкованого ураження, лікувальних засобів тощо. При септичних захворюваннях, зокрема, функціональні порушення печінки починають розвиватись вже на ранніх стадіях захворювання [24]. За результатами дослідження PROWESS частота печінкової дисфункції становила при сепсисі 34,1% [25]. Системні вірусні інфекції, зокрема герпетичної групи, також часто асоціюються з ураженнями печінки [26]. Здебільшого ці ураження представляють собою зміни біохімічних показників, проте можливі тяжкі випадки з розвитком печінкової недостатності [27–29]. За опублікованими даними, у пацієнтів з вітряною вісною зростання АЛТ виявлялось у 50,9% та підвищення білірубіну у 20% [27], підвищення АЛТ спостерігалось у 14% хворих з HSV інфекцією, при ЕБВ інфекції помірне зростання АЛТ та ЛДГ відмічається у 90% випадків, підвищення ЛФ – у 60% та білірубіну – у 45% [30]. Серед наших пацієнтів прояви гепатобіліарної дисфункції та-

кож відмічались досить часто і спостерігались більше, ніж у третини хворих. Симптоми включали підвищення лабораторних показників (L-FABP, трансамінази) та зміни з боку гепатобіліарної системи, які виявлялись при ультразвуковому дослідженні. Випадків печінкової недостатності серед наших пацієнтів не відмічалось.

Висновки. 1. Ураження органів шлунково-кишкового тракту часто ускладнюють перебіг гострих нейроінфекцій у дітей. 2. Серед гастроінтестинальних симптомів при гострих нейроінфекціях у дітей найчастіше зустрічається констипація та діарея. 3. Ураження гепатобіліарної системи при гострих нейроінфекціях у дітей переважно проявляються помірними змінами лабораторних показників. 4. Біомаркери I-FABP та L-FABP являються високочутливими тестами для ураження ШКТ і гепато-біліарної системи.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не має конфлікту інтересів, який може сприятися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ramirez M. Multiple organ dysfunction syndrome. // *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care.* – 2013. – №43(10) – P. 273–277.
2. Hill L.T. Gut dysfunction in the critically ill – mechanisms and clinical implications // *Southern African Journal of Critical Care.* – 2013. – №29(2). – P. 11–15.
3. Uzun O. et al. Can Intestinal Fatty Acid Binding Protein (I-FABP) Be A Marker in the Diagnosis of Abdominal Pathology? // *Turkish J. Emerg. Med. Elsevier.* – 2014. – № 14(3). – P. 99–103.
4. Piton G. Acute intestinal failure in critically ill patients: is plasma citrulline the right marker? / Piton G., Manzoni C., Cypriani B., Carbonnel F. C.G. // *Intensive care Med.* – 2011. – №37(6). – P. 911–917.
5. Schomaker S. Assessment of emerging biomarkers of liver injury in human subjects / Schomaker S, Warner R, Bock J, Johnson K, Potter D, Van Winkle J, et al. // *Toxicol. Sci.* – 2013. – №132(2). – P. 276–283.
6. Antoine D.J. Mechanistic biomarkers provide early and sensitive detection of acetaminophen-induced acute liver injury at first presentation to hospital / Antoine DJ, Dear JW, Lewis PS, Platt V, Coyle J, Masson M, et al. // *Hepatology.* – 2013. – №58(2). – P. 777–787.
7. Pelsers M.M.A.L. Liver Fatty Acid-binding Protein as a Sensitive Serum Marker of Acute Hepatocellular Damage in Liver Transplant Recipients / Pelsers MMAL, Morovat A, Alexander GJM, Hermens WT, Trull AK, Glatz JFC // *Clin. Chem.* – 2002. – № 48. – P. 11.
8. Reintam Blaser A. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems / Reintam Blaser A, Malbrain MLNG, Starkopf J, Fruhwald S, Jakob SM, De Waele J, et al. // *Intensive Care Med.* – 2012. – №38(3). – P. 384–394.
9. Lopez J. Constipation in the Critically Ill Child: Frequency and Related Factors / Lopez J, Botron M, Garcia A, Gonzalez R, Solana MJ, Urbano J, et al. // *J. Pediatr.* – 2015. – №167(4). – P. 857–861.
10. Guarino A. ESPGHAN/ESPID Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014 / Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2014. – 393(1). – P. 132–152.
11. Pollack M.M. Relationship between the functional status scale and the pediatric overall performance category and pediatric cerebral performance category scales / Pollack MM, Holubkov R, Funai T, Clark A, Moler F, Shanley T, et al. // *JAMA Pediatr. NIH Public Access* – 2014. – №168(7). – P. 671–676.
12. Funaoka H. Intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) as a new biomarker for intestinal diseases / Kanda T, Fujii H. // *Rinsho Byori.* – 2010. – №58(2). – P. 162–168.
13. Kozak E. Evaluation of serum L-FABP levels in patients with acute pancreatitis / Kozak E, Akbal E, Kuyuk S, Adam G. // *Turkish J. Trauma Emerg. Surg.* – 2015. – 21, № 1. P. 39–43.

14. Guerra T.L. de S. Incidence of constipation in an intensive care unit / Guerra T.L. de S., Mendonza S.S., Marshall N.G. // *Rev. Bras. Ter. intensiva. Associação de Medicina Intensiva Brasileira* – 2013. – Vol. 25(2). – P. 87–92.
15. Gacouin A. Constipation in long-term ventilated patients: Associated factors and impact on intensive care unit outcomes / Gacouin A., Camus C., Gros A., Isslame S., Marque S., Lavouü S, et al. // *Crit. Care Med.* – 2010. – №38(10). – P. 1933–1938.
16. Mostafa S.M. Constipation and its implications in the critically ill patient / Gacouin A., Camus C., Gros A., Isslame S., Marque S., Lavouü S, et al. // *Br. J. Anaesth. Oxford University Press.* – 2003. – № 91 – № 6. – P. 815–819.
17. Thibault R. Diarrhoea in the ICU: respective contribution of feeding and antibiotics / Thibault R., Graf S., Clerc A., Delieuvain N., Heidegger CP, Pichard C. // *Crit. Care.* – 2013. – 17, №4. – P. R153.
18. Jack L. Diarrhoea risk factors in enterally tube fed critically ill patients: a retrospective audit / Jack L., Coyer F., Courtney M., Venkatesh B. // *Intensive Crit Care Nurs* – 2010. – №26(6). – P. 327–334.
19. Pérez-Navero J.L. Nutrición artificial en las unidades de cuidados intensivos pediátricos / Pérez-Navero J.L., Dorao Martinez-Romillo P., Lypéz-Herce Cid J., Ibarra de la Rosa I., Pujol Jover M., Hermana Tezanos M T., et al. // *An. Pediatria. Elsevier.* – 2005. – №62(2). – P. 105–112.
20. Reintam Blaser A. Diarrhoea in the critically ill / Reintam Blaser A., Deane A.M., Fruhwald S. // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2015. – 21, (2). – P. 142–153.
21. Tirilapur N. Diarrhoea in the critically ill is common, associated with poor outcome, and rarely due to *Clostridium difficile* / Tirilapur N., Puthuchery ZA, Cooper JA, Sanders J, Coen PG, Moonesinghe SR, et al. // *Sci. Rep. Nature Publishing Group.* – 2016. – № April. P. 24691.
22. Fruhwald S. Intestinal motility disturbances in intensive care patients pathogenesis and clinical impact / Fruhwald S., Holzer P., Metzler H. // *Intensive Care Med.* 2007. Vol. 33, № 1. P. 36–44.
23. Ukleja A. Altered GI motility in critically ill patients: current understanding of pathophysiology, clinical impact, and diagnostic approach. // *Nutr. Clin. Pract.* 2010. Vol. 25, № 1. P. 16–25.
24. Nessler N. Clinical review: The liver in sepsis / Nessler N., Launey Y, Aninat C, Morel F, Mallüdan Y, Seguin P. // *Crit. Care.* – 2012. – №16(5). – P. 235.
25. Vincent J.-L. Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial / Vincent J.-L., Angus DC, Artigas A, Kalil A, Basson BR, Jamal HH, et al. // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31 – № 3. P. 834–840.
26. Fingeroth J.D. Herpesvirus infection of the liver. // *Infect. Dis. Clin. North Am. Elsevier.* – 2000. –14(3). – P. 689–719.
27. Hassan Abro A. Hepatic dysfunction is frequent in varicella infection / Hassan Abro A., Abdou A. M., Ustadi A., Syeda Hussaini H., Younis N., Alhaj Saleh A, et al. // *Rawal Med. J.* – 2008. – 33.
28. Azarkar Z. Case report: A case of severe hepatitis due to varicella zoster. *Iran. J. Virol. // Iran. J. Virol.* – 2009. – 3(2). – P. 34–36.
29. Chaudhary D. Acute Liver Failure from Herpes Simplex Virus in an Immunocompetent Patient Due to Direct Inoculation of the Peritoneum / Chaudhary D., Ahmed S., Liu N., Marsano-Obando L // *ACG case reports J. American College of Gastroenterology.* – 2017. – (4). – P. e23.
30. Gallegos-Orozco J.F. Hepatitis viruses: Not always what it seems to be / Gallegos-Orozco J.F., Rakela-Brodner J. // *Rev. Med. Chil. Sociedad Médica de Santiago* – 2010. – №138 (10). – P. 1302–1311.
7. Pelsers M.M.A.L. et al. Liver Fatty Acid-binding Protein as a Sensitive Serum Marker of Acute Hepatocellular Damage in Liver Transplant Recipients. *Clin. Chem.* 2002;48(11). PMID: 12406996.
8. Reintam Blaser A. et al. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. *Intensive Care Med.* 2012;38(3):384–94. doi:10.1007/s00134-011-2459-y.
9. Lopez J. et al. Constipation in the Critically Ill Child: Frequency and Related Factors. *J. Pediatr.* 2015;167(4):857–61. doi:10.1016/j.jpeds.2015.06.046.
10. Guarino A. et al. ESPGHAN/ESPID Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2014;39(1):132–52. doi:10.1097/MPG.0000000000000375.
11. Pollack M.M. et al. Relationship between the functional status scale and the pediatric overall performance category and pediatric cerebral performance category scales. *JAMA Pediatr. NIH Public Access.* 2014;168(7):671–76. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.5316.
12. Funaoka H., Kanda T., Fujii H. Intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) as a new biomarker for intestinal diseases. *Rinsho Byori.* 2010;58(2):162–8. PMID: 20229815.
13. Kozak E. et al. Evaluation of serum L-FABP levels in patients with acute pancreatitis. *Turkish J. Trauma Emerg. Surg.* 2015;21(1):39–43. doi:10.5505/tjtes.2015.49879.
14. Guerra T.L. de S., Mendonza S.S., Marshall N.G. Incidence of constipation in an intensive care unit. *Rev. Bras. Ter. intensiva. Associação de Medicina Intensiva Brasileira*, 2013;25(2):87–92. doi:10.5935/0103-507X.20130018.
15. Gacouin A. et al. Constipation in long-term ventilated patients: Associated factors and impact on intensive care unit outcomes. *Crit. Care Med.* 2010;38(10):1933–8. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181eb9236.
16. Mostafa S.M. et al. Constipation and its implications in the critically ill patient. *Br. J. Anaesth. Oxford University Press.* 2003;91(6):815–9. Doi:10.1093/bja/aeg275.
17. Thibault R. et al. Diarrhoea in the ICU: respective contribution of feeding and antibiotics. *Crit. Care.* 2013;17(4):153. Doi:10.1186/cc12832.
18. Jack L. et al. Diarrhoea risk factors in enterally tube fed critically ill patients: a retrospective audit. *Intensive Crit Care Nurs.* 2010;26(6):327–34. Doi: 10.1016/j.iccn.2010.08.001.
19. Pérez-Navero J.L. et al. Nutrición artificial en las unidades de cuidados intensivos pediátricos. *An. Pediatria. Elsevier.* 2005;62(2):105–12. Doi:10.1157/13071305.
20. Reintam Blaser A., Deane A.M., Fruhwald S. Diarrhoea in the critically ill. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2015;21(2):142–53. Doi:10.1097/MCC.0000000000000188.
21. Tirilapur N. et al. Diarrhoea in the critically ill is common, associated with poor outcome, and rarely due to *Clostridium difficile*. *Sci. Rep. Nature Publishing Group.* 2016;6: 24691. doi:10.1038/srep24691.
22. Fruhwald S., Holzer P., Metzler H. Intestinal motility disturbances in intensive care patients pathogenesis and clinical impact. *Intensive Care Med.* 2007;33(1):36–44. Doi:10.1007/s00134-006-0452-7.
23. Ukleja A. Altered GI motility in critically ill patients: current understanding of pathophysiology, clinical impact, and diagnostic approach. *Nutr. Clin. Pract.* 2010;25(1):16–25. doi: 10.1177/0884533609357568.
24. Nessler N. et al. Clinical review: The liver in sepsis. *Crit. Care.* 2012;16(5): 235. doi: 10.1186/cc11381.
25. Vincent J.-L. et al. Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial. *Crit. Care Med.* 2003;31(3):834–40. doi: 10.1097/01.CCM.0000051515.56179.E1.
26. Fingeroth J.D. Herpesvirus infection of the liver. *Infect. Dis. Clin. North Am. Elsevier.* 2000;14(3):689–719. Doi: 10.1016/S0891-5520(05)70127-6.
27. Hassan Abro A. et al. Hepatic dysfunction is frequent in varicella infection. *Rawal Med. J.* 2008;33. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/242123563>.
28. Azarkar Z. Case report: A case of severe hepatitis due to varicella zoster. *Iran. J. Virol.* 2009;3(2):34–6. doi: 10.21859/iv.3.2.34.
29. Chaudhary D. et al. Acute Liver Failure from Herpes Simplex Virus in an Immunocompetent Patient Due to Direct Inoculation of the Peritoneum. *ACG case reports J. American College of Gastroenterology.* 2017;4: e23. doi: 10.14309/crj.2017.23.
30. Gallegos-Orozco J.F., Rakela-Brodner J. Hepatitis viruses: Not always what it seems to be. *Rev. Med. Chil. Sociedad Médica de Santiago.* 2010;138(10):1302–11. doi: 10.4067/S0034-98872010001100016.

ЛІТЕРАТУРА

- Ramirez M. Multiple organ dysfunction syndrome. *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care.* 2013;43(10):273–7. doi:10.1016/j.cpped.2013.10.003.
- Hill L.T. Gut dysfunction in the critically ill – mechanisms and clinical implications. *Southern African Journal of Critical Care.* 2013;29(2):11–5. Available from: <http://www.sajcc.org.za/index.php/SAJCC/article/view/148/168>.
- Uzun O. et al. Can intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) be a marker in the diagnosis of abdominal pathology? *Turkish J. Emerg. Med.* Elsevier. 2014;14(3):99–103. doi: 10.5505/1304.7361.2014.15679.
- Piton G., Manzoni C., Cypriani B., Carbomel F. C.G. Acute intestinal failure in critically ill patients: is plasma citrulline the right marker? *Intensive Care Med.* 2011;37(6):911–7. doi:10.1007/s00134-011-2172-x.
- Schomaker S. et al. Assessment of emerging biomarkers of liver injury in human subjects. *Toxicol. Sci.* 2013;132(2):276–83. doi:10.1093/toxsci/kfi009.
- Antoine D.J. et al. Mechanistic biomarkers provide early and sensitive detection of acetaminophen-induced acute liver injury at first presentation to hospital. *Hepatology.* 2013;58(2):777–87. doi:10.1002/hep.26294.

КЛИНИЧЕСКОЕ И ЛАБОРАТОРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДОЧНО- КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ НЕЙРОИНФЕКЦИЯМИ

Марков А.И., Крамарев С.А.

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

При тяжелых формах инфекционных заболеваний кроме локального воспаления могут происходить вторичные поражения поражения органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Цель исследования. Изучить семиотику и эпидемиологии гастроинтестинальных симптомов у детей с острыми нейроинфекциями.

Материал и методы. Исследование обсервационное, ретроспективное, типа "случай-контроль". Был проведен анализ историй болезни детей от 1 месяца до 18 лет, проходивших стационарное лечение по поводу острых нейроинфекций (менингит, энцефалит и энцефаломиелополинейропатия).

Результаты и их обсуждение. Исследование включало 117 детей с острыми инфекционными поражениями нервной системы. Клинические симптомы поражения ЖКТ наблюдались в 83 (70,9%) детей. В симптоматике преобладали нарушения моторики кишечника: запор и диарея. Проявления поражения пищеварительной системы в виде повышения трансаминаз (АЛТ, ЩФ, ГГТП) и / или изменений при ультразвуковом исследовании (увеличение размеров, диффузные структурные изменения) наблюдались в 39,1% больных. Среди лабораторных показателей повышенные уровни АЛТ наблюдались у 8,3% пациентов, билирубин был повышен только у одного ребенка, ЩФ была выше возрастной нормы в 11,8%, повышение ГГТП выше возрастной нормы наблюдалось в 31,3% больных. Уровень биомаркеров I-FABP был повышен в 86,4% больных, L-FABP – повышенный во всех (100%) пациентов. Клинические проявления гастроинтестинальной дисфункции (наличие по крайней мере одного из гастроинтестинальных симптомов) имели обратную связь с возрастом ребенка ($rpb = -0,19$, $p = 0,033$), коррелировали с пребыванием в ОАИТ (ОШ = + 5,25 ДИ: 1,62 -16,97), проведением искусственной вентиляции (ОШ = + 4,5 ДИ: 1,00-21,69), уровнем I-FABP ($rpb = 0,34$, $p = 0,019$).

Выводы. Среди гастроинтестинальных симптомов при острых нейроинфекциях у детей чаще встречаются нарушения моторики кишечника в виде запор и диареи. Поражение пищеварительной системы преимущественно проявляются умеренными изменениями лабораторных показателей. Биомаркеры I-FABP и L-FABP являются высокочувствительными тестами для диагностики поражения ЖКТ и гепатобилиарной системы.

Ключевые слова: желудочно-кишечный тракт, гепатобилиарная система, нейроинфекция, дети.

CLINICAL AND LABORATORY ASSESSMENT OF GASTROINTESTINAL FUNCTION IN CHILDREN WITH ACUTE NEUROINFECTION

A.I. Markov, S.O. Kramarev

O. Bogomolets National Medical University,
Kyiv, Ukraine

Background. In cases of severe forms of infectious diseases, in addition to local inflammation, secondary lesions of the organs of the gastrointestinal tract may occur.

We aimed to study the semiotics and epidemiology of gastrointestinal symptoms in children with acute neuroinfection.

Material and methods. The study is observational, retrospective, type "case-control". We analyzed cases of inpatient treatment of children aged 1 month to 18 years old with acute neuroinfections (meningitis, encephalitis and encephalomyelopolyneuropathy).

Results and discussion. The study included 117 children with acute central nervous system infectious. Clinical symptoms of GI tract infection were observed in 83 (70.9%) children. Among revealed symptoms disorders of intestinal motility like constipation and diarrhea were prevalent. Manifestations of hepatobiliary system dysfunction included increased transaminase level (ALT, LF, GGTP) and/or ultrasound changes (enlargement, diffuse structural changes) and were observed in 39.1% of patients. Among the laboratory parameters, elevated ALT level was observed in 8.3% of patients, bilirubin was elevated in only one child, alkaline phosphatase was above the age norm of 11.8%, an increased GGTP above the age norm was observed in 31.3% of patients. The I-FABP biomarker level was elevated in 86.4% of patients, and L-FABP was elevated in all (100%) patients. Clinical manifestations of gastrointestinal dysfunction (the presence of at least one of the gastrointestinal symptoms) had an inverse relationship with the child's age ($rpb = -0.19$, $p = 0.033$), correlated with staying in ICU (OR = + 5.25 CI: 1.62 -16.97), artificial ventilation (OR = + 4.5 DI: 1.00-21.69) and level of I-FABP ($rpb = 0.34$, $p = 0.019$).

Conclusions. Among gastrointestinal symptoms in children with acute neuroinfections, disorders of intestinal motility like constipation and diarrhea are most common. Hepatobiliary system dysfunction is mainly manifested by moderate changes in laboratory parameters. Biomarkers I-FABP and L-FABP are highly sensitive tests for the damage of the gastrointestinal tract and hepatobiliary system.

Key words: gastro-intestinal tract, hepatobiliary system, neuroinfection, children.