



## Гастроінтестинальні симптоми при гострих нейроінфекціях у дітей

For cite: Zdorov'e Rebenka. 2018;13(1):123-128. doi: 10.22141/2224-0551.13.1.2018.127075

**Резюме. Актуальність.** При тяжких формах інфекційних захворювань окрім локального запалення можуть відбуватися вторинні ураження органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ). **Мета дослідження.** Вивчити семіотику та епідеміологію гастроінтестинальних симптомів у дітей з гострими нейроінфекціями. **Матеріали 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.** Дослідження включало 117 дітей з гострими інфекційними ураженнями нервової системи. Клінічні симптоми ураження ШКТ спостерігались у 83 (70,9 %) дітей. У симптоматиці переважали порушення моторики кишечника (запор і діарея). Прояви ураження гепатобілярної системи у вигляді підвищення трансаміназ (аланінамінотрансферази (АЛТ), лужної фосфатази (ЛФ), гамма-глутаміл-транспептидази (ГГТП)) та/або змін при ультразвуковому дослідженні (збільшення розмірів, дифузні структурні зміни) спостерігались у 39,1 % хворих. Серед лабораторних показників підвищені рівні АЛТ у 8,3 % пацієнтів, білірубін підвищений тільки в одній дитині, ЛФ вище вікової норми у 11,8 %, підвищення ГГТП від вікової норми — у 31,3 % хворих. Рівень біомаркера I-FABP був підвищений у 86,4 % хворих, L-FABP — у всіх (100 %) пацієнтів. Клінічні прояви гастроінтестинальної дисфункції (наявність принаймні одного з гастроінтестинальних симптомів) мали обернений зв'язок з віком дитини (точково-бісеріальний коефіцієнт кореляції ( $r_{pb}$ ) =  $-0,19$ ;  $p = 0,033$ ), корелювали з перебуванням у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії (відношення шансів (ВШ) =  $+5,25$ ; 95% довірчий інтервал (ДІ)  $1,62-16,97$ ), проведенням штучної вентиляції (ВШ =  $+4,5$ ; 95% 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 запору та діареї. Ураження гепатобілярної системи переважно проявляються помірними змінами лабораторних показників. Біомаркери I-FABP та L-FABP є високочутливими тестами для діагностики ураження ШКТ і гепатобілярної системи. **Ключові слова:** шлунково-кишковий тракт; гепатобілярна система; нейроінфекції; діти

### Вступ

Гострі нейроінфекції у дітей зазвичай мають тяжкий перебіг та характеризуються високим рівнем ускладнень і несприятливих наслідків. При тяжких формах інфекційних захворювань окрім локального запалення можуть відбуватися вторинні ураження інших органів і 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 на сьогодні залишаються проблематичними, оскільки для шлунково-кишкового тракту досі відсутні загально визнані методи лабораторного контролю, а стандартні тести ураження гепатоцитів

(аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатаміно-трансфераза) 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 і L-FABP) [3–7].

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

## Матеріали та методи

Дослідження обсерваційне ретроспективне, типу «випадок — контроль». Був проведений аналіз історії 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-го 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 з рекомендаціями 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 із вторинним ураженням інших органів (ступінь IV) [8]. Запор діагностували при відсутності самостійного випорожнення протягом 72 годин [9]. Діарею визначали у пацієнтів при появі рідких випорожнень та/або збільшенні частоти випорожнень > 3 епізодів на день [10]. У гострому періоді захворювання вивчалися біохімічні показники сироватки крові (С-реактивний білок (СРБ), лактатдегідрогеназа (ЛДГ), лактат, тригліцериди, холестерин), сироваткові біомаркери I-FABP і L-FABP, мікроскопічне дослідження випорожнень. Дослідження L-FABP і I-FABP у сироватці крові проводили методом імуноферментного аналізу (аналізатор Sunrise Tecan, реагенти Human, ELISA, Nycult biotech). Тяжкість загального стану оцінювали за 5-бальною шкалою Pediatric Overall Performance Categories (ПОРС) [11]. Для вивчення взаємозв'язку симптомів ШКТ розраховували відношення шансів (ВШ), 95% довірчий інтервал (ДІ). Кореляційний аналіз (точково-бісеріальний коефіцієнт кореляції,  $r_{pb}$ ) застосовували для виявлення зв'язку між якісними та кількісними показниками. Статистично вірогідними вважали результати з похибкою  $p < 0,05$ .

## Результати

Обстежено 117 дітей з гострими інфекційними ураженнями нервової системи. Медіана віку становила 9 років 8 міс. (від 1 місяця до 18 років). Хлоп-

чиків було 69 (59 %), дівчаток — 48 (41 %). У всіх пацієнтів індекс маси тіла знаходився в межах норми (5–85-й перцентиль). У 61 (52,1 %) хворого був встановлений діагноз бактеріального менінгіту, у 38 (32,5 %) — асептичного менінгіту, в 11 (9,4 %) — вірусного енцефаліту, у 7 (6 %) — енцефаломієлополінейропатії. Серед пацієнтів із 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 %) збудник захворювання не був встановлений. У тому числі у 25 пацієнтів із менінгококовим менінгітом захворювання поєднувалось з менінгококцемією. Серед хворих на асептичний менінгіт етіологія була встановлена у 3 дітей (у 2 — вірус простого герпесу 1-го типу (HSV-1), в 1 — ентеровірус). Серед етіологічних чинників енцефаліту у 4 хворих HSV-1, в 1 — вірус Епштейна — Барр (EBV). У 5 пацієнтів з енцефаломієлополінейропатією етіологічний чинник не був встановлений, в 1 пацієнта захворювання асоціювалось з HSV-1-інфекцією, в 1 — з ентеровірусною інфекцією. У 28 (23,9 %) захворювання ускладнювалось набряком головного мозку, у 14 (12 %) — інфекційно-токсичним (септичний) шоком, у 7 (6 %) спостерігався міокардит, синдром абдомінальної компресії (2/2,2 %), пієлонефрит (1/0,9 %). Серед усіх дітей 44 (40,1 %) потребували лікування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ), у 24 (23,1 %) випадках проводилася штучна вентиляція легенів. Середня тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії становила 5,9 доби (від 1 до 14 діб).

Клінічні симптоми ураження ШКТ спостерігались у 83 (70,9 %) дітей. У симптоматиці переважали порушення моторики (запор, діарея) (табл. 1). За оцінкою згідно з рекомендаціями 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. У переважній більшості випадків встановлення назогастрального/дуоденального зонда було обумовлено неврологічними симптомами (судомний синдром, кома). У 2 хворих через значний шлунковий стаз було запроваджено також часткове парентеральне харчування.

**Таблиця 1. Частота клінічних гастроінтестинальних симптомів**

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

Затримка випорожнення була найбільш частим гастроінтестинальним симптомом у досліджуваних хворих. У понад 70 % пацієнтів запор починався протягом перших 72 годин перебування в стаціонарі ( $80,7 \pm 90,0$  години). Тривалість епізодів становила від 3 до 8 діб ( $90,5 \pm 34,2$  години). Для корекції запору проводились корекції призначень медикаментів, що 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 ( $161,5 \pm 111,7$  години). Тривалість епізодів діареї практично в усіх випадках не перевищувала 1 доби і лише у 3 пацієнтів продовжувалась до 3 діб ( $33,0 \pm 19,3$  години). Консистенція випорожнень у випадках діареї була рідкою або кашоподібною, 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 запору у дітей з різними нозологічними формами була приблизно однаковою, і різниця була статистично невірогідною ( $p > 0,05$ ).

Біохімічні показники у дітей в гострому періоді нейроінфекцій наведено у табл. 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 в однієї дитини одномісячного віку з кон'югаційною жовтяницею, що спостерігалась з народження. Лужна фосфатаза була вище від вікової норми у 11,8 % пацієнтів у гострому періоді захворювання. Підвищений рівень ЛФ відмічався у 14,3 % хворих з бактеріальними менінгітами та у 20 % дітей — з енцефалітами й енцефаломієлополінейропатіями. Серед пацієнтів з асептичним менінгітом у всіх випадках рівень ЛФ був у межах вікової норми. Суттєвої різниці між окремими нозологічними групами не виявлено ( $p > 0,05$ ). Підвищення ГГТП вище від ві-

кової норми спостерігалось у 31,3 % хворих. Підвищені рівні ГГТП реєструвались тільки серед хворих з бактеріальним менінгітом, збільшення даного показника спостерігалось у 46,7 % пацієнтів з бактеріальним менінгітом. Рівень холестерину в усіх випадках не виходив за межі верхньої норми ( $< 200$  мг/дл). Показник тригліцеридів у нормі у дітей повинен не перевищувати 150 мг/дл. Серед обстежених пацієнтів підвищений рівень зареєстровано у 38,5 % пацієнтів, у тому числі у 39,3 % хворих з бактеріальними менінгітами, у 42,9 % — з серозними менінгітами та у 25 % дітей з енцефалітами. Підвищення рівня лактату ( $> 2,3$  ммоль/л) у гострому періоді хвороби було виявлено у 54,8 % хворих. У групі дітей з бактеріальним менінгітом високий рівень лактату був зареєстрований у 54,5 %, з асептичним менінгітом — у 40 %, енцефалітом та енцефаломієлополінейропатією — у 50 %. Різниця між нозологічними групами за показником лактату була невірогідною. Показник лактатдегідрогенази був підвищений понад вікову норму у 19,4 % пацієнтів, у тому числі у 16,3 % пацієнтів — з бактеріальними менінгітами, у 25 % хворих на асептичний менінгіт та 28,6 % дітей з енцефалітами. Різниця за цим показником між нозологічними групами хворих була невірогідною.

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

Ми проаналізували взаємозв'язки гастроінтестинальних симптомів з клінічними факторами та лабораторними показниками. Серед клінічних фак-

**Таблиця 2. Лабораторні показники в гострому періоді захворювання ( $M \pm SD$ )**

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

торів вивчалися: тривалість стаціонарного лікування, лікування у ВАІТ, тривалість лікування у ВАІТ, проведення штучної вентиляції.

Клінічні прояви гастроінтестинальної дисфункції (наявність принаймні одного з гастроінтестинальних симптомів) мали обернений зв'язок з віком дитини ( $r_{pb} = -0,19$ ;  $p = 0,033$ ), корелювали з перебуванням у ВАІТ (ВШ = +5,25; 95% ДІ 1,62–16,97), проведенням штучної вентиляції (ВШ = +4,5; 95% ДІ 1,00–21,69), рівнем I-FABP ( $r_{pb} = 0,34$ ;  $p = 0,019$ ).

Прояви діареї асоціювались з віком дитини ( $r_{pb} = -0,24$ ;  $p = 0,0002$ ), тривалістю перебування у відділенні інтенсивної терапії ( $r_{pb} = +0,42$ ;  $p = 0,046$ ) та клінічною оцінкою тяжкості стану за шкалою РОРС ( $r_{pb} = +0,19$ ;  $p = 0,037$ ). За результатами нашого дослідження, затримка самостійного випорожнення також вірогідно корелювала з тривалістю перебування у ВАІТ ( $r_{pb} = +0,48$ ;  $p = 0,026$ ), а також мала зв'язок з проведенням зондового харчування (ВШ = +4,16; 95% 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. Тяжких уражень з печінковою недостатністю серед наших пацієнтів не відмічалось. Гепатобіліарні симптоми корелювали з рівнем L-FABP ( $r_{pb} = +0,31$ ;  $p = 0,034$ ). Підвищення печінкового біомаркери L-FABP також корелювало з наявністю клінічних симптомів набряку головного мозку ( $r_{pb} = +0,27$ ;  $p = 0,022$ ) та септичним шоком ( $r_{pb} = +0,27$ ;  $p = 0,024$ ).

## Обговорення

Серед усіх гастроінтестинальних симптомів порушення моторики кишечника відносяться до найбільш частих функціональних розладів, що виникають у хворих з тяжким перебігом захворювань різної природи. За даними Lopez [9], запор серед 150 дітей, які проходили лікування у відділенні інтенсивної терапії, спостерігався у 46,7 %. Більшість пацієнтів становили діти після кардіохірургічних втручань, хворі з серцевою недостатністю та респіраторною патологією. Дослідження у дорослих також свідчать про високу частоту запору у пацієнтів. У дослідженні Guerra серед 43 хворих, які проходили лікування у відділенні інтенсивної терапії, частота запору становила 72 % [14]. Gascoin повідомляє про частоту запору на рівні 58 % серед дорослих пацієнтів багатопрофільного відділення інтенсивної терапії [15]. За результатами нашого дослідження частота запору 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 перших днів періоду спостереження. Механізм пригнічення моторики кишечника остаточно не з'ясований, однак вважається, що певну роль відіграє дистрес, пов'язаний з тяжкістю загально-

го стану та інтенсивним лікуванням [16]. Ми також спостерігали відсутність самостійної дефекації переважно в гострому періоді хвороби, 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 антибіотикасоційованим діареям серед дорослих пацієнтів. Однак результати останніх досліджень свідчать, що переважна більшість епізодів діареї, що виникають у тяжкохворих, мають неінфекційну природу. Так, за даними Tirilarur (2016) і Thibault (2013), етіологічна роль *Clostridium difficile* у випадках діареї серед пацієнтів відділень інтенсивного лікування не перевищує 1 % [17, 21]. Натомість провідним механізмом порушення моторики кишечника у тяжкохворих пацієнтів вважаються розлади місцевої нейрогуморальної 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 діб [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 РОРС) і неврологічною дисфункцією (набряк головного мозку).

Ураження печінки при інфекційних захворюваннях можуть бути результатом впливу мікробного фактора, токсичної дії, імуніопосередкованого 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 являють собою зміни біохімічних показників, проте можливі тяжкі випадки з розвитком печінкової недостатності [27–29]. За опублікованими даними, у пацієнтів з вітряною віспою зростання АЛТ виявлялось у 50,9 %, підвищення білірубину — у 20 % [27], підвищення АЛТ спостерігалось у 14 % хворих з HSV-інфекцією, при EBV-інфекції помірне зростання АЛТ та ЛДГ — у 90 % випадків, підвищення ЛФ — у 60 % і білірубину — у 45 % [30]. Серед наших пацієнтів прояви гепатобіліарної дисфункції також відмічались досить часто і спостерігались

більше ніж у третини хворих. Симптоми включали підвищення лабораторних показників (L-FABP, трансамінази) та зміни з боку гепатобіліарної системи, що 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 зустрічаються запор і діарея.
3. Ураження гепатобіліарної системи при гострих нейроінфекціях у дітей переважно проявляється помірними змінами лабораторних показників.
4. Біомаркери I-FABP і L-FABP є високочутливими тестами для ураження ШКТ і гепатобіліарної системи.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## References

1. Ramirez M. Multiple organ dysfunction syndrome. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2013 Nov-Dec;43(10):273-7. doi: 10.1016/j.cppeds.2013.10.003.
2. Hill LT. Gut dysfunction in the critically ill – mechanisms and clinical implications. *S Afr J Crit Care* 2013;29(1):11-15. doi: 10.7196/SAJCC.148.
3. Uzun O, Turkmen S, Eryigit U, et al. Can intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) be a marker in the diagnosis of abdominal pathology? *Turk J Emerg Med*. 2016 Feb 26;14(3):99-103. doi: 10.5505/1304.7361.2014.15679.
4. Piton G, Manzoni C, Cypriani B, Carbonnel F, Capellier G. Acute intestinal failure in critically ill patients: is plasma citrulline the right marker? *Intensive Care Med*. 2011 Jun;37(6):911-7. doi: 10.1007/s00134-011-2172-x.
5. Schomaker S, Warner R, Bock J, et al. Assessment of emerging biomarkers of liver injury in human subjects. *Toxicol Sci*. 2013 Apr;132(2):276-83. doi: 10.1093/toxsci/kft009.
6. Antoine DJ, Dear JW, Lewis PS, et al. Mechanistic biomarkers provide early and sensitive detection of acetaminophen-induced acute liver injury at first presentation to hospital. *Hepatology*. 2013 Aug;58(2):777-87. doi: 10.1002/hep.26294.
7. Pelsers MM, Morovat A, Alexander GJ, Hermens WT, Trull AK, Glatz JF. Liver Fatty Acid-binding Protein as a Sensitive Serum Marker of Acute Hepatocellular Damage in Liver Transplant Recipients. *Clin Chem*. 2002 Nov;48(11):2055-7. PMID: 12406996.
8. Reintam Blaser A, Malbrain ML, Starkopf J, 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 Mar;38(3):384-94. doi: 10.1007/s00134-011-2459-y.
9. Lopez J, Botrán M, García A, et al. Constipation in the Critically Ill Child: Frequency and Related Factors. *J Pediatr*. 2015 Oct;167(4):857-861.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.06.046.
10. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. ESPGHAN/ESPID Evidence-based Guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Jul;59(1):132-52. doi: 10.1097/MPG.0000000000000375.
11. Pollack MM, Holubkov R, Funai T, et al. Relationship between the functional status scale and the pediatric overall performance category and pediatric cerebral performance category scales. *JAMA Pediatr*. 2014 Jul;168(7):671-6. 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 Feb;58(2):162-8. PMID: 20229815.
13. Koçak E, Akbal E, Köklü S, Adam G, et al. Evaluation of serum L-FABP levels in patients with acute pancreatitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2015 Jan;21(1):39-43. doi: 10.5505/tjies.2015.49879.
14. Guerra TL de S, Mendonça SS, Marshall NG. Incidence of constipation in an intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013 Apr-Jun;25(2):82-92. doi: 10.5935/0103-507X.20130018.
15. Gacouin A, Camus C, Gros A, et al. Constipation in long-term ventilated patients: Associated factors and impact on intensive care unit outcomes. *Crit Care Med*. 2010 Oct;38(10):1933-8. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181eb9236.
16. Mostafa SM, Bhandari S, Ritchie G, Gratton N, Wenstone R. Constipation and its implications in the critically ill patient. *Br J Anaesth*. 2003 Dec;91(6):815-9. doi:10.1093/bja/aeg275.
17. Thibault R, Graf S, Clerc A, Delieuvin N, Heidegger CP, Pichard C. Diarrhoea in the ICU: respective contribution of feeding and antibiotics. *Crit Care*. 2013 Jul 24;17(4):R153. doi: 10.1186/cc12832.
18. Jack L, Coyer F, Courtney M, Venkatesh B. Diarrhoea risk factors in enterally tube fed critically ill patients: a retrospective audit. *Intensive Crit Care Nurs*. 2010 Dec;26(6):327-34. doi: 10.1016/j.iccn.2010.08.001.
19. Pérez-Navero JL, Dorao Martínez-Romillo P, López-Herce Cid J, et al. Artificial nutrition in pediatric intensive care units. *An Pediatr (Barc)*. 2005 Feb;62(2):105-12. PMID: 15701304.
20. Reintam Blaser A, Deane AM, Fruhwald S. Diarrhoea in the critically ill. *Curr Opin Crit Care*. 2015 Apr;21(2):142-53. doi: 10.1097/MCC.0000000000000188.
21. Tirlapur N, Puthuchery ZA, Cooper JA, et al. Diarrhoea in the critically ill is common, associated with poor outcome, and rarely due to *Clostridium difficile*. *Sci Rep*. 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 Jan;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 Feb;25(1):16-25. doi: 10.1177/0885433609357568.
24. Nesseler N, Launey Y, Aninat C, Morel F, Mallat Y, Seguin P. Clinical review: The liver in sepsis. *Crit Care*. 2012 Oct 30;16(5):235. doi: 10.1186/cc11381.
25. Vincent JL, Angus DC, Artigas A, et al. Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial. *Crit Care Med*. 2003 Mar;31(3):834-40. doi: 10.1097/01.CCM.0000051515.56179.E1.
26. Fingerroth JD. Herpesvirus infection of the liver. *Infect Dis Clin North Am*. 2000 Sep;14(3):689-719. doi: 10.1016/S0891-5520(05)70127-6.
27. Hassan Abro A, Abdou AMS, Ustadi AM, Hamed DA. Hepatic dysfunction is frequent in varicella infection. *Rawal Medical Journal*. 2008;33(2).
28. Azarkar Z. Case report: A case of severe hepatitis due to varicella zoster. *Iranian Journal of Virology* 2009;3(2):34-36. doi: 10.21859/iv.3.2.34.
29. Chaudhary D, Ahmed S, Liu N, Marsano-Obando L. Acute Liver Failure from Herpes Simplex Virus in an Immunocompetent Patient Due to Direct Inoculation of the Peritoneum. *ACG Case Rep J*. 2017 Feb 15;4:e23. doi: 10.14309/crj.2017.23.
30. Gallegos-Orozco JF, Rakela-Brodner J. Hepatitis viruses: Not always what it seems to be. *Rev Med Chil*. 2010 Oct;138(10):1302-11. doi: /S0034-98872010001100016.

Отримано 19.01.2018 ■

Марков А.И., Крамарев С.А.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

### Гастроинтестинальные симптомы при острых нейроинфекциях у детей

**Резюме. Актуальность.** При тяжелых формах инфекционных заболеваний кроме локального воспаления могут происходить вторичные поражения органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). **Цель исследования.** Изучить семиотику и эпидемиологию гастроинтестинальных симптомов у детей с острыми нейроинфекциями. **Материалы 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.** Исследование включало 117 детей с острыми инфекционными поражениями нервной системы. Клинические симптомы поражения ЖКТ наблюдались у 83 (70,9 %) детей. В симптоматике преобладали нарушения моторики кишечника (запор и диарея). Проявления поражения пищеварительной системы в виде повышения трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП)) и/или изменений при ультразвуковом исследовании (увеличение размеров, диффузные структурные изменения) наблюдались у 39,1 % больных. Среди лабораторных показателей повышенные уровни АЛТ у 8,3 % пациентов, билирубин

повышен только у одного ребенка, ЩФ выше возрастной нормы у 11,8 %, повышение ГГТП выше возрастной нормы — у 31,3% больных. Уровень биомаркеров I-FABP был повышен у 86,4 % больных, L-FABP — у всех (100 %) пациентов. Клинические проявления гастроинтестинальной дисфункции (наличие по крайней мере одного из гастроинтестинальных симптомов) имели обратную связь с возрастом ребенка (точково-бисериальный коэффициент корреляции (rpb) =  $-0,19$ ;  $p = 0,033$ ), коррелировали с пребыванием в отделении анестезиологии и интенсивной терапии (отношение шансов (ОШ) =  $+ 5,25$ ; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,62–16,97), проведением искусственной вентиляции (ОШ =  $+ 4,5$ ; 95% 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 запора и диареи. Поражения 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; нейроинфекции; дети

A.I. Markov, S.O. Kramarov

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

### Gastrointestinal symptoms in children with acute neuroinfections

**Abstract. Background.** In cases of severe forms of infectious diseases, in addition to local inflammation, secondary lesions of the gastrointestinal organs may occur. We aimed to study the semiotics and epidemiology of gastrointestinal symptoms in children with acute neuroinfection. **Materials and methods.** This observational, retrospective, case-control study. We analyzed cases of in-patient treatment of children aged 1 month to 18 years with acute neuroinfections (meningitis, encephalitis and encephalomyelopolyneuropathy). **Results.** The study included 117 patients with acute central nervous system infections. Clinical symptoms of gastrointestinal infection were observed in 83 (70.9 %) children. Among revealed symptoms, disorders of intestinal motility, such as constipation and diarrhea, were prevalent. Manifestations of hepatobiliary system dysfunction included increased transaminase level (alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase, gamma-glutamyltransferase (GGTF)) 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 in 11.8 %, an increased GGTF above the age norm was observed in 31.3 % of patients. The level of intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) was elevated in 86.4 %, and L-type fatty acid binding protein (L-FABP) — in all (100 %) children. 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 intensive care unit (odds ratio (OR) =  $+5.25$ ; 95% confidence interval (CI) 1.62–16.97), artificial ventilation (OR =  $+4.5$ ; 95% CI 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, such as constipation and diarrhea, are the most common ones. Hepatobiliary system dysfunction is mainly manifested by moderate changes in laboratory parameters. I-FABP and L-FABP biomarkers are highly sensitive tests for the diagnosis of damage to the gastrointestinal tract and hepatobiliary system.

**Keywords:** gastrointestinal tract; hepatobiliary system; neuroinfection; children