

АНОТАЦІЯ

Марков А.І. Ураження шлунково-кишкового тракту у дітей з інфекційними захворюваннями нервової системи. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2020.

Зміст анотації

Дисертація присвячена проблемі розвитку ускладнень з боку органів шлунково-кишкового тракту у дітей з гострими інфекційними ураженнями нервової системи. Розвиток даних ускладнень призводить до зростання тяжкості перебігу основного захворювання, що без своєчасної корекції може спричинити розвиток поліорганної дисфункції, що в результаті продовжує терміни стаціонарного лікування та збільшує ризик несприятливих наслідків.

Метою даної роботи є покращення якості діагностики дітей з гострими інфекційними ураженнями нервової системи шляхом удосконалення діагностики шлунково-кишкових ускладнень.

Завдання дослідження:

1. вивчити розповсюдженість шлунково-кишкових ускладнень у дітей з гострими нейроінфекціями;
2. вивчити симптоматику шлунково-кишкових ускладнень у дітей з гострими нейроінфекціями;
3. дослідити рівень D-димеру у дітей з гострими нейроінфекціями.
4. дослідити показники I-FABP та L-FABP у дітей з нейроінфекціями в гострому періоді захворювання.
5. провести аналіз діагностичних та прогностичних можливостей показників D-димеру, I-FABP та L-FABP у дітей з гострими нейроінфекціями.

В цілому у дослідження взяли участь 117 дітей з гострими інфекційними захворюваннями центральної нервової системи, серед яких у 61 (52,1%) хворого був встановлений діагноз бактеріального менінгіту, у 38 (32,5%) – вірусного менінгіту, у 11 (9,4%) – вірусного енцефаліту, у 7 (6,0%) – енцефаломієлополінейропатії. Медіана віку становила 4 років 5 місяці (від 2 місяців до 17 років 11 місяців). У віковій структурі дітей першого року життя (від 1 до 12 місяців) було 16 (26,2%), від 13 місяців до 2 років – 4 (6,6%), від 2 до 5 років 21 (34,4%), від 6 до 11 років – 10 (16,4%) та старших 12 років – 10 (16,4%). Хлопчиків було 35 (57,4%), дівчат – 26 (42,6%).

Дизайн даного дослідження був схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця.

Застосовувалися наступні методи дослідження: клінічні (показники об'єктивного обстеження, анамнестичні дані. Тяжкість загального стану оцінювали за 5-бальною шкалою Оцінки загального стану дитини (Pediatric Overall Performance Categories (POPC)) та оціночною Шкалою функціонального статусу (Functional Status Scale (FSS)); лабораторні (загальноклінічний, біохімічний, бактеріологічний, імуноферментний аналізи, полімеразна ланцюгова реакція. Порушення коагуляційного гемостазу у дітей з гострими нейроінфекціями визначалися за допомогою показника D-димеру. Вивчення гастроінтестинальної дисфункції проводилося за допомогою специфічних біомаркерів L-FABP та I-FABP), інструментальні (ультразвукова доплерографія, ехокардіографія, МРТ, КТ), математико-статистичні.

В роботі вперше показано, що ураження органів шлунково-кишкового тракту ускладнюють перебіг гострих нейроінфекцій у дітей в 70,9% випадках. Серед шлунково-кишкових симптомів найчастіше відмічаються діарея та констипація, які спостерігаються у 33,3% та 48,7% хворих з гострими нейроінфекціями, відповідно. Серед інших гастроінтестинальних симптомів у дітей з гострими нейроінфекціями також відмічались наступні симптоми:

гепатобіліарна дисфункція – 39,1%, блювання – у 6,0%, здуття живота - 6,0%, шлунковий стаз - 5,1%, парез кишечника- 2,6%.

Затримка випорожнення була найбільш частим гастроінтестинальним симптомом у досліджуваних хворих. У 72,7% пацієнтів закреп 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).

Прояви діареї розвивались у дітей в період від 1 до 19 днів ($161,5 \pm 111,7$ години). Тривалість епізодів діареї практично у всіх випадках не перевищувала 1 доби і лише у 3 пацієнтів продовжувалась до 3 діб ($33,0 \pm 19,3$ години). Частота функціональних порушень не залежала від нозологічної форми захворювання та етіології інфекційного процесу. Встановлено, що одним із факторів пригнічення моторики кишечника є стресова симпатикотонія, а в розвитку діареї у дітей з гострими нейроінфекціями важливу роль відіграє цитотоксичне ураження стінки кишечника.

Ураження гепатобіліарної системи при гострих нейроінфекціях у дітей спостерігались у 39,1% хворих. Значною мірою дані ускладнення проявляються субклінічним підвищенням трансаміназ (АЛТ, ЛФ, ГГТП) та структурними змінами печінки при ультразвуковому дослідженні (збільшення розмірів, дифузні структурні зміни).

Вперше для вивчення порушень з боку органів шлунково-кишкового тракту були застосовані специфічні лабораторні біомаркери L-FABP та I-FABP, які визначались методом імуноферментного аналізу. При першому дослідженні під час госпіталізації показники I-FABP та L-FABP дорівнювали $7,00 \pm 5,75$ нг/мл (від 0,1 нг/мл до 25,54 нг/мл) та $165,78 \pm 283,19$ нг/мл (від 27,32 нг/мл до 2071,10 нг/мл), відповідно. При повторному дослідженні через 6-8 днів показник I-FABP становив $7,96 \pm 6,67$ нг/мл (від 0,1 нг/мл до 28,35 нг/мл), L-FABP - $166,17 \pm 62,04$ нг/мл (від 37,16 нг/мл до 251,02 нг/мл).

Результати нашого дослідження свідчать про наявність прямого зв'язку між рівнями даних показників та локальною симптоматикою з боку кишечника та гепатобіліарної системи, відповідно. За допомогою

математичного аналізу вперше було показано, що значення I-FABP вище порогового рівня 9 нг/мл асоціюється з достовірно більшою частотою клінічних симптомів ураження органів шлунково-кишкового тракту. Також в роботі продемонстровано, що рівень I-FABP корелює з тяжкістю нейроінфекції. Показник даного біомаркери вище 11 нг/мл асоціюється з достовірно більшою частотою тяжких форм захворювання. Для біомаркери L-FABP встановлено, що він корелює з іншими лабораторними показниками гепатобілярної дисфункції. Значення даного показника вище 80 нг/мл асоціюється з достовірно більшою частотою клінічних симптомів ураження органів гепатобілярної системи у дітей з гострими нейроінфекціями.

За допомогою математичного аналізу також було встановлено, що рівень I-FABP та L-FABP має прямий зв'язок з тяжкістю захворювання та розвитком ускладнень, таких як набряк головного мозку та шок.

За результатами роботи пропонується використовувати біомаркери I-FABP та L-FABP у дітей з гострими нейроінфекціями для об'єктивної оцінки ступеню ушкодження органів шлунково-кишкового тракту. Враховуючи високу чутливість даних показників, їх визначення дозволяє виявляти ураження навіть ще до появи клінічних симптомів та проводити своєчасну терапію для попередження подальшого розвитку патологічного процесу. Для оцінки ефективності терапії рекомендується проводити визначення I-FABP та L-FABP в динаміці. Як додатковий прогностичний критерій показники I-FABP та L-FABP можуть використовуватись для оцінки ризику несприятливого перебігу захворювання та розвитку ускладнень. Результати роботи дозволяють рекомендувати ці маркери для включення в комплекс обстежень хворих з нейроінфекціями.

Дослідження D-димеру у дітей з гострими нейроінфекціями показало, що у більшості пацієнтів гострий період захворювання супроводжується активацією коагуляційного гемостазу. Рівень даного показника при госпіталізації коливався в межах 0,31–12,20 мкг/мл (медіана – 1,57 мкг/мл). Залежно від нозологічної форми захворювання значення D-димеру

розподілились наступним чином (медіана; мін–макс): вірусний менінгіт (1,62; 0,31–3,63 мкг/мл), вірусний енцефаліт (1,39; 0,78–1,87 мкг/мл), бактеріальний менінгіт (7,84; 4,01–12,20 мкг/мл). У хворих з бактеріальним менінгітом рівень D-димеру був достовірно вищий, ніж у пацієнтів з вірусним менінгітом та вірусним енцефалітом. Виявлені закономірності рівня D-димеру дозволяють рекомендувати його в комплексному обстеженні для діагностики коагуляційних порушень при гострих інфекційних захворюваннях нервової системи у дітей та як додатковий критерій диференційної діагностики між нейроінфекціями вірусної та бактеріальної природи.

За результатами роботи була виявлена пряма асоціація між рівнем D-димеру та підвищенням трансаміназ (АЛТ) у дітей з гострими нейроінфекціями. Виявлена залежність дозволяє застосовувати показник D-димеру, як додатковий критерій для оцінки ризику печінкової дисфункції у дітей з гострими нейроінфекціями.

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше вивчено структуру функціональних порушень органів шлунково-кишкового тракту у дітей з гострими нейроінфекціями. Вперше вивчена порушень коагуляційного гемостазу у дітей з гострими нейроінфекціями за допомогою показника D-димеру та встановлено, що рівень D-димеру залежить від етіологічного фактору і має вищі значення при нейроінфекціях бактеріальної природи, ніж при вірусних. Вперше у дітей з гострими нейроінфекціями було проведено вивчення гастроінтестинальної дисфункції за допомогою специфічних біомаркерів L-FABP та I-FABP. Вперше встановлено, що у дітей з гострими нейроінфекціями маркери L-FABP та I-FABP корелюють з клінічними проявами.

Практичне значення отриманих результатів

Результати роботи вказують на значну поширеність функціональних порушень органів шлунково-кишкового тракту та закономірність їх розвитку, що дає можливість оптимізувати лікувально-діагностичну тактику при веденні пацієнтів з гострими нейроінфекціями. Зокрема, це стосується правильної

інтерпретації наявних симптомів, вибору адекватних лабораторних та функціональних методів діагностики й оптимальних засобів корекції виявлених шлунково-кишкових порушень та їх профілактики.

Виявлені закономірності рівня D-димеру дозволяють рекомендувати його в комплексному обстеженні для діагностики коагуляційних порушень при гострих інфекційних захворюваннях нервової системи у дітей та як додатковий критерій диференційної діагностики між нейроінфекціями вірусної та бактеріальної природи.

Вивчені особливості змін показників біомаркерів L-FABP та I-FABP у дітей з нейроінфекціями свідчать про їх високий діагностичний потенціал щодо виявлення функціональних порушень органів шлунково-кишкового тракту. Виявлені кореляції даних показників з розвитком тяжких ускладнень дають можливість використовувати їх також в якості прогностичних маркерів. Результати роботи дозволяють рекомендувати ці маркери для включення в комплекс обстежень хворих з нейроінфекціями.

Висновки

У дисертаційній роботі вирішено науково-практичні завдання щодо покращення діагностики уражень шлунково-кишкового тракту у дітей з гострими нейроінфекціями, вивчені їх клінічні особливості, патогенетичні механізми розвитку та запропоновані чутливі лабораторні методи для раннього виявлення даних ускладнень.

1. У дітей з гострими нейроінфекціями порушення функції органів шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи ускладнюють перебіг захворювання у 70,9% та 9,2% випадків, відповідно. Показано, що в структурі шлунково-кишкових ускладнень домінують порушення моторики кишечника. В спектрі ускладнень за тяжкістю переважає I ступінь гострого ураження ШКТ за оцінкою згідно рекомендацій ESICM (2012) (72/86,7%).
2. Встановлено, що симптоматика шлунково-кишкових ускладнень у дітей з нейроінфекціями частіше представлена закрепом (48,7%) та діареєю (33,3%), рідше зустрічається блювання (6,0%), здуття живота (6,0%),

шлунковий стаз (5,1%) та парез кишечника (2,6%). Прояви ураження гепатобіліарної системи спостерігались у 39,1% хворих та проявлялись безсимптомним підвищенням рівня трансаміназ (АЛТ, ЛФ, ГГТП) та/або змін при ультразвуковому дослідженні (збільшення розмірів, дифузні структурні зміни).

3. Виявлено, що рівень D-димеру у дітей в гострому періоді нейроінфекцій коливався в межах 0,31–12,20 мкг/мл (медіана – 1,57 мкг/мл). Рівень D-димеру мав залежність від етіологічного фактору та був вищим у дітей з бактеріальними менінгітами (медіана 7,84; 4,01–12,20 мкг/мл), ніж у пацієнтів з вірусними менінгітами (медіана 1,62; 0,31–3,63 мкг/мл) та вірусними енцефалітами (медіана 1,39; 0,78–1,87 мкг/мл).
4. Виявлено, що показники біомаркерів I-FABP та L-FABP у дітей з гострими нейроінфекціями характеризуються широкою варіабельністю. Встановлено, що рівень біомаркеру I-FABP вище 9 нг/мл асоціюються з достовірно більшою частотою клінічних симптомів ураження ШКТ та значення I-FABP вище 11 нг/мл асоціюються з достовірно більшою частотою тяжких форм захворювання (оцінка за шкалою FSS вище 15 балів). Показник L-FABP вище 80 нг/мл асоціюється з достовірно більшою частотою клінічних симптомів ураження органів гепатобіліарної системи.
5. Вивчені особливості змін показників біомаркерів L-FABP та I-FABP у дітей з нейроінфекціями свідчать про їх високий діагностичний потенціал щодо виявлення функціональних порушень органів шлунково-кишкового тракту. Виявлений прямий взаємозв'язок між рівнем D-димеру та етіологічним фактором дає підстави рекомендувати даний тест в комплексному обстеженні для диференційної діагностики вірусної та бактеріальної природи гострого інфекційного ураження ЦНС у дітей.

Ключові слова: менінгіт, енцефаліт, енцефаломієлополінейропатія, ускладнення, шлунково-кишковий тракт, гепатобіліарна система, I-FABP, L-FABP, D-димер, діти.

Список публікацій здобувача за темою дисертації:

1. Євтушенко В.В., Марков А.І., Крамарьов С.О., Литвиненко Н.Г., Чемеркіна Н.В. Структура та клінічні особливості гострих нейроінфекцій у дітей, які проходили лікування в клініці інфекційних хвороб м. Києва протягом 2014 року. Проблеми військової охорони здоров'я Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. 2015;44(2):128–34.
2. Євтушенко В.В., Марков А.І., Крамарьов С.О., Литвиненко Н.Г., Чемеркіна Н.В., Євтушенко О.М. Особливості гострих нейроінфекцій у клініці дитячих інфекційних хвороб м. Києва. Актуальна інфектологія. 2015;(4):94–7.
3. Крамарьов С.О., Марков А.І. Білки, що зв'язують жирні кислоти (FABP), як маркери ураження шлунково-кишкового тракту при гострих нейроінфекціях у дітей. *Sovrem Pediatr*. 2017;5(85):13–8.
4. Крамарьов С.О., Марков А.І. Порушення моторики кишечника при гострих нейроінфекціях у дітей - medexpert. Перинатологія та педіатрія [Internet]. 2017 [cited 2019 Nov 13];3(71):102–7. Available from: <https://med-expert.com.ua/ua/porushennja-motoriki-kishechnika-pri-gostrih-nejroinfekcijah-u-ditej/>
5. Крамарьов С.О., Марков А.І. Спосіб діагностики ураження органів шлунково-кишкового тракту у дітей з гострими нейроінфекціями за допомогою біомаркерів L-FABP та I-FABP. Деклараційний патент України на корисну модель № 130310 від 10.12.2018р. - Бюл. №23/2018.
6. Марков А.І., Крамарьов С.О. Клінічне та лабораторне дослідження функції шлунково-кишкового тракту у дітей з гострими нейроінфекціями. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2017;4(193):26–31.
7. Марков А.І., Крамарьов С.О. Ураження шлунково-кишкового тракту у дітей з інфекційними захворюваннями нервової системи, Матеріали науково-практичної конференції. «Фармакотерапія інфекційних захворювань». 2015;5:52–3.

8. Марков А.І. Коагуляційні розлади при інфекційних захворюваннях у дітей та їх діагностика за допомогою показника D-димеру. *Sovrem Pediatr*. 2018;1(89):90–6.
9. Марков А.І., Крамарьов С.О. Гастроінтестинальні симптоми при гострих нейроінфекціях у дітей. *Здоровье ребенка* [Internet]. 2018 Mar 29 [cited 2018 Aug 19];13(1):123–8. Available from: <http://childshealth.zaslavsky.com.ua/article/view/127075>.
10. Yevtushenko V., Markov A., Kramarov S. Abdominal Compartment Syndrome in Child with Acute Viral Hepatitis B: Case Report. *Adv Case Stud* [Internet]. 2019;2(1):1–2. Available from: <https://crimsonpublishers.com/aics/pdf/AICS.000528.pdf>
11. Yevtushenko V., Markov A., Kramarov S. The prognostic value of hemodynamic indices and biomarkers I-FABP and L-FABP in abdominal compartment syndrome in children with acute neuroinfections. *Dtsch Wissenschaftsherold - Ger Sci Her* [Internet]. 2019 [cited 2019 Aug 12];1:48–52. Available from: <https://dwherold.de/onewebmedia/2019/1-2019/47-52-Yevtushenko.pdf>