

ПРОЯВИ ТА УСКОЛАДНЕННЯ РОТАВІРУСПОЗИТИВНОГО ГАСТРОЕНТЕРИТУ ТА РОТАВІРУСНЕГАТИВНОГО ГАСТРОЕНТЕРИТУ У ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ

Клещук А.А. <https://orcid.org/0000-0001-6594-0384>

Колотило Т.Р. <https://orcid.org/0000-0002-0821-7904>

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

kleshchuk.anastasiia.mf2@bsmu.edu.ua

Актуальність. Сукупна щорічна статистика ротавірус-асоційованого гастроентериту становить близько 25 мільйонів амбулаторних відвідувань, 2 мільйони госпіталізацій і 180 000–450 000 смертей у дітей віком до 5 років.

Ціль: Проаналізувати прояви та ускладнення ротавірусу порівняно з неротавірусним гастроентеритом у дітей Великобританії.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективне дослідження типу «випадок-контроль» у лікарнях, яке мало місце в трьох місцях у східному Лондоні, Великобританія. Випадками були діти віком від 1 місяця до 16 років, яким був поставлений діагноз гострий гастроентерит у період з 1 червня 2011 року по 31 грудня 2013 року, у яких вірусологічні дослідження калу підтвердили наявність ротавірусу за допомогою ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція). Їх порівнювали за віком, статтю та місяцем звернення до контрольної групи з ротавіруснегативним гастроентеритом.

Результати. Дані були зібрані від 116 дітей (50 випадків і 66 контрольних). Діти з ротавірусним гастроентеритом частіше мали метаболічний ацидоз (рН 7,30 проти 7,37) і лихоманку (74% проти 46%) і частіше потребували госпіталізації порівняно з дітьми з неротавірусним гастроентеритом. (93% проти 73%). Неврологічні ускладнення були найпоширенішими позакишковими проявами, але не відрізнялися суттєво між дітьми з ротавіруснегативним гастроентеритом (РПГ) і ротавіруснегативним гастроентеритом (РНГ) (24% проти 15% відповідно). Енцефалопатія виникала лише у дітей з ротавірусною інфекцією.

Висновки. Отже, ротавірус є важливим збудником захворюваності та смертності у дітей дошкільного віку. Судоми та більш легкі неврологічні ознаки були поширеними та пов'язані з кількома збудниками, але енцефалопатія виникала лише у дітей з ротавіруснегативним гастроентеритом (РПГ). Запобігти важким наслідкам може вчасна вакцинація проти ротавірусу.

Ключові слова: ротавірус, енцефалопатія, гастроентерит, ускладнення.

Актуальність. Ротавірус є найчастішою причиною важкого гастроентериту у дітей віком до 5 років у всьому світі. Сукупна щорічна статистика ротавірус-асоційованого гастроентериту становить близько 25 мільйонів амбулаторних відвідувань, 2 мільйони госпіталізацій і 180 000–450 000 смертей у дітей віком до 5 років. За оцінками Європейського Союзу, ротавірус щороку спричиняє близько 3,6 мільйонів епізодів гастроентериту, 700 000 відвідувань клінік, 87 000 госпіталізацій і 231 смерть у дітей віком перший 5-ти років. Більшість інфекцій є позалікарняними, але ротавірус також є основною причиною нозокоміальної діареї, особливо у немовлят віком до 6 місяців.

Існують докази того, що ротавірусна інфекція не обмежується кишечником. Неврологічні прояви, у тому числі афебрильні або фебрильні судоми, менінгоенцефаліт, енцефалопатія та церебраліт, як виявляється, є найпоширенішими позакишковими ускладненнями[1].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Це було ретроспективне дослідження типу «випадок-контроль» у лікарнях, проведене в трьох закладах у східному Лондоні, Великобританія: Королівській лондонській лікарні, Університетській лікарні Ньюхем та Університетській лікарні Уіпс-Крос[1].

Випадки та контрольні групи були ідентифіковані з бази даних комп'ютеризованої вірусологічної лабораторії шляхом переліку всіх дітей (віком від 1 місяця до 16 років), які проходили ПЛР-тестування калу в період з 1 червня 2011 року по 31 грудня 2013 року. Датою початку було запроваджено мультиплексну ПЛР для виявлення гастроентериту.

Випадками були діти з діагнозом гострий гастроентерит, у яких методом ПЛР виявлено ротавірус; контроль — діти з діагнозом «гострий гастроентерит», у яких методом ПЛР не виявлено ротавірус. Гострий гастроентерит був визначений після перегляду записів про випадки захворювання як епізоди (≥ 3) рідких випорожнень або сильного блювання протягом 24 годин за відсутності раніше діагностованого хронічного шлунково-кишкового захворювання[2]. Контролі були зіставлені з випадками за віком, статтю та місяцем звернення.

Судомні напади були класифіковані на основі схеми Міжнародної ліги проти епілепсії (ILAE - International League Against Epilepsy). Енцефалопатія визначалася як пригнічений або змінений рівень свідомості, млявість або зміна особистості, що тривали >24 годин, на основі критеріїв робочої групи Brighton Collaboration Encephalomyelitis/ADEM (Acute Disseminated Encephalomyelitis).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Зі 153 дітей із позитивним результатом ПЛР на ротавірус у калі, ідентифікованих за допомогою лабораторної інформаційної системи, записи 136 (89%) були доступні для перегляду; 86 згодом були виключені, оскільки їх обстежували та лікували в закладі первинної медичної допомоги без відвідування відділення невідкладної допомоги лікарні, і тому не було доступної клінічної інформації. 157 контрольних суб'єктів були підібрані до випадків за віком, статтю та місяцем звернення. Для перегляду було доступно 145 комплектів нотаток (92%). Згодом 79 справ було виключено з тих же причин, що й вище. Отже, остаточний аналіз охопив 116 пацієнтів: 50 дітей з ротаві-

рус-позитивним гастроентеритом (РПГ) і 66 дітей з ротавірус-негативним гастроентеритом (РНГ); кінцеве співвідношення відповідності випадок: контроль становило 1:1,3. Більша частка дітей із РПГ порівняно з РНГ мала лихоманку, зареєстровану медичними працівниками або про яку повідомили батьки, а діти з РПГ частіше мали дегідратацію і отримали повторну госпіталізацію.

Діти з РПГ порівняно з РНГ мали нижчий рН крові (середнє значення 7,30 проти 7,37), вищий дефіцит основ ($8,5$ ммоль/л проти $3,9$ ммоль/л) і нижчий бікарбонат (17 ммоль/л проти 21 ммоль/л). Не було суттєвих відмінностей у сироваткових рівнях натрію, калію, глюкози, сечовини, креатиніну, аланінамінотрансферази, С-реактивного білка, нейтрофілів або лімфоцитів між групами дітей[1].

Неврологічні ускладнення (судоми, транзиторне порушення свідомості, енцефалопатія) були найпоширенішими позакишковими проявами гастроентериту, але не відрізнялися суттєво між дітьми з РПГ та РНГ. Посів спинномозкової рідини та ПЛР на віруси були негативними у всіх випадках, коли проводилася люмбальна пункція. Майже в усіх випадках із неврологічними ознаками (95%) гастроентерит був позалікарняним. Троє пацієнтів мали основне захворювання, з яких перший мав множинні алергії, другий мав залізодефіцитну анемію і третій - гіпоксично-ішемічну енцефалопатію. Спостерігалася тенденція до збільшення та зниження рівня свідомості у дітей з РПГ порівняно з РНГ відповідно. У значної частини дітей були судоми, але не було статистично значущої різниці в поширеності між групами РПГ і РНГ. Іншими збудниками калу, ідентифікованими у зв'язку з судомами, були норовірус і астровірус. У трьох випадках збудників не було виявлено. У порівнянні між пацієнтами із судомами та/або енцефалопатією, пов'язаною з РПГ, і пацієнтами з РПГ, які не мали неврологічних симптомів, не було виявлено істотної різниці щодо дегідратації, метаболічного ацидозу, електролітного дисбалансу чи гіпоглікемії. Було виявлено, що більша частка дітей із РНГ порівняно з РПГ має супутній патоген у верхніх дихальних шляхах[6].

Основні механізми неврологічних проявів ротавірусної інфекції до кінця не вивчені. Виявлення РНК ротавірусу в спинномозковій рідині деяких пацієнтів із симптомами ЦНС підтверджує гіпотезу прямої вірусної інвазії. Однак значення цього відкриття залишається незрозумілим. Було виявлено, що вірусемія виникає під час гострої фази захворювання, але більшість досліджень на людях не змогли продемонструвати кореляції між віремією та судомами при ротавірусному гастроентериті. Інші механізми, запропоновані для пояснення зв'язку між ротавірусною інфекцією та судомами, зосереджені на ролі ротавірусного неструктурного білка 4 (NSP4). Було припущено, що NSP4 може діяти через пряму інфекцію ЦНС, або опосередковано, потрапляючи в кров зі слизової оболонки кишечника[8]. Було виявлено, що NSP4 індукуює метаболіти оксиду азоту, які є високоактивними вільними радикалами. Нітрити та нітрати підвищуються як у сироватці, так і в спинномозковій рідині у пацієнтів із судомами, асоційованими з рота вірусом[8]. Також відомо, що NSP4 відіграє головну роль у мобілізації внутрішньоклітинного кальцію. Ротавірус викликає 2-3-кратне підвищення внутрішньоклітинної концентрації кальцію. Порушення гомеостазу кальцію, викликане NSP4, відіграє вирішальну роль у патогенезі діареї. Було також припущено, що ротавірус може спричиняти судоми або підвищувати сприйнятливість до них через ті самі індуковані NSP4 зміни гомеостазу кальцію[9].

ВИСНОВКИ

Підумовуючи дане дослідження, діти з ротавірусним гастроентеритом частіше мали дегідратацію, метаболічний ацидоз і лихоманку порівняно з дітьми з неротавірусним гастроентеритом і частіше потребували госпіталізації. У значної частини дітей обох груп відзначалися афебрильні та фебрильні судоми і транзиторне порушення свідомості, але енцефалопатія була виявлена лише у дітей з ротавірусним гастроентеритом. З клінічної точки зору, незважаючи на збільшення використання ПЛР-тестування зразків спинномозкової рідини, кількість

випадків дитячого енцефаліту з невідомою етіологією зростає, що підкреслює необхідність нових підходів у діагностиці енцефаліту. Нездатність визначити вірусну причину може призвести до недовірного антимікробного лікування. Тому важливо враховувати ротавірусну інфекцію при диференціальній діагностиці дитини з енцефалопатією або енцефалітом, особливо якщо це пов'язано з діарейними захворюваннями. Вакцинація проти ротавірусу може зменшити судоми та інші небажані ускладнення.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Konstantinos Karampatsas, Leanne Osborne, May-Li Seah, Cheuk Y. W. Tong, Andrew J. Prendergast [Clinical characteristics and complications of rotavirus gastroenteritis in children in east London: A retrospective case-control study] Plos one 2018; 13(3): e0194009. DOI: 10.1371/journal.pone.0194009.
2. Bilge Aldemir-Kocabaş, Adem Karbuş, Halil Özdemir, Tuğçe Tural-Kara, Anıl Tapısız, Nurşen Belet, Haluk Güriz, Ergin Çiftçi, Erdal İnce [Complications with rotavirus: A single center experiences] The Turkish Journal of Pediatrics 2016;58(6):602-608. DOI 10.24953/turk-jped.2016.06.005.
3. Emrah Gün, Tanıl Kendirli, Ahmet Gökcan Öztürk, Edin Botan, Göksel Vatansever, Gül Arga, İhsan Özdemir, Halil Özdemir, Deniz Tekin, Ergin Çiftçi, Erdal İnce [Clinical Features and Outcomes of Children Admitted to the PICU due to Rotavirus Infection] Turkish Archives of Pediatrics 2021;56(6):591-595 DOI: 10.5152/TurkArchPediatri.2021.21140.
4. Cornelius A Omatola, Ademola O Olaniran [Rotaviruses: From Pathogenesis to Disease Control-A Critical Review] Viruses 2022;14(5):875 DOI: 10.3390/v14050875.

5. Lina Schollin Ask, Can Liu, Karl Gauffin, Anders Hjern [The Effect of Rotavirus Vaccine on Socioeconomic Differentials of Paediatric Care Due to Gastroenteritis in Swedish Infants] *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2019;16(7):1095 DOI: 10.3390/ijerph16071095.
6. Sue E. Crawford, Sasirekha Ramani, Jacqueline E. Tate, Umesh D. Parashar, Lennart Svensson, Marie Hagbom, Manuel A. Franco, Harry B. Greenberg, Miguel O’Ryan, Gagandeep Kang, Ulrich Desselberger, and Mary K. Estes [Rotavirus infection] *Nature Reviews Disease Primers* 2017; 3: 17083 DOI: 10.1038/nrdp.2017.83.
7. G Gervasi, A Capanna, V Mita, L Zaratti, E Franco [Nosocomial rotavirus infection: An up to date evaluation of European studies] *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2016;12(9):2413-8 DOI: 10.1080/21645515.2016.1183858.
8. Hye Sun Yoon, Jiseun Lim, Yong-Hak Sohn, Seung Yeon Kim [Incidence, Clinical Characteristics, and Genotype Distribution of Rotavirus in a Neonatal Intensive Care Unit 5 Years After Introducing Rotavirus Vaccine] *Frontiers in Pediatrics* 2022 DOI: 10.3389/fped.2022.850839.
9. Kimberlin D, Brady M, Jackson M, et al., eds. [American Academy of Pediatrics. Rotavirus infections] Itasca: Red Book 2018. DOI: 10.1542/9781610021470
10. Fumihiko Hattori, Yoshiki Kawamura, Jun-ichi Kawada, Seiji Kojima, Jun Natsume, Koichi Ito, Shinji Saito, Yoshiro Kitagawa, Akihisa Okumura, [Survey of rotavirus-associated severe complications in Aichi Prefecture] *Pediatrics international. Official journal of the Japan pediatric society.* 2017 DOI: 10.1111/ped.13506.

Article history:

Received: 18.01.2023

Revision requested: 20.01.2023

Revision received: 11.03.2023

Accepted: 25.03.2023

Published: 30.03.2023

MANIFESTATIONS AND COMPLICATIONS OF ROTAVIRUS-POSITIVE GASTROENTERITIS AND ROTAVIRUS-NEGATIVE GASTROENTERITIS IN PRESCHOOL CHILDREN

Kleshchuk A.A., Kolotylo T.R.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

kleshchuk.anastasiia.mf2@bsmu.edu.ua

Background. The cumulative annual statistics of rotavirus-associated gastroenteritis are about 25 million outpatient visits, 2 million hospitalizations, and 180,000–450,000 deaths in children under 5 years of age.

Aim: To analyze the manifestations and complications of rotavirus compared with non-rotavirus gastroenteritis in UK children.

Materials and methods. A retrospective hospital-based case-control study was conducted at three sites in East London, Great Britain. Cases were children aged 1 month to 16 years who were diagnosed with acute gastroenteritis between June 1, 2011, and December 31, 2013, and who were positive for rotavirus by PCR (polymerase chain reaction) on stool virology. They were compared by age, gender and month of referral to a control group with rotavirus-negative gastroenteritis.

Results. Data were collected from 116 children (50 cases and 66 controls). Children with rotavirus gastroenteritis were more likely to have metabolic acidosis (pH 7.30 vs. 7.37) and fever (74% vs. 46%) and were more likely to require hospitalization compared with children with non-rotavirus gastroenteritis. (93% vs. 73%). Neurological complications were the most common extraintestinal manifestations, but did not differ significantly between children with rotavirus-positive gastroenteritis (RPG) and rotavirus-negative gastroenteritis (RNG) (24% vs. 15%, respectively). Encephalopathy occurred only in children with rotavirus infection.

Conclusion. Therefore, rotavirus is an important cause of morbidity and mortality in preschool children. Seizures and milder neurologic signs were common and associated with multiple pathogens, but encephalopathy occurred only in children with rotavirus-positive gastroenteritis (RPG). Timely vaccination against rotavirus can prevent serious consequences.

Key words: rotavirus, encephalopathy, gastroenteritis, complications.