

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МАРКОВ АРТЕМ ІГОРОВИЧ

УДК 616.34-036.1:616.8-022.7]-053.2(043.5)

ДИСЕРТАЦІЯ

УРАЖЕННЯ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ У ДІТЕЙ
З ІНФЕКЦІЙНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

22 «Охорона здоров'я»

222 «Медицина»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ А.І. Марков

Науковий керівник – Крамарьов Сергій Олександрович, доктор медичних наук,
професор

Київ – 2020

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, Київ, 2020.

Дисертація присвячена проблемі розвитку ускладнень з боку органів шлунково-кишкового тракту у дітей з гострими інфекційними ураженнями нервової системи.

У дисертаційній роботі вивчені клінічні особливості шлунково-кишкових ускладнень у дітей з гострими нейроінфекціями, досліджені ланки патогенезу даних ускладнень та запропоновані методи лабораторної діагностики для об'єктивної оцінки функціональних порушень органів шлунково-кишкового тракту.

В межах даної роботи обстежено 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 роки 5 місяців (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%).

В роботі вперше показано, що ураження органів шлунково-кишкового тракту ускладнюють перебіг гострих нейроінфекцій у дітей в 70,9% випадків. 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 – у 39,1%, блювання – у 6,0%, здуття живота – у 6,0%, шлунковий стаз – у 5,1%, парез кишечника – у 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 добу 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. 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 біомаркера вище 11 нг/мл асоціюється з достовірно більшою частотою тяжких форм захворювання. Для біомаркера L-FABP встановлено, що він корелює з іншими лабораторними показниками гепатобіліарної дисфункції. Значення даного показника вище 80 нг/мл асоціюється з достовірно більшою частотою клінічних симптомів ураження органів гепатобіліарної 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 ступеня 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.

Результати роботи вказують на значну поширеність і 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.

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

ABSTRACT

Markov A.I. Gastrointestinal lesions among children with infectious diseases of nervous system. – Scientific work on the rights of the manuscript.

The thesis for obtaining a Doctor of Philosophy degree, branch of knowledge – 22 «Health care», specialty 222 «Medicine». – O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, 2020.

The thesis is devoted to the problem of gastrointestinal tract and the development of its complications among children with acute infectious of nervous system.

The clinical features of gastrointestinal complications among children with acute neuroinfection are studied in the thesis. Phases of pathogenesis of these complications are researched and methods of laboratory diagnostics for the objective evaluation of functional disorders of the gastrointestinal tract are offered.

117 children with acute infectious diseases of the central nervous system were examined in this scientific work, among them: 61 (52.1%) patients were diagnosed with bacterial meningitis, 38 (32.5%) had viral meningitis and 11 (9.4 %) had viral encephalitis, 7 (6.0%) – encephalomyelopolyneuropathy.

The average age (midpoint) was 4 years 5 months (from 2 months to 17 years 11 months). There were 16 kids (26.2%) of the first year of life – from 1 to 12 months – in the children's age structure, 4 kids (6.6%) from 13 months to 2 years, 21 kids (34.4%) from 2 to 5 years, 10 kids (16.4%) from 6 to 11 years, 10 kids (16.4%) older than 12 years. There were 35 boys (57.4%) and 26 girls (42.6%).

It is shown for the first time that the lesions of the gastrointestinal tract complicate the course of children's acute neuroinfection in 70.9% of cases. Diarrhea and constipation are most commonly observed among the gastrointestinal symptoms, which are noticed in 33.3% and 48.7% of patients with acute neuroinfection. Hepatobiliary dysfunction – 39.1%, vomiting – 6.0%, abdominal distension – 6.0%, gastroparesis (gastric stasis) – 5.1%, enteroparesis – 2.6% are the other gastrointestinal symptoms among children with acute neuroinfection.

Defecation delay was the most common gastrointestinal symptom among the patients under study. Constipation began within the first 72 hours of being in hospital (80.7 ± 90.0 hours) in 72.7% of patients. The duration of episodes ranged from 3 to 8 days (90.5 ± 34.2 hours).

Diarrhea developed among children from 1 to 19 days (161.5 ± 111.7 hours). The duration of diarrhea did not last more than 1 day in almost all cases and only 3 patients had it up to 3 days ($33,0 \pm 19,3$ hours). The frequency of functional disorders did not depend on the nosological form of the disease and the etiology of the infectious process. It is found that stressful sympathicotonia is one of the factors of inhibition of intestinal motility and the cytotoxic damage of the intestinal wall plays an important role in the development of diarrhea among children with acute neuroinfection.

Hepatobiliary system lesions in acute neuroinfection among children were observed in 39.1% of patients. These complications are appeared by subclinical raise of transaminases (ALT, LF and GGTP) in most cases and structural changes of the liver during the ultrasound examination (upsizing, diffuse structural changings).

Specific laboratory biomarkers L-FABP and I-FABP were used for the first time in order to study disorders of the gastrointestinal tract, which were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). In the first hospitalization study I-FABP and L-FABP were 7.00 ± 5.75 ng / ml (0.1 ng / ml to 25.54 ng / ml) and 165.78 ± 283.19 ng / ml (from 27.32 ng / ml to 2071.10 ng / ml). Re-examination after 6-8 days showed I-FABP was 7.96 ± 6.67 ng / ml (from 0.1 ng / ml to 28.35 ng / ml), L-FABP was $166.17 \pm 62, 04$ ng / ml (from 37.16 ng / ml to 251.02 ng / ml).

The results of our study indicate that there is a direct link between the levels of these indicators and the local symptoms of the intestine and the hepatobiliary system. Using mathematical analysis, it was shown for the first time that a value of I-FABP was above 9 ng/ml. It is associated with a significantly higher frequency of clinical symptoms of gastrointestinal damage.

It has also been shown that I-FABP level correlates with the severity of neuroinfection. An indicator of this biomarker is above 11 ng / ml and is associated

with a significantly higher frequency of severe forms of this disease. The biomarker L-FABP was found to correlate with other laboratory indicators of hepatobiliary dysfunction. An index of above 80 ng / ml is associated with a significantly higher frequency of clinical symptoms of lesions of organs of hepatobiliary system among children with acute neuroinfection.

Mathematical analysis has also found that I-FABP and L-FABP levels are directly related to the severity of the disease and the development of complications such as brain swelling and shock.

For the results it is proposed to use biomarkers I-FABP and L-FABP among children with acute neuroinfection in order to have an objective assess of the degree of gastrointestinal tract damage. Taking into account the high sensitivity of these indicators, their rate allows to define lesions even before the emerging of clinical symptoms and to conduct timely therapy to prevent the further development of the pathological process.

It is recommended I-FABP and L-FABP to be determined in dynamics in order to evaluate the effectiveness of therapy. I-FABP and L-FABP indicators can be used as an additional prognostic criterion in order to assess the risk of unfavorable clinical course and complications. The results of the work allow us to recommend these markers to be included in the complex of examinations of patients with neuroinfection.

The D-dimer study among children with acute neuroinfection has shown that the acute period of the disease is supported by the activation of coagulation hemostasis in most patients' cases. The level of this indicator in hospitalized patients ranged from 0.31 to 12.20 $\mu\text{g} / \text{ml}$ (midpoint – 1.57 $\mu\text{g} / \text{ml}$). The D-dimer was distributed in following way taking into account the dependence on the nosological form of the disease: (midpoint; min – max): viral meningitis (1.62; 0.31–3.63 $\mu\text{g} / \text{ml}$), viral encephalitis (1.39; 0.78–1,87 $\mu\text{g}/\text{ml}$), bacterial meningitis (7.84; 4.01–12.20 $\mu\text{g}/\text{ml}$).

The level of D-dimer was significantly higher among patients with bacterial meningitis than among patients with viral meningitis and viral encephalitis. These

found patterns of the D-dimer level make it possible to recommend it in a complex examination for the diagnosis of coagulation disorders in acute infectious diseases of the nervous system among children and as an additional criterion for differential diagnosis concerning neuroinfection of viral and bacterial nature.

A direct correlation was found between D-dimer level and elevated transaminase (ALT) among children with acute neuroinfection according to the results. The identified dependence allows using the D-dimer as an additional criterion for assessing the risk of liver dysfunction among children with acute neuroinfection.

The results of the scientific work indicate a wide dissemination of patterns of their development, which makes it possible to optimize therapeutic and diagnostic tactics of medical treatment of the patients with acute neuroinfection. In particular, it goes about the correct interpretation of the existing symptoms, the choice of adequate laboratory and functional methods of diagnosis and the optimal methods of correction of the identified gastrointestinal disorders and their prevention.

Key words: meningitis, encephalitis, encephalomyelopolyneropathy, complications, gastrointestinal tract, hepatobiliary system, I-FABP, L-FABP, D-dimer, children.

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 10.12.2018 р. - 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>

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	13
ВСТУП	15
РОЗДІЛ 1. ПРОБЛЕМА ШЛУНКОВО-КИШКОВИХ УСКЛАДНЕНЬ ТА ЇХ ДІАГНОСТИКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	20
1.1. Аналіз проблеми ускладнень з боку органів шлунково-кишкового тракту при гострих інфекційних захворюваннях нервової системи у дітей	20
1.2. Сучасні підходи до оцінки уражень органів шлунково-кишкового тракту у дітей та їх корекції	27
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ	38
2.1. Матеріали дослідження	38
2.2. Методи дослідження	42
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ З ГОСТРИМИ НЕЙРОІНФЕКЦІЯМИ	50
РОЗДІЛ 4. СИМПТОМАТИКА УРАЖЕННЯ ОРГАНІВ ШКТ У ДІТЕЙ З ГОСТРИМИ НЕЙРОІНФЕКЦІЯМИ	76
РОЗДІЛ 5. БІОМАРКЕРИ УРАЖЕННЯ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ ТА ПЕЧІНКИ (FABP-I, FABP-L) ПРИ НЕЙРОІНФЕКЦІЯХ У ДІТЕЙ	100
РОЗДІЛ 6. ДОСЛІДЖЕННЯ КОАГУЛЯЦІЙНИХ РОЗЛАДІВ У ДІТЕЙ З ГОСТРИМИ НЕЙРОІНФЕКЦІЯМИ ЗА ДОПОМОГОЮ ПОКАЗНИКА D-ДИМЕРУ	123
ВИСНОВКИ	134
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	136
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	137

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ	– аланінамінотрансфераза
АСТ	– аспартатамінотрансфераза
АЧТЧ	– активований частковий тромбопластиновий час
ВЕБ	– вірус Епштейн-Барр
ВАІТ	– відділення анестезіології та інтенсивної терапії
ГГТ	– гамма-глутамілтрансфераза
ГССН	– гостра серцево-судинна недостатність
ГНН	– гостра ниркова недостатність
ДВЗ	– дисеміноване внутрішньосудинне згортання
ІФА	– імуноферментний аналіз
КТ	– комп'ютерна томографія
ЛДГ	– лактатдегідрогеназа
ЛФ	– лужна фосфатаза
МікроРНК	– малі некодуючі молекули РНК
МРТ	– магніто-резонансна томографія
НГМ	– набряк головного мозку
ОЧП	– органи черевної порожнини
ПКТ	– прокальцитонін
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
ПТІ	– протромбіновий індекс
ПЧ	– протромбіновий час
САК	– синдром абдомінальної компресії
СМР	– спинно-мозкова рідина
СПОН	– синдром поліорганної недостатності
СРБ	– С-реактивний білок
УЗД	– ультразвукове дослідження
ЦНС	– центральна нервова система

ШВЛ	– штучна вентиляція легень
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
gp	– глікопротеїн
HGF	– фактор росту гепатоцитів
I-FABP	– intestinal fatty-acid binding protein; білок, який зв'язує жирні кислоти, кишкова фракція
L-FABP	– liver-type fatty acid binding protein; білок, який зв'язує жирні кислоти, печінкова фракція
miRNA	– мікроРНК
TNF- α	– фактор некрозу пухлин альфа
VZV	– Varicella Zoster Virus; Вірус вітряної віспи
HSV	– Herpes simplex virus; Вірус простого герпесу
EBV	– Epstein-Barr virus; Вірус Епштейна-Барр

ВСТУП

Гострі інфекційні ураження нервової системи (нейроінфекції) представляють собою складну проблему педіатрії та дитячої інфектології. Це обумовлено, зокрема, тяжким перебігом даних захворювань, який характеризується високими показниками частоти ускладнень та летальності. Серед широкого кола ускладнень, які розвиваються на тлі гострих нейроінфекцій, важливу роль відіграють ураження органів шлунково-кишкового тракту. Розвиток даних ускладнень призводить до зростання тяжкості перебігу основного захворювання, без своєчасної корекції може спричинити розвиток поліорганної дисфункції, що в підсумку подовжує терміни стаціонарного лікування та збільшує ризик несприятливих наслідків. Гастроінтестинальні ускладнення можуть бути наслідком неврологічних розладів, порушень центральної та регіонарної гемодинаміки, результатом впливу системної запальної відповіді або інших патологічних механізмів. Серед патогенетичних ланок, які можуть призводити до порушень органів шлунково-кишкового тракту, на цей час більш детально вивчені лише антибіотик-асоційовані діареї. Аналіз наукових публікацій, проведений нами, не виявив систематизованих даних про частоту та характер шлунково-кишкових порушень у дітей з гострими нейроінфекціями. Значною мірою відсутність цих даних обумовлена браком узгоджених об'єктивних критеріїв оцінки функціональних порушень органів шлунково-кишкового тракту. Вона досі переважно базується на описі клінічних симптомів, значна кількість з яких має неоднозначну інтерпретацію. Зокрема, це стосується оцінки найбільш частого виду порушень – розладів моторики кишечника. Практично недоступною для обстеження залишається стінка кишечника, яка відіграє ключову роль в забезпеченні бар'єрної функції, механізмів травлення, імунного захисту тощо.

Для вирішення проблеми оцінки функціональних порушень органів шлунково-кишкового тракту проводяться дослідження в різних напрямках. Наш погляд перспективним є вивчення високоспецифічних маркерів ураження

окремих органів та систем, зокрема класу протеїнів, що зв'язують жирні кислоти (FABP). Гострофазовий характер цих молекул дозволяє розглядати їх як можливий чутливий метод діагностики ураження органів шлунково-кишкового тракту.

Тема дисертації відповідає науковому напрямку кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Ураження внутрішніх органів при інфекційних захворюваннях у дітей» (№ державної реєстрації 0117U000265, УДК 616.9–053.2–06: [616-33/.34+616.36/.361+616.61). Дана ініціативно-пошукова науково-дослідна робота виконується на кафедрі з січня 2017 до грудня 2019 року.

Мета та завдання дослідження – покращення якості діагностики дітей з гострими інфекційними ураженнями нервової системи шляхом удосконалення діагностики шлунково-кишкових ускладнень.

Відповідно до мети дослідження визначено такі завдання:

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

Об'єкт дослідження: особливості перебігу гострих інфекційних захворювань нервової системи у дітей.

Предмет дослідження: клінічні симптоми та методи лабораторної діагностики ураження органів шлунково-кишкового тракту у дітей з гострими інфекційними ураженнями нервової системи.

Методи дослідження: клінічні (показники об'єктивного обстеження, анамнестичні дані); лабораторні (загальноклінічний, біохімічний, бактеріологічний, імуноферментний аналіз, полімеразна ланцюгова реакція), інструментальні (ультразвукова доплерографія, ехокардіографія, МРТ, КТ), математико-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів полягає в тому, що:

- вперше вивчено структуру функціональних порушень органів шлунково-кишкового тракту у дітей з гострими нейроінфекціями;
- вперше вивчені порушення 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.

Результати роботи призначені для впровадження в практику відділень, які проводять стаціонарне лікування дітей з гострими нейроінфекціями, зокрема дитячих інфекційних відділень, відділень інтенсивної терапії, педіатричних та неврологічних відділень.

Результати роботи можуть використовуватись в учбовому процесі при викладанні навчальних дисциплін, де розглядаються питання гострих інфекційних уражень нервової системи.

Особистий внесок здобувача. Безпосередньо автором проведений літературний аналіз за обраною темою, зібрано всі результати клінічних, лабораторних та інструментальних даних пацієнтів. Автор особисто брав участь у фізикальному обстеженні більшості пацієнтів. Автором проведена статистична обробка та аналіз отриманих результатів роботи. Здобувачем особисто оформлені отримані дані, зокрема рисунки та таблиці, написані всі глави дисертації, зроблені висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Отримані в ході досліджень дані було представлено дисертантом на наступних конференціях/з'їздах: Науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 90-річчю кафедри інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця «Новітні технології у діагностиці та лікуванні інфекційних хвороб. Проблеми медицини тропіків та подорожей» (Київ, 28-29.10.2015 р.), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інфекційні захворювання у дітей. Сучасний погляд на діагностику, лікування та профілактику» (Київ, 16.04.2015 р.), ІХ з'їзді інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці,

терапії та профілактиці» (Тернопіль 7-9.10.2015 р.), XVII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання) (Дніпропетровськ, 23-25.09.2015 р.), Науково-практичній конференції «Фармакотерапія інфекційних захворювань» (Київ, 9-10.04.2015 р.), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інфекційні захворювання у дітей. Сучасний погляд на діагностику, лікування та профілактику» (Київ, 30.03.2017 р.), Науково-практичній конференції «Фармакотерапія при інфекційних захворюваннях» (Київ, 6-7.04.2017 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції і навчально-методичній нараді «Медицина допомога інфекційним хворим в умовах реформування галузі охорони здоров'я» (Умань, 18-19.05.2017 р.), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека» (Київ, 12-13.10.2017 р.), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інфекційні захворювання у дітей. Сучасний погляд на діагностику, лікування та профілактику» (Київ, 29.03.2018 р.).

Публікації. Представлені в дисертаційній праці результати були представлені в науковій пресі у вигляді 13 публікацій, зокрема в 10 статтях у фахових журналах (з яких 2 – у міжнародних й 8 – у національних), а також у 3 збірниках тез вітчизняних конференцій та симпозіумів. За темою дисертації видано інформаційних листів – 1, отримано патент на корисну модель в галузі медицини – 1.

Структура та обсяг праці. Дисертація складається із розділів «Вступ», «Огляд літератури», «Матеріали та методи», «Результати та їх обговорення», «Висновки» та «Список використаних джерел». Результати проілюстровано 11 рисунками та 16 таблицями. Загальний обсяг роботи складає 155 сторінок. У дисертації містяться посилання на 207 найменувань спеціальної літератури.

РОЗДІЛ 1.

ПРОБЛЕМА ШЛУНКОВО-КИШКОВИХ УСКЛАДНЕНЬ ТА ЇХ ДІАГНОСТИКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Аналіз проблеми ускладнень з боку органів шлунково-кишкового тракту при гострих інфекційних захворюваннях нервової системи у дітей

Гострі нейроінфекції у дітей зазвичай мають тяжкий перебіг та характеризуються високим рівнем ускладнень і несприятливих наслідків. Так, наприклад, частота ускладнених форм при бактеріальних менінгітах сягає понад 30% (1–3), а середній рівень летальності у дітей коливається в межах 4-10% (4), при енцефалітах ускладнення виникають у понад 60% хворих (5, 6), та рівень летальності становить 6-12% (7, 8).

Ускладнення при гострих інфекційних ураженнях нервової системи можуть охоплювати як ділянку первинної зони ураження, наприклад при розвитку набряку головного мозку, так і розповсюджуватись на інші органи та системи, які, навіть, анатомічно не пов'язані з вогнищем запального процесу (9). Механізми розвитку ускладнень при інфекційних захворюваннях і, зокрема тих, що стосуються ураження центральної нервової системи (ЦНС), багатофакторні і включають як безпосередній вплив інфекційного агента та запальну реакцію внаслідок імунної відповіді на нього, так і розлади харчування, порушення водно-електролітного балансу а також, інколи, небажані наслідки лікувальних заходів.

Серед пацієнтів з тяжкими формами інфекційних захворювань та тих, що проходять лікування у відділеннях інтенсивної терапії, важливе місце в структурі ускладнень займають ураження органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Розвиток гастроінтестинальних ускладнень, в свою чергу, асоціюється з підвищенням ризику несприятливих наслідків і негативно впливає на тривалість лікування та строки реабілітації хворих (10, 11).

Маніфестація даних порушень може бути різною із залученням як верхніх, так і нижніх відділів кишечника, у вигляді затримки випорожнення шлунку (шлунковий стаз), кишкової непрохідності, мальабсорбції, діареї, абдомінальної компресії, шлунково-кишкової кровотечі (12–14). До провідних механізмів ураження органів шлунково-кишкового тракту належить ушкодження епітелію, розлади нейроендокринної регуляції кишечника та порушення кишкової мікробіоти (15). При гострих нейроінфекціях можна виділити декілька факторів, які здатні провокувати розвиток ускладнень з боку ШКТ. Зокрема, відомо, що між головним мозком та вісцеральними органами існує тісний зв'язок за рахунок вегетативної іннервації. Результати досліджень свідчать, що ураження вегетативних центрів приймає участь у розвитку дисфункції внутрішніх органів: шлунково-кишкового тракту, гепато-біліарної системи (16–18). Клінічні спостереження підтверджують розвиток функціональних порушень ШКТ та гепато-біліарної системи при травматичному ураженні головного мозку, інсульті (19–21).

З іншої сторони, органи ШКТ можуть також уражатись при системних порушеннях гемодинаміки. При гострих нейроінфекціях циркуляторні порушення можуть бути наслідком пошкодження стовбурових структур головного мозку, або результатом безпосереднього впливу етіологічного чинника на серцево-судинну систему. На думку Aderinto-Adike та Quigley (22), найбільш виражені порушення мікроциркуляції виникають в проксимальних відділах ШКТ (шлунок, дванадцятипала кишка), що відображається в структурних і функціональних змінах цих органів. Гіпоксико-ішемічне ураження органів ШКТ порушує їх функціональний стан та, в свою чергу, провокує подальший розвиток поліорганної недостатності (23, 24). Головними складовими в даному сценарію розвитку синдрому ентеральної недостатності є парез кишечника з підвищенням внутрішньокишкового тиску, запальні зміни стінки тонкої кишки з порушенням в ній мікроциркуляції, трофіки, пригніченням місцевого імунітету і накопиченням медіаторів запалення, підвищення проникності кишкової стінки на тлі зміни структури мікробної

екосистеми і транслокації бактерій з просвіту кишечника. З розвитком паралітичних порушень кишечник стає потужним додатковим джерелом інтоксикації, сприяє її прогресуванню, обтяженню стану хворого, наростанню поліорганної недостатності (15).

Серед інших причин, які також можуть негативно впливати на стан ШКТ, відома роль гіперпродукції прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1, IL-6), дія окремих лікарських засобів (седативні препарати, симпатоміметики, антибіотики тощо), застосування ШВЛ тощо (25, 26).

Відомо також, що при запальних захворюваннях спостерігається активація метаболічних процесів (гіперметаболізм), яка характеризується значним зростанням енергетичних і пластичних потреб організму, що проявляється у підвищеному споживанні кисню та продуктів CO₂, а також споживанні не лише вуглеводів та жирів, але й білків, які використовуються як енергетичний субстрат. При цьому відбувається посилена втрата азоту з сечею та зниження антиінфекційної резистентності організму. Наслідком гіперметаболізму є білково-енергетична недостатність та прогресуюча дистрофія (27).

Таким чином, в розвитку органних і системних ушкоджень при запальних захворюваннях важлива роль належить неконтрольованому поширенню з первинного вогнища інфекційного запалення прозапальних медіаторів ендogenousного походження. Під їх впливом відбувається подальша активація макрофагів, нейтрофілів, лімфоцитів і ряду інших клітин в органах і тканинах, з вторинним виділенням аналогічних ендogenousних субстанцій, ушкодженням ендотелію і зниженням органної перфузії і доставки кисню (28).

Іншою важливою складовою патологічного процесу при інфекційних захворюваннях є негативний вплив на мікрофлору кишечника. Нормальна мікрофлора з її специфічними функціями – захисною, обмінною і імуноіндукуючою визначає біоценоз кишечника; порушення однієї з функцій призводить до зміни різних видів метаболізму, виникненню дефіциту мікронутрієнтів – вітамінів, мікроелементів, мінеральних речовин, зниженню

імунологічного статусу, що обумовлює виникнення незворотних процесів в органах і системах макроорганізму (13, 29). Таким чином, мікрофлора кишечника грає багатофакторну роль в підтримці нормального функціонування організму людини, забезпечуючи захист від патогенної і умовно-патогенної мікрофлори, а також бере участь в синтезі білків, вуглеводів, підтримці іонного гомеостазу організму. Порушення балансу і брак нормальної мікрофлори веде до імуноморфологічних змін, які призводять до функціональних порушень в системі імунітету, що веде до частих інфекційних захворювань і виснаження систем адаптації (30). Особливо важкі порушення мікрофлори кишечника спостерігаються при розвитку у дітей гнійно-інфекційних захворювань (сепсис, пневмонія тощо) (13). Порушення нормальної мікрофлори кишечника створює несприятливий фон для перебігу захворювань як інфекційної, так і неінфекційної природи, а при певних умовах стає патогенетичним чинником розвитку важких вторинних розладів, навіть до генералізованих форм ендогенної інфекції. Комплексна терапія функціональних порушень ШКТ обов'язково має включати методи корекції мікрофлори кишечника (31, 32).

Підсумовуючи вищенаведене, можна засвідчити, що механізми ураження шлунково-кишкового тракту при гострих інфекційних ураженнях нервової системи багатофакторні. Вони включають як дію етіологічного агента, так і активність факторів імунної відповіді, зміну звичайного режиму харчування, вплив лікувальних процедур тощо. Враховуючи здебільшого тяжкий перебіг гострих нейроінфекцій, необхідність в більшості випадків їх стаціонарного та, інколи, інтенсивного лікування, можна передбачити високий ризик розвитку уражень шлунково-кишкового тракту в даній категорії хворих.

Проблема гастроінтестинальних ускладнень серед педіатричного контингенту хворих з гострими нейроінфекціями не вивчена. При проведенні літературного пошуку ми зосередили свою увагу на категорії пацієнтів з тяжкими формами захворювань різної природи.

У переважній більшості опублікованих досліджень, які присвячені гастро-інтестинальним ускладненням у пацієнтів з тяжким перебігом

захворювань, зазначається, що частіше мають місце функціональні порушення моторики кишечника у вигляді її посилення або пригнічення. Незважаючи на функціональний характер, дані порушення можуть стати причиною більш глибоких органічних уражень. Зокрема, зміни моторики можуть стати причиною мальабсорбції, зростання внутрішньочеревного тиску, порушення кишкового мікробіому та посилення ендогенної інтоксикації (33, 34). 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 закрп серед 150 дітей, які проходили лікування у відділенні інтенсивної терапії становив 46,7% (11). Більшість пацієнтів склали діти після кардіохірургічних втручань, хворі з серцевою недостатністю та респіраторною патологією. Дослідження у дорослих також свідчать про високу частоту закрпу у пацієнтів. У дослідженні Guerra серед 43 хворих, які проходили лікування у відділенні інтенсивної терапії частота закрпу складала 72% (35). В іншій роботі повідомляється про частоту закрпу на рівні 58% серед дорослих пацієнтів багатопрофільного відділення інтенсивної терапії (10). Здебільшого в опублікованих дослідженнях повідомляється, що затримка випорожнення спостерігається вже з перших 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 (36).

Другим за частотою функціональним розладом ШКТ виступає діарея. За даними опублікованих досліджень, діарея серед пацієнтів з тяжким перебігом гострих захворювань зустрічається у 11-78% випадків (37–41). 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% (37, 41). Натомість провідним механізмом порушення моторики кишечника у тяжко хворих пацієнтів вважаються розлади місцевої нейро-гуморальної регуляції (42, 43). За результатами клінічних спостережень прояви діареї частіше з'являються наприкінці першого тижня лікування (медіана 6 днів) та тривають, як правило, не більше 4 діб (37).

Пошкодження епітелію шлунково-кишкового тракту може супроводжуватись ерозивно-виразковими змінами. За даними Rubulotta F. та співавт. (2007), ерозивно-виразкові ураження шлунка і дванадцятипалої кишки виявляють у 75% хворих в перші години перебування у відділенні інтенсивній терапії. При цьому, пошкодження слизової оболонки шлунка проявляються двома варіантами: поверхневі дифузні ерозії з низьким ризиком кровотечі і глибокі локалізовані виразки з високим ризиком геморагічних ускладнень, частота яких досягає 14%, а летальність – 64% (44). Незважаючи на адекватну перистальтику кишечника, у 50-80% хворих розвивається парез шлунка. Розвитку гастростазу сприяють наступні чинники: порушення синтезу медіаторів запалення, ентеронейрональна дисфункція, ішемія/реперфузія, ендотоксини бактерій, призначення деяких лікарських засобів. Різноманітність причин гастростазу пояснює низьку ефективність його фармакотерапії (22). Розвиток у хворих в критичному стані гіпокінезії шлунку створює небезпеку виникнення регургітації, езофагіту, нозокоміальної пневмонії, перешкоджає здійсненню інтрагастрального ентерального харчування (45).

Окремо слід виділити таке ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту, як синдром абдомінальної компресії (САК). Даний синдром представляє собою комплекс поліорганичних порушень, який розвивається на тлі підвищення тиску в черевній порожнині. Стійке підвищення внутрішньочеревного тиску або внутрішньочеревна гіпертензія (ВЧГ) може бути наслідком збільшення компонентів черевної порожнини (асцит, пухлина,

паретичне розширення кишечника, гепатомегалія тощо), або зменшенням еластичності черевної стінки чи високим тиском в грудній порожнині. Гіпертензія в черевній порожнині викликає комплексні зміни гемодинаміки, зокрема зниження кровотоку в органах черевної порожнини та нирок. Згодом відбувається зменшення венозного повернення, що, в свою чергу, разом з високим периферичним опором призводить до падіння серцевого викиду, зниження артеріального тиску та подальшого прогресування гемодинамічних розладів. Порушення центральної та органної гемодинаміки спричинює поліорганну дисфункцію, яка може набути незворотного характеру (46). За результатами клінічних спостережень розвиток ВЧГ та САК сприяє подовженню тривалості лікування у відділеннях інтенсивної терапії та збільшує ризик несприятливих наслідків (47).

Незважаючи на достатньо добре вивчену клінічну картину САК, уявлення про патофізіологічні механізми, які асоціюються з розвитком даного синдрому у людини, досі мають гіпотетичний характер. Практично всі експериментальні роботи проводились на тваринних моделях, а спостереження на людях, в тому числі дитячої категорії, представляють собою обсерваційні дослідження (47–49).

Ще однією проблемою, пов'язаною з синдромом абдомінальної компресії є відсутність узагальненої практики контролю внутрішньочеревного тиску у пацієнтів. В результаті, як вважають експерти з цього питання, фактична кількість діагностованих випадків набагато нижче розповсюдженості даного синдрому (47, 50). Загалом вважається, що внутрішньочеревна гіпертензія спостерігається у понад 50% хворих з тяжким перебігом захворювань різної природи (51, 52).

На даний час в дитячому віці до захворювань з високим ризиком розвитку інтраабдомінальної гіпертензії та абдомінальної компресії відноситься травма, кишкова непрохідність, некротизуючий ентероколіт, дефекти черевної стінки, діафрагмальна кила та септичний шок з масивною внутрішньовенною інфузією (53–55).

Серед пацієнтів дитячого віку з інфекційною патологією частота розвитку ВЧГ та САК практично не досліджена. Серед доступних публікацій ми знайшли повідомлення про випадки розвитку даного синдрому у дітей з цитомегаловірусним ентероколітом, норовірусною інфекцією, лихоманкою Денге (56–58). Проте, широке коло інших захворювань інфекційної природи також можуть супроводжуватись посиленням капілярного витоку, гепатоспленомегалією, асцитом, запальними та функціональними порушеннями шлунково-кишкового тракту, масивною інфузійною терапією тощо, які сприяють зростанню абдомінального тиску та можуть призводити до розвитку синдрому абдомінальної компресії.

Таким чином, гострі інфекційні захворювання нервової системи асоціюються з високим ризиком розвитку ускладнень з боку органів шлунково-кишкового тракту. Враховуючи різноманітний характер патологічних факторів, ураження органів шлунково-кишкового тракту можуть мати різні прояви та інтенсивність.

1.2. Сучасні підходи до оцінки уражень органів шлунково-кишкового тракту у дітей та їх корекції

Незважаючи на велике значення гастроінтестинальних порушень при захворюваннях різної природи, до цього часу відсутня чітка консенсусна позиція щодо алгоритму діагностики та визначення їх тяжкості. Це стосується як окремих клінічних симптомів, так і методів лабораторної та інструментальної діагностики (59).

Серед гастроінтестинальних ускладнень чільне місце займають порушення моторики. В гастроентерологічній практиці для вивчення рухової активності певних відділів шлунково-кишкового тракту застосовується на даний час багато методів, проте вони, звичайно, не включені до рутинної діагностики в умовах, наприклад, інфекційних відділень та відділень інтенсивної терапії.

Так, для визначення активності моторики стравоходу застосовується езофаграма, яка представляє собою рентгенографічне дослідження стравоходу, при якому пацієнт ковтає барій (контрастний агент), а рентгенолог оглядає стравохід і шлунок за допомогою рентгеноскопії. Цей тест може допомогти виявити звуження або кілові випинання стравоходу. Він також може дати приблизну оцінку активності скорочення м'язів стравоходу. Іншим методом є ендоскопічне дослідження стравоходу, під час якого можлива візуалізація слизової оболонки стравоходу за допомогою ендоскопа, що проходить через рот. Пряма візуалізація стравохідної оболонки дозволяє перевірити можливі пошкодження (езофагіт, виразки). Манометрія стравоходу допомагає визначати силу стискання м'язів стравоходу. Процедура потребує місцевої анестезії. Після встановлення трубки з манометром, пацієнта просять зробити ковтальні рухи. В цей час проводяться виміри показань тиску м'язових скорочень стравоходу. Цей тест допомагає медикам інтерпретувати, чи є проблема з моторикою стравоходу або функцією нижнього стравохідного сфінктера. Ще одним методом є 24-годинний моніторинг рН. Для цього через носовий отвір в стравохід до рівня езофагеального сфінктера заводиться спеціальна туба з датчиком рН. Показання датчика передаються на комп'ютер. Даний спосіб дозволяє проводити вимірювання кислотності в стравоході протягом добового періоду. Метод вважається «золотим стандартом» для визначення наявності рефлюксної хвороби стравоходу (гастро-езофагеальна рефлюксна хвороба). Іншою модифікацією методу є застосування спеціального автономного датчика, який не потребує застосування зонду. Рух рідини в ретроградному напрямку з шлунка в стравохід також визначається за допомогою імпеданс-тесту. За методикою проведення він схожий на добовий моніторинг рН із встановленням зонду на рівні езофагеального сфінктера, проте датчик реєструє рух рідини зі шлунка в стравохід. Даний тест також застосовується для пацієнтів з симптомами рефлюксу і може бути більш ефективний за 24-годинний моніторинг рН (60–62).

Для вивчення функціональної активності шлунка також можливе застосування фіброгастроскопії, яка дозволяє виявляти пошкодження слизової оболонки. Крім того існує метод сцинтиграфії, який дозволяє відстежувати рух харчового вмісту за допомогою радіоактивної мітки. Тест дозволяє визначити швидкість спорожнення шлунка, але його проведення потребує використання спеціальної камери для стеження. Іще одним тестом для оцінки моторики шлунка є електрогастрограма. Методика полягає у вимірюванні електричної активності м'язів шлунка та дозволяє зробити висновок про частоту скорочення шлункової мускулатури. Безпосередньо скорочувальну активність можуть виміряти за допомогою шлункового зонду, оснащеного датчиками тиску. Сучасні технології також дозволяють використовувати для визначення швидкості спорожнення шлунка бездротові капсули, які передають інформацію про проходження відділів ШКТ на комп'ютер, і ці дані згодом можуть бути проаналізовані лікарем. В умовах відділень інтенсивної терапії також часто застосовується оцінка швидкості спорожнення шлунка за кількістю шлункового вмісту через певний проміжок часу після прийому їжі. Методика передбачає встановлення гастрального зонду (63–65).

Тонкий кишечник у проксимальних відділах також може бути доступний фіброскопічному обстеженню. Для визначення скоротливої активності в даному відділі може застосовуватись манометрія тонкої кишки (антродуоденальна манометрія). Це передбачає розміщення довгої трубки з датчиками тиску на ній, яка проходить через шлунок і в тонкий кишечник. Реєстрація показань, звичайно, триває декілька годин. Іншим варіантом оцінки дисфункції тонкого відділу кишечника є визначення надмірного бактеріального росту. Надмірний бактеріальний ріст може бути виявлений за допомогою дихальної проби на водень. Якщо бактерії знаходяться у великій кількості в тонкому кишечнику, вони виділяють водень, частина якого всмоктується в кров, переноситься в легені і видихається там, де його можна виявити. Техніка проведення передбачає вживання пацієнтом цукрового розчину з наступним

видиханням повітря в спеціальний резервуар кожні 15 хвилин протягом двох годин (66, 67).

Оцінку товстого відділу кишечника можна вивчати за допомогою клізм з рентгенконтрастним матеріалом (барій). Заповнений барієм товстий кишечник при рентгенологічному дослідженні дозволяє дослідити анатомію товстої кишки. Інші методи використовують фіброоптичні методи, завдяки яким можливо оглянути внутрішню частину прямої та товстої кишок (сигмоїдоскопія або колоноскопія). Через виражені больові відчуття процедура, як правило, вимагає седації. Існують також методи, які досліджують час транзиту товстої кишки. Найбільш прості методи полягають у проковтуванні послідовно капсул, що містять дрібні маркери, з наступним рентгенологічним контролем. Даний тест може бути корисний при виявленні запорів різних типів. Сцинтиграфічні дослідження можуть проводитись шляхом маркування матеріалу ізотопом з наступним відстеженням просування матеріалу через кишечник. Важливим симптомом, який також характеризує швидкість пасажу через товстий кишечник є діарея. Частота та об'єм випорожнень допомагають оцінити швидкість руху по товстому кишечнику (68, 69).

В умовах відділень, які не належать до гастроентерологічного профілю, зокрема у відділеннях інтенсивного лікування, для клінічної оцінки моторної функції кишечника частіше визначають перистальтичну активність за допомогою аускультатії, а також за змінами консистенції та частоти випорожнень. При аускультатії проводиться аналіз частоти шумів, які утворюються перистальтичними рухами. Методика проста, проте недостатньо стандартизована. Частіше пропонується проводити аускультатію впродовж не менше однієї хвилини в двох різних квадрантах живота. Нормальним вважається частота перистальтичних шумів в межах 5-35 звуків за хвилину. (70). Варто зауважити, що клінічне значення абдомінальних шумів з частотою, яка виходить за межі нормальних значень, залишається невизначеним (70, 71). Під час виконання методики слід також враховувати, що на показники перистальтичної активності може впливати положення хворого, проведення

пальпації, штучна вентиляція тощо. Останніми роками із впровадженням цифрових технологій методика аналізу перистальтичних шумів удосконалюється за допомогою електронної реєстрації та комп'ютерного аналізу та інтерпретації результатів (72, 73).

Серед методів візуалізації в клінічних умовах частіше застосовується ультразвукове дослідження (УЗД). Звичайно, показанням до проведення дослідження являється поява абдомінальних симптомів. Дослідження може бути корисним при ураженні солідних органів при таких захворюваннях як холангіт, холецистит та панкреатит. Дослідження також дозволяє оцінювати перистальтичну активність окремих відділів шлунково-кишкового тракту (74).

Ще одним з методів візуалізації, який досить часто застосовується в клінічній практиці, є оглядова рентгенографія органів черевної порожнини. Цей метод може бути корисний для діагностики непрохідності кишечника, проте загалом його діагностичні можливості при функціональних розладах шлунково-кишкового тракту вельми обмежені і на сучасному етапі все частіше звучать рекомендації щодо зменшення його невиправданого використання (75).

Іншою важливою характеристикою функціонального стану шлунково-кишкового тракту є його бар'єрна функція. Серед лабораторних методів є дослідження, які дозволяють визначати проникність стінки кишечника. Це дозволяє оцінювати стан бар'єрної функції шлунково-кишкового тракту. Проникність тонкої кишки часто оцінюють шляхом вимірювання екскреції з сечею певних водорозчинних цукрів, які не піддаються метаболізму. Зокрема, в таких тестах використовують високомолекулярні олігосахариди, такі як лактулоза або високомолекулярний поліетиленгліколь (ПЕГ), та цукри з низькою молекулярною вагою, такі як маніт і L-рамноза, або низькомолекулярний ПЕГ (400 кДа). Передбачається, що високомолекулярні цукри проникають через кишечну стінку парацелюлярно, а дрібні молекули – трансцелюлярно та парацелюлярно. Отже, коли бар'єрна функція порушується, зростає парацелюлярний транспорт і змінюється співвідношення екскретованих із сечею молекул. Зважаючи на те, що в товстому кишечнику цукри можуть

метаболізуватись мікрофлорою, ця методика оцінює переважно роботу тонкого відділу кишечника. В дослідженнях було продемонстроване прогностичне значення тестів на проникливість цукрів при целиакії, хворобі Крона та неспецифічному виразковому коліті (76).

Достатньо вивченими та перспективними біомаркерами, які відображають цілісність епітелію та бар'єрну функцію кишкової стінки є білки, що зв'язують жирні кислоти (FABP). Кишковий FABP (I-FABP) міститься в основному в ентероцитах тонкої кишки і в невеликій кількості в товстій кишці. Печінковий тип FABP (L-FABP) знаходиться вздовж всього кишечника, а також у печінці та нирках. Дані білкові маркери визначаються у плазмі крові та сечі за допомогою ІФА. До цього часу кишкові FABP продемонстрували прогностичне значення в клінічних дослідженнях у хворих на целиакію, ішемію кишечника, некротизуючий коліт, панкреатит та у пацієнтів, які перенесли трансплантацію печінки (77). Альтернативними дрібномолекулярними маркерами цілісності епітелію кишечника є білки, що входять до комплексу щільного з'єднання. Дослідження у пацієнтів із хворобою Крона показали, що зростання клаудину-2, та зниження клаудинів 5 та 8 призводить до порушення структури щільних з'єднань та асоціюється з порушенням бар'єрної функції кишечника при даному захворюванні (78). Досить багато робіт присвячено іншому білку щільного з'єднання, зонуліну. Було виявлено, що рівень даного протеїну суттєво збільшений у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника і корелює з тяжкістю діарейних проявів у пацієнтів з даним захворюванням (79). Аналогічно, значно більшу кількість зонуліну визначали у сироватці крові хворих на целиакію та ожиріння, ніж у здорових з групи контролю (80).

Серед потенційних маркерів ураження кишечника розглядається також цитрулін. Дана амінокислота виробляється ентероцитами тонкого кишечника з глютаміну, але не включається до складу білків. Вважається, що рівень цитруліну віддзеркалює функціональний стан ентероцитів. Зокрема, було показано, що у пацієнтів на тлі хіміотерапії цитрулін корелював з масою епітеліоцитів тонкого кишечника (81).

Зростання проникності стінки кишечника також може бути результатом запального процесу в ній. У зв'язку з цим, інтерес також викликають біомаркери, які характеризують запалення кишечника. На даний час серед таких достатньо добре вивчені кальпротектин та ліпокалін 2. Кальпротектин переважно виробляється нейтрофілами та макрофагами, а підвищена проникність запаленої слизової дозволяє кальпротектину, що виділяється з активованих нейтрофілів, потрапляти в просвіт кишечника (82). Ліпокалін 2, або по-іншому, асоційований з желатиназою ліпокалін нейтрофілів (NGAL), також зарекомендував себе як чутливий неінвазивний маркер запалення кишечника. Ліпокалін 2 був виявлений як в епітеліальних клітинах, так і в нейтрофілах, які приймали участь в інфільтрації тканин. Цей протеїн зв'язується з бактеріальним сидерфором – ентеробактіном, тим самим пригнічуючи ріст бактерій у обмеженому залізом середовищі кишки (83). Нещодавні дослідження серед пацієнтів з хворобою Крона показали, що ліпокалін 2 суттєво підвищується під час активного періоду хвороби, порівняно зі здоровими (84).

Останнім часом також активно вивчалась роль в бар'єрній функції кишечника мікроРНК (miRNA). Зокрема, дослідженнями було показано, що такі мікроРНК, як miRNA-222, miRNA-30, miRNA-29b, miRNA-503, miRNA-195 та miRNA-320a, відіграють значну роль у регуляції регенерації епітелію, механізмах захисту та бар'єрній функції епітелію (85). Механізми, завдяки яким ці мікроРНК забезпечують стабільність кишечного бар'єру, остаточно не встановлені, але дані молекули розглядаються як перспективні біомаркери дисфункції кишечника та захворювань, зокрема таких як запальні захворювання кишечника та рак (86, 87).

Гістологічне дослідження з використанням біоптатів тканин тварин і людини також є поширеним експериментальним способом вивчення бар'єрної функції кишечника (88). Дослідження на тканинах дозволяють вивчати тонкі молекулярні механізми застосовуючи мічені антитіла. Зокрема, у пацієнтів із синдромом подразненого кишечника за допомогою гістологічного дослідження

було виявлено, що зниження концентрації таких протеїнів щільних з'єднань, як E-кадгерину та білка апікальної частини (ZO-1), пов'язане з порушенням бар'єрної функції та корелює з інтенсивністю та тривалістю патологічних симптомів у даної категорії пацієнтів (89). Гістологічна методика виходить за межі лише дослідження клітинного компоненту. Фіксація нативних препаратів дозволяє також вивчати пристінковий кишечний вміст, зокрема слиз та мікробну флору (90). Так, завдяки гістологічному дослідженню було виявлено, що у пацієнтів з виразковим колітом спостерігається знижений рівень концентрації факторів диференціації келихоподібних клітин, таких як NATH1 та KLF4 (91).

Ще однією складовою шлунково-кишкового тракту, яка відіграє важливу роль в його функціонуванні є мікробіом кишечника. Мікробіоту кишечника, через її багатогранні функції, інколи навіть називають окремим органом (92). Мікробна флора, зокрема, приймає участь у процесах травлення та абсорбції, виробляє вітаміни групи B і K і коротколанцюгові жирові кислоти, які живлять ентероцити та модулюють імунні функції. Крім того, мікробіота допомагає розвитку кишечника, сприяючи васкуляризації, потовщенню ворсинок, розширенню поверхні слизової, виробленню слизу, розмноженню клітин та підтримці епітеліальних з'єднань. При цьому, вплив мікробіоти не обмежується кишечником, а впливає на фізіологію більшості органів людини, навіть головного мозку (93). Для вивчення мікробіому кишечника на даний час існує декілька можливих технік. Зокрема, для дослідження мікрофлори тонкого кишечника, а точніше для діагностики надмірного бактеріального росту, може застосовуватись дихальний тест. Проте, на сьогоднішній день точність даного методу викликає сумніви (94). Класичні культуральні методи залишаються основними для виявлення окремих видів та груп мікроорганізмів, в тому числі патогенних, і вивчення їх біологічних властивостей. Проте, можливості даного методу до цього часу достатньо обмежені. Культивуванню доступна лише незначна кількість з майже тисячі різновидів бактерій, які входять до складу

людського мікробіому. Наразі проводяться дослідження з метою розширення можливостей бактеріологічного методу (95).

Для діагностики ураження печінки протягом останнього півстоліття в клінічній практиці звичайно використовуються сироваткові біомаркери, такі як аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), лужна фосфатаза (ЛФ) та загальний білірубін. АЛТ й АСТ містяться в гепатоцитах, і під час гострого ураження печінкових клітин внаслідок некрозу чи апоптозу відбувається вивільнення даних ферментів та потрапляння їх у кровотік. Підвищення рівня АЛТ та АСТ у сироватці крові, як правило, добре співвідноситься зі швидкістю загибелі гепатоцитів та вивільнення їх вмісту. Підвищення рівня ЛФ у сироватці крові, як правило, свідчить про пошкодження каналцевої мембрани або біліарних епітеліальних клітин. Підвищений рівень загального білірубину може відображати порушення функціонування печінки або зміни в продукції білірубину (гемоліз) чи переробці. Однак у даних традиційних сироваткових маркерів існують і певні недоліки. Жоден з цих маркерів не є повністю специфічним для ушкодження печінки і не дає інформацію щодо механізму пошкодження. Крім того, вивільнення в обіг клітинних біомаркерів, таких як АЛТ та АСТ, відбувається тоді, коли пошкодження гепатоцитів вже відбулися, і тому ці тести не можуть бути використані для виявлення ранніх стадій пошкодження. Більше того, підвищення рівня сироваткового АЛТ/АСТ може відбуватися під час лікування препаратами, які не мають вираженого гепатотоксичного ефекту (96). Відомо також, що АЛТ та АСТ містяться в клітинах гепатоцитів, які розташовуються переважно в перипортальних ділянках і менше представлені в інших регіонах печінки (97). До недоліків даних тестів також відносять довгий період напіввиведення. Зокрема, повернення до нормальних значень даних показників може тривати до 7 днів після припинення згубного впливу (97).

Серед нових сироваткових маркерів для діагностики ушкодження печінки називають МікроРНК-122 (miR-122) та глутаматдегідрогеназу (ГЛДГ). Дані тести вважаються більш чутливими та специфічними маркерами ураження

печінки, ніж АЛТ. ГЛДГ представляє собою фермент, який розташовується у матриксі мітохондрій та бере участь в окисленні амінокислот і продукції сечовини. Цей білок в першу чергу представлений у периферичній області печінки, хоча у незначній кількості він також міститься у нирках та мозку. Дослідження показали певні переваги ГЛДГ перед АЛТ для діагностики некрозу гепатоцитів та його кращу кореляцію з тяжкістю ушкодження. До переваг ГЛДГ відносять також коротший, ніж у АЛТ період напіввиведення (16 годин проти 47 годин) (96).

Циркулююча мікроРНК-122 також вважається специфічним маркером пошкодження печінки, оскільки майже 70% її міститься у гепатоцитах, і лише незначна кількість присутня в інших тканинах. Дослідження показали, що зростання мікроРНК-122 спостерігається раніше, порівняно з АЛТ/АСТ при гострій травмі печінки. Це дає підстави розглядати мікроРНК-122 як більш чутливий діагностичний тест, порівняно з класичними трансаміазами (98).

До перспективних біомаркерів ураження печінки відносять також альфа-глутатіон S-трансферазу. До переваг даного тесту відносять те, що фермент представлений майже в усіх ділянках печінки. Період напіввиведення його становить лише 6,4 години (97).

Ще одним представником нових печінкових біомаркерів є білок, що зв'язує жирні кислоти, а саме його печінковий варіант (L-FABP, FABP1). Даний білок є ендogenous антиоксидантним білком і розташовується насамперед у печінці, а також у клітинах епітелію проксимальних каналців нирок. L-FABP є ключовим регулятором метаболізму жирних кислот. Рівень L-FABP корелює з ушкодженням гепатоцитів при травмах печінки та гепатитах (99). Результати досліджень свідчать, що рівень L-FABP зростає раніше, ніж АЛТ, при пошкодженні гепатоцитів дією лікарських засобів, а також суттєво раніше за АЛТ повертається до нормальних значень після припинення шкідливого впливу (100).

Узагальнюючи вищенаведене, можна зробити висновок, що асортимент методів об'єктивної оцінки функціонального стану органів шлунково-

кишкового тракту, які можна було б застосовувати для пацієнтів з гострими нейроінфекціями, достатньо обмежений і потребує розширення та удосконалення.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріали дослідження

Дослідження проспективне, когортне, обсерваційне. Критерії включення: діти від 1 місяця до 18 років з гострими інфекційними захворюваннями нервової системи. Критерії виключення: госпіталізація після 5-го дня захворювання, наявність хронічної патології органів шлунково-кишкового тракту, яка могла вплинути на результати дослідження.

Дослідження проводилися в клініці дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця на базі Київської міської дитячої клінічної інфекційної лікарні (КМДКІЛ), де впродовж 2013–2017 років було обстежено 117 дітей з гострими інфекційними захворюваннями центральної нервової системи. Вік хворих становив від 1 місяця до 18 років. Хлопчиків було 69 (59,0%), дівчат – 48 (41,0%) (рис. 1.1).



Рис. 1.1. Розподіл дітей з гострими нейроінфекціями за статтю.

Медіана віку становила 6 років 5 місяців. У віковій структурі дітей першого року життя (від 1 до 12 місяців) було 18 (15,4%), від 13 місяців до 2 років – 7 (6,0%), від 2 до 5 років – 31 (26,5%), від 6 до 11 років – 32 (27,4%) та старших 12 років – 29 (24,8%) (рис. 1.2).

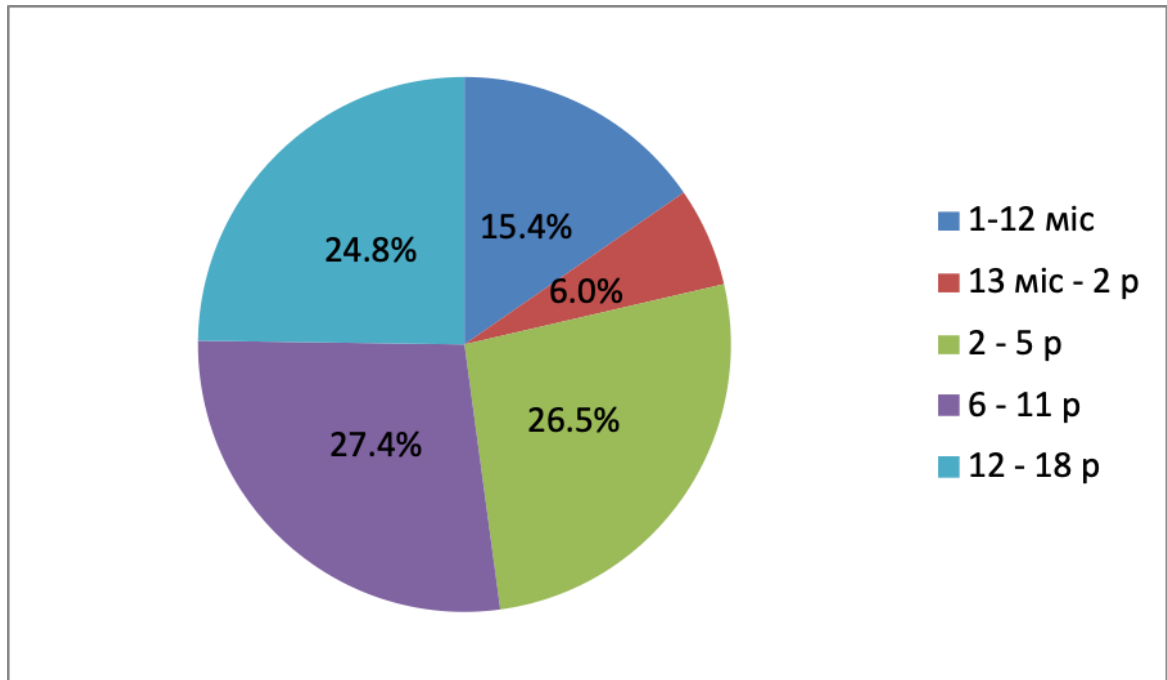


Рис. 1.2. Розподіл дітей з гострими нейроінфекціями за віком.

Фізичний та психомоторний розвиток у всіх пацієнтів відповідав віку. В анамнезі дітей, залучених до дослідження, не було даних про наявність хронічних захворювань. 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 (рис. 1.3).

Серед пацієнтів з бактеріальним менінгітом у 32 (52,5%) діагностовано менінгококову етіологію, у 3 (4,9%) збудником був пневмокок, у 1 (1,6%) – ешерихія колі, у 25 (41,0%) – збудник захворювання не був встановлений. В тому числі у 25 пацієнтів з менінгококовим менінгітом захворювання поєднувалось з менінгококкемією. 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%).

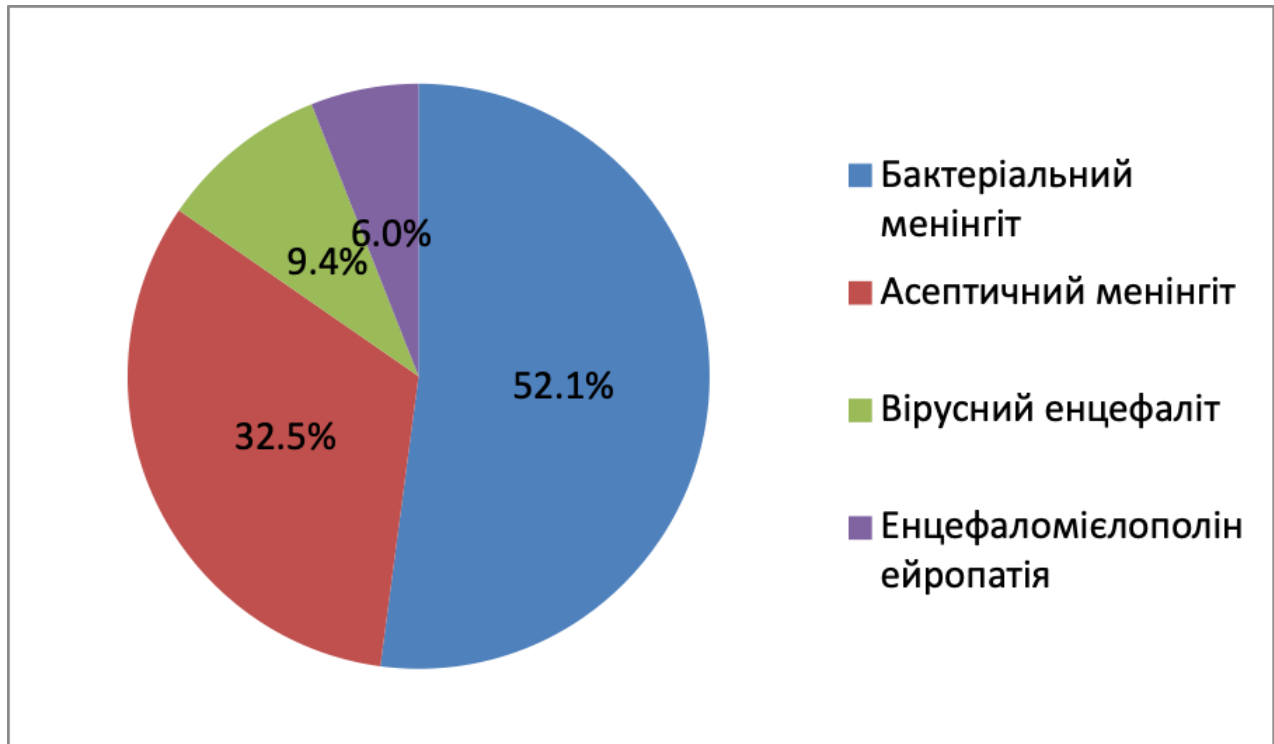


Рис. 1.3. Розподіл дітей з гострими нейроінфекціями за нозологічними формами.

День госпіталізації від початку хвороби серед дітей з бактеріальними менінгітами в середньому становив $1,82 \pm 1,22$ днів (від 1 до 5 днів). Середня тривалість стаціонарного лікування серед дітей з бактеріальними менінгітами була $26,6 \pm 12,72$ днів (від 1 до 84 днів). Серед хворих на асептичний менінгіт етіологія була встановлена у 3 дітей (у 2 – HSV-1, у 1 – ентеровірус), у 35 – етіологія не визначена. Медіана віку становила 11 років 2 місяці (від 3 місяців до 18 років). У віковій структурі дітей першого року життя (від 1 до 12 місяців) було 2 (5,3%), від 13 місяців до 2 років – 1 (2,6%), від 2 до 5 років – 4 (10,5%), від 6 до 11 років – 17 (44,7%) та старших 12 років – 14 (36,8%). Хлопчиків було 25 (65,8%), дівчат – 13 (34,2%). День госпіталізації від початку хвороби серед дітей з асептичними менінгітами в середньому становив $2,00 \pm 1,21$ днів (від 1 до

5 днів). Тривалість стаціонарного лікування в цій групі хворих була в середньому $21,5 \pm 5,10$ днів (від 10 до 30 днів).

Серед етіологічних чинників енцефаліту у 4 пацієнтів була встановлена VZV етіологія, у 4 хворих виявлений HSV-1, у 1 – EBV. Медіана віку становила 8 років 0 місяців (від 22 місяців до 16 років 1 місяця). У віковій структурі дітей першого року життя (від 1 до 12 місяців) не було, від 13 місяців до 2 років – 1 (9,1%), від 2 до 5 років – 3 (27,3%), від 6 до 11 років – 2 (18,2%) та старших 12 років – 5 (45,5%). Хлопчиків було 6 (54,5%), дівчат – 5 (45,5%). День госпіталізації від початку хвороби серед дітей з енцефалітами в середньому становив $3,82 \pm 1,08$ днів (від 2 до 5 днів). Середня тривалість стаціонарного лікування в цій групі хворих була $47,4 \pm 26,94$ днів (від 13 до 94 днів).

У 5 пацієнтів з енцефаломієлополінейропатією етіологічний чинник не був встановлений, у 1 пацієнта захворювання асоціювалось з HSV-1 інфекцією, у 1 – з ентеровірусною інфекцією. Медіана віку становила 3 роки 3 місяці (від 17 місяців до 12 років). У віковій структурі дітей першого року життя (від 1 до 12 місяців) серед даних пацієнтів не було, від 13 місяців до 2 років – 1 (14,3%), від 2 до 5 років – 3 (42,9%), від 6 до 11 років – 3 (42,9%) та старших 12 років – не було. Хлопчиків було 6 (85,7%), дівчат – 1 (14,3%). День госпіталізації від початку хвороби серед дітей з енцефаломієлополінейропатіями в середньому становив $1,86 \pm 1,21$ днів (від 1 до 4 днів). Тривалість стаціонарного лікування в цій групі хворих була в середньому $31,1 \pm 8,51$ днів (від 20 до 45 днів).

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.

Суб'єктивні, об'єктивні дані та результати додаткових досліджень були зареєстровані в спеціально розробленій реєстраційній картці пацієнта.

2.2. Методи дослідження:

1. Клінічні методи дослідження. 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)) (101) (таблиці 2.1, 2.2).

Таблиця 2.1

Pediatric Overall Performance Categories (PCPC)

Норма (оцінка = 1)	Дитина активна, здатна виконувати всі повсякденні форми активності за віком. Медичні та фізичні проблеми не порушують нормальної активності.
Незначне порушення (оцінка = 2)	Незначні хронічні або медичні проблеми заважають, але дитина здатна самостійно виконувати основні повсякденні форми активності за віком.
Помірне порушення (оцінка = 3)	Дитина не здатна виконувати більшість повсякденних форм активності за віком, але дитина здатна самостійно виконувати окремі повсякденні форми активності за віком.
Тяжке порушення (оцінка = 4)	Дитина не здатна виконувати більшість повсякденних форм активності за віком. Дитина потребує сторонньої допомоги для виконання більшості повсякденних форм активності за віком.
Кома/вегетативний стан (оцінка = 5)	Кома або вегетативний стан

Functional Status Scale (FSS)

	Норма	Незначна дисфункція	Помірна дисфункція	Тяжка дисфункція	Дуже тяжка дисфункція
Оцінка	1	2	3	4	5
Неврологічний статус	Нормальна активність та соціальний контакт	Сонлива, але прокидається від шуму, дотику; або періоди порушення соціального контакту	Летаргія або збудження	Мінімальна активність при стимуляції (ступор)	Відсутність реакції на стимули, кома або вегетативний стан
Чутливість	Немає порушень слуху, зору та дотику	Підозра про втрату слуху або зору	Не реагує на звукові або зорові стимули	Не реагує на звукові та зорові стимули	Порушена відповідь на дотик
Комунікація	Адекватна вокалізація, адекватна міміка або жести	Ослаблена вокалізація, міміка або соціальний зв'язок	Відсутність адекватної поведінки	Відсутня реакція на дискомфорт	Неможливість контакту
Рухові функції	Скоординовані рухи, нормальний контроль м'язів та усвідомлення дій	Порушення функції одної кінцівки	Порушення функції двох чи більше кінцівок	Поганий контроль рухів голови	Дифузна спастика, параліч, децеребраційна або декортикаційна поза

Продовження табл. 2.2

Харчування	Вся їжа – через рот, допомога відповідно віку	Голод або необхідність допомоги невідповідно віку	Часткове або повне годування через зонд	Ентеральне та частково парентеральне харчування	Повне парентеральне харчування
Дихання	Кімнатне повітря, без штучних допоміжних засобів	Кисень або санація дихальних шляхів	Трахеостомія	Дихання з постійним позитивним тиском в дихальних шляхах весь день або частину дня; або механічна вентиляція частину дня	Механічна вентиляція протягом доби

Ураження органів ШКТ оцінювали та класифікували згідно рекомендацій Європейської асоціації з інтенсивної медицини (European Society of Intensive Care Medicine, ESICM, 2012) (70). За даною класифікацією рекомендується чотири ступеня гострого ураження шлунково-кишкового тракту: 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) (таблиця 2.3).

Шкала тяжкості гострого ураження ШКТ

Ступінь ураження	Визначення
Ступінь I	Ризик розвитку дисфункції/недостатності ШКТ. Функція шлунково-кишкового тракту частково порушена, проявляється як симптоми ШКТ, пов'язані з відомою причиною і розглядаються як транзиторні.
Ступінь II	Дисфункція ШКТ. ШКТ не здатний виконувати травлення та всмоктування належним чином, щоб задовольнити потреби в живильних речовинах та рідині. При цьому проблема ШКТ не змінює загальний стан пацієнта.
Ступінь III	Недостатність ШКТ. Втрата функції ШКТ, коли, незважаючи на втручання, не досягається відновлення функції ШКТ та загального стану.
Ступінь IV	Недостатність ШКТ з вторинним ураженням інших органів. Порушення функції ШКТ, яке створює загрозу життю пацієнта через розвиток поліорганної дисфункції та/або шоку.

Тяжкість діарейного синдрому оцінювали за кількістю епізодів впродовж доби. Тяжкість оцінювали як легку при частоті випорожнень до 5 епізодів на добу, середньої тяжкості – від 6 до 9 епізодів на добу, тяжку – при частоті випорожнень понад 10 епізодів на добу (102).

Закреп діагностували при відсутності самостійного випорожнення протягом 72 годин (11). Діарею визначали у пацієнтів при появі рідкого стулу та/або збільшення частоти випорожнень > 3 епізодів на день (103).

2. Загальні клінічні аналізи крові, сечі, спинно-мозкової рідини (СМР) виконувались в локальній лабораторії КМДКІЛ. Визначались фізичні параметри СМР (колір, прозорість), концентрація лейкоцитів з оцінкою субпопуляцій у відсотках, вміст еритроцитів, рівень білку, глюкози та хлоридів, фарбування за Грамом з наступною мікроскопією мазку. Гематологічний аналіз проводився за допомогою гематологічного аналізатора та мікроскопічного дослідження. Визначалась кількість еритроцитів, тромбоцитів та лейкоцитів з лейкоцитарною формулою.

3. Біохімічні дослідження проводились в локальній лабораторії КМДКІЛ. В даний групі тестів визначались маркери запалення (С-реактивний білок (СРБ), прокальцитонін (ПКТ)), показники функціонального стану клітин печінки (концентрація білірубину та його фракцій в сироватці крові, рівень трансаміназ, тригліцериди, холестерин), глюкоза крові, лактат крові, лактатдегідрогеназа (ЛДГ), загальний білок та білкові фракції, сечовина, креатинін, показники коагулограми (протромбомбіновий час (ПЧ), протромбіновий індекс (ПТІ), активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), фібриноген), показники кислотно-лужного стану крові (рН, надлишок основ (ВЕ) та стандартний надлишок основ (SBE)). Більшість показників крові досліджувались за допомогою біохімічного аналізатора «Mindray BA-88A», показники коагулограми – за допомогою напівавтоматичного аналізатора «Humaclot Junior». Референтні значення біохімічних показників, які використовуються в локальній лабораторії наведені у таблиці 2.4.

Референтні значення біохімічних показників локальної лабораторії

Показник	Значення	Одиниці виміру
Білірубін загальний	8,5-20,5	мкмоль/л
Прямий	0-1,2	мкмоль/л
Непрямий	8,5-20,5	мкмоль/л
АЛТ	0,10-0,70 <40	ммоль/л Од/л
АСТ	0,10-0,60 5-45	ммоль/л Од/л
Лужна фосфатаза	<270	Од/л
ЛДГ	125-220	Од/л
ГГТП	10-26	Од/л
Загальний білок	65-85	г/л
Альбуміни	50-65	%
Глобуліни	35-48	%
Сечовина	2,50-8,33	ммоль/л
Креатинін	0-2 міс <91 2-12 міс <37 1-2 років <36 3-4 років <42 5-6 років <52 7-8 років <53 9-10 років <65 11-12 років <70 13-14 років <77 Дорослі жінки <80 Дорослі чоловіки <110	мкмоль/л
Глюкоза	3,3-6,0	ммоль/л
Лактат	0,5-2,2 (венозна кров) 0,5-1,6 (артеріальна кров)	ммоль/л
С-реактивний білок	<6	мг/л
Прокальцитонін	<0,02	нг/мл

4. Мікроскопічне дослідження фекалій (копрограма). Дослідження проводилось в локальній лабораторії КМДКІЛ.

5. Специфічну діагностику інфекцій проводили за допомогою бактеріологічного дослідження біологічних рідин, визначення специфічних антитіл методом імуноферментного аналізу (ІФА), визначення специфічних антигенів у СМР методом латекс-аглотинації та методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

6. Біомаркери ураження органів ШКТ I-FABP та L-FABP досліджувались в сироватці крові методом імуноферментного аналізу (аналізатор Sunrise Tecan, реагенти Human, ELISA, Hycult biotech). Дослідження L-FABP та I-FABP проводилось впродовж першої доби після госпіталізації, повторне визначення рівня L-FABP та I-FABP здійснювали через 6-8 днів після першого дослідження. Нормальним вважали рівень I-FABP в межах 2 пг/мл (104). Для показника L-FABP нормальними вважали значення в межах 20 нг/мл (105).

7. Визначення показника D-димеру в сироватці крові проводилось методом турбодиметрії на аналізаторі Cobas Integra 400 plus. Показник D-димеру визначався протягом першої доби перебування в стаціонарі. Підвищеним вважали рівень D-димеру $>0,5$ мкг/мл (106).

8. УЗД ОЧП проводились за допомогою апарату Siemens Sonoline Sienna оснащеного конвексними датчиками 5-7 МГц та 2,5-4,0 МГц за стандартною процедурою. Обстеження проводилось за показаннями.

9. За показаннями застосовувались методи нейровізуалізації (МРТ, КТ), електроенцефалографія, нейроміографія.

10. Отримані дані вводились до електронної бази даних. В наступному проводилась їх статистична обробка. Для представлення та опису даних розраховувались медіани, мінімальні та максимальні значення, середні показники (M) та стандартне відхилення (SD). Для вибірок проводилась оцінка нормальності розподілу величин за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. При нормальному розподілі відмінності між середніми величинами визначалась параметричним методом (критерій Стюдента), при ненормальному розподілі –

за допомогою непараметричних методів (тест Манна-Уїтні). Для визначення різниці якісних показників застосовували χ^2 -квадрат, точний критерій Фішера.

Для вивчення взаємозв'язку показників розраховували відношення шансів (ВШ), 95% довірчий інтервал (95% ДІ). Для виявлення зв'язку між якісними та кількісними показниками застосовувався точково-бісеріальний коефіцієнт кореляції, r_{tb} ; для визначення асоціації між кількісними показниками використовували коефіцієнт кореляції Спірмена, Rho . Статистично достовірними вважали результати з похибкою $p < 0,05$.

10. Дослідження виконані з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000) та Наказу МОЗ України N 690 від 23.09.2009 р. (протокол N 2 від 18.10.2012 р.).

РОЗДІЛ 3.

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ З ГОСТРИМИ НЕЙРОІНФЕКЦІЯМИ

Інфекційні ураження центральної нервової системи можуть охоплювати мозкові оболонки (менінгіт) або/та речовину головного мозку (енцефаліт, менінгоенцефаліт). В деяких випадках в процес залучається спинний мозок (мієліт, енцефаломієліт) та периферичні нерви (енцефаломієлонеуропатія).

Збудниками менінгітів звичайно стають бактерії (гнійний, бактеріальний менінгіт) та віруси (серозний, асептичний, вірусний менінгіт). За опублікованими даними майже 90% бактеріальних менінгітів в дитячому віці викликаються трьома збудниками: менінгокок, пневмокок та гемофільна паличка (107). В структурі вірусних менінгітів домінують ентеровіруси, герпесвіруси, віруси епідемічного паротиту та кору (108).

Причинами енцефалітів, енцефаломієлітів переважно є віруси (герпесвіруси, ентеровіруси, арбовіруси, міксовіруси та ін.). При цьому розвиток захворювання можливий внаслідок як прямого ураження, так через імуноопосередкований механізм (постінфекційний енцефаліт) (109).

Внаслідок широкого впровадження останніми роками вакцинації проти бактеріальних та вірусних збудників в багатьох країнах спостерігається суттєве зменшення питомої ваги захворювань нервової системи, спричинених вакцинкованими інфекціями (110–112).

Діагностика гострих нейроінфекцій комплексна і включає як стандартні епідеміологічні, клініко-лабораторні тести, так і сучасні серологічні, молекулярно-генетичні та нейровізуалізуючі методики (113–116).

В межах нашого дослідження обстежено 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.

Бактеріальні менінгіти.

Серед 61 пацієнта з бактеріальним менінгітом у 32 (52,5%) діагностовано менінгококову етіологію, у 3 (4,9%) збудником був пневмокок, у 1 (1,6%) – ешерихія колі, у 25 (41,0%) – збудник захворювання не був встановлений. В групі пацієнтів з менінгококовою етіологією у 25 пацієнтів з менінгококовим менінгітом захворювання поєднувалось з менінгококкемією.

Медіана віку становила 4 роки 5 місяців (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%).

Більшість пацієнтів (60,7%) з бактеріальними менінгітами госпіталізувалась протягом першої доби від початку захворювання. Протягом перших трьох діб від початку хвороби були госпіталізовані 90,2% дітей з бактеріальним менінгітом. Середній день госпіталізації від початку хвороби серед дітей даної групи становив $1,82 \pm 1,22$ днів (від 1 до 5 днів). Середня тривалість стаціонарного лікування серед дітей з бактеріальними менінгітами була $26,6 \pm 12,72$ днів (від 1 до 84 днів).

У всіх пацієнтів даної групи хворих з бактеріальними менінгітами під час госпіталізації спостерігалась лихоманка. Середній показник становив $38,92 \pm 0,65^\circ\text{C}$. При цьому, максимальна температура тіла у 2 (3,3%) хворих була в межах $37-38^\circ\text{C}$, у 39 (63,9%) – $38-39^\circ\text{C}$, у 20 (32,8%) – вище 39°C .

Скарги на головний біль при госпіталізації були у 23 (37,7%) дітей з бактеріальними менінгітами. Характер головного болю у всіх випадках був інтенсивний та погано полегшувався прийомом нестероїдних протибольових засобів (парацетамол, ібупрофен).

Скарги на блювання відмічались у більшості (36/59,0%) хворих з бактеріальними менінгітами. У 33 дітей блювання було багаторазовим (більше 2 епізодів), у 3 – одноразовим.

Серед дітей з бактеріальними менінгітами судомний синдром спостерігався у 5 (8,2%) хворих. У всіх випадках судомні напади носили генералізований клоніко-тонічний характер, супроводжувались втратою свідомості та потребували застосування антиконвульсантів.

Порушення свідомості при госпіталізації відмічались у 11 дітей даної групи. За оцінкою по Шкалі Ком Глазго (ШКГ) серед дітей з порушеннями свідомості коматозний стан (оцінка ШКГ ≤ 8) був діагностований у 3 дітей, сопор (оцінка ШКГ 9-12) – у 5 хворих та у 3 – оглушення (оцінка ШКГ 13-14 балів).

Парези та паралічі скелетних м'язів серед дітей з бактеріальними менінгітами, які знаходились під нашим спостереженням, не відмічались.

Порушення функції черепних нервів (ЧМН) спостерігались у 7 дітей з бактеріальними менінгітами. Порушення ЧМН включали у 2 дітей даної групи ураження VI пари черепних нервів та у 5 інших – VII пари ЧМН.

Катаральні симптоми у вигляді проявів запалення верхніх дихальних шляхів відмічались у 14 (23,0%) хворих з бактеріальними менінгітами. В усіх випадках тяжкість катаральних проявів була незначна і не потребувала специфічного та місцевого лікування.

Серед дітей з бактеріальними менінгітами у 5 (8,2%) хворих на момент госпіталізації були скарги на болі в животі. Абдомінальні симптоми в усіх випадках були транзиторні та не були пов'язані з проблемами «гострого живота». Лікування абдомінальних симптомів проводилось симптоматично і, в залежності від клінічної ситуації, включало протибольові засоби (парацетамол, ібупрофен), поверхнево-активні речовини (симетикон), прокінетики (домперидон), спазмолітичні засоби (папаверин).

Серед хворих в групі з бактеріальними менінгітами скарги на біль у м'язах або суглобах на момент госпіталізації були відсутні.

При лабораторному обстеженні у дітей з бактеріальними менінгітами під час госпіталізації в загальному аналізі крові рівень лейкоцитів в середньому становив $13,36 \pm 7,69$ г/л (від 3,7 до 34,1 г/л). Лейкопенія ($<4,0$ г/л) під час госпіталізації відмічалась у 8,2% хворих з бактеріальними менінгітами, нормальний рівень лейкоцитів (4,0-9,0 г/л) – у 29,5%, лейкоцитоз ($>9,0$ г/л) – у 62,3% дітей. У всіх 100% хворих з бактеріальними менінгітами на момент госпіталізації абсолютний рівень нейтрофілів знаходився в межах референтних значень (1,5-7,7 г/л). Випадків нейтропенії ($<1,5$ г/л) або абсолютного нейтрофілозу ($>7,7$ г/л) не було. Відсоток молодих (паличкоядерних) форм нейтрофілів на момент госпіталізації у всіх хворих був підвищений і в середньому дорівнював $17,71 \pm 8,18\%$ (від 8% до 34%). Показник швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) у дітей з бактеріальними менінгітами під час госпіталізації становив $8,83 \pm 6,72$ мм/год (від 3 до 33 мм/год). При цьому рівень ШОЕ в день госпіталізації був підвищений (>10 мм/год) у 13 (21,3%) хворих і в 48 (78,7%) випадках знаходився в межах норми. Маркер запалення С-реактивний білок під час госпіталізації був підвищений (>6 мг/л) у 57 (93,4%) дітей з бактеріальними менінгітами. Середній рівень показника СРБ у дітей з бактеріальними менінгітами дорівнював 48,09 мг/л (от 0,06 до 90,98 мг/мл).

Серед біохімічних показників під час госпіталізації у дітей з бактеріальними менінгітами середній рівень АЛТ дорівнював $0,57 \pm 0,16$ ммоль/л/год (від 0,4 до 1,4 ммоль/л/год). У більшості пацієнтів рівень АЛТ був в межах норми і тільки у 3 дітей з бактеріальними менінгітами він був підвищений, при цьому це підвищення не перевищувало 2-х норм. Показник білірубину в середньому дорівнював $23,14 \pm 37,07$ мкмоль/л (від 9,8 до 161,9 мкмоль/л). Підвищений рівень білірубину спостерігався лише у одного пацієнта з кон'югаційною жовтяницею, у інших хворих з бактеріальними менінгітами цей показник знаходився в межах норми. Рівень лужної фосфатази (ЛФ) під час госпіталізації коливався у пацієнтів з бактеріальними менінгітами в межах 110 Од/л – 762 Од/л і в середньому становив $296,56 \pm 183,05$ Од/л. Показник гама-глутамілтранспептидази (ГГТП) знаходився у дітей даної групи

в межах 16–42,7 Од/л. Середній рівень ГГТП дорівнював $24,48 \pm 8,44$ Од/л. Показник холестерину при госпіталізації у хворих з бактеріальними менінгітами був у межах 100,54–181 мг/дл. Середній рівень холестерину в крові становив $154,94 \pm 20,74$ мг/дл. Рівень тригліцеридів при госпіталізації в даній групі пацієнтів був у межах 69–393 мг/дл, середній рівень становив $148,45 \pm 80,06$ мг/дл. У дітей з бактеріальними менінгітами показник лактату в крові дорівнював від 1,1 до 7,8 ммоль/л. Середній його рівень становив $2,68 \pm 1,63$ ммоль/л. Показник лактатдегідрогенази (ЛДГ) знаходився у дітей даної групи в межах 99,5–496 Од/л. Середній рівень ЛДГ дорівнював $203,90 \pm 105,71$ Од/л. Підвищений рівень показника ЛДГ спостерігався у 18 (29,5%) хворих з бактеріальними менінгітами.

При дослідженні спинномозкової рідини у хворих з бактеріальними менінгітами при госпіталізації у всіх пацієнтів виявлялось підвищення лейкоцитів (плеоцитоз). У 29 (47,5%) цитоз перевищував 1000 клітин в мкл, а в 32 (52,2%) – був менше 1000 кл/мкл. Вміст нейтрофілів коливався в межах 60–100% ($88,59 \pm 12,84\%$).

У 54 (88,5%) хворих з бактеріальними менінгітами спостерігались ускладнення. Серед ускладнень частіше реєструвались ураження шлунково-кишкового тракту (72,1%). Переважно це були функціональні порушення моторики кишківника (затримка дефекації, діарея, патологічні домішки, парез кишечника). набряк головного мозку (НГМ) ускладнював перебіг хвороби у 34,4% хворих. Порушення гемостазу спостерігалось у 32,8% хворих. Здебільшого це були безсимптомні зміни показників гемостазу (зниження протромбінового індексу, подовження протромбінового часу, АЧТВ), проте у двох пацієнтів розвинулись виражені прояви ДВЗ-синдрому. Шок спостерігався у 9 (14,8%) пацієнтів з генералізованою менінгококовою інфекцією. Порушення з боку серця спостерігались у 5 (8,2%) пацієнтів. У 1 хворого розвинувся кардит, у 4 була діагностована міокардіодистрофія. Ускладнення з боку гепатобіліарної системи відмічались у 5 (8,2%) хворих. Вони характеризувались підвищенням показників трансаміназ (АЛТ, АСТ, ГГТП). Ураження нирок було

відмічено у 14 (23,0%) хворих, зокрема у 5 – еритроцитурія, у 7 – протеїнурія, у 11 – зниження діурезу, у 5 – зростання ниркових проб (креатинін, сечовина). У 3 хворих з бактеріальними менінгітами розвинувся артрит.

З-поміж 61 пацієнта з бактеріальним менінгітом 59 хворих були виписані зі стаціонару із клінічним одужанням, у 2 спостерігався фатальний перебіг захворювання. В обох пацієнтів з несприятливим перебігом захворювання була менінгококова етіологія менінгіту та септицемія. У них розвинулись ускладнення у вигляді септичного шоку та набряку головного мозку. Смерть пацієнтів наступала впродовж 1-3 доби перебування у відділенні інтенсивної терапії.

Вірусний менінгіт.

Серед 38 хворих на вірусний менінгіт етіологія була встановлена у 3 дітей (у 2 – HSV-1, у 1 – ентеровірус), у 35 – етіологія не визначена. Медіана віку становила 11 років 2 місяці (від 3 місяців до 18 років). У віковій структурі дітей першого року життя (від 1 до 12 місяців) було 2 (5,3%), від 13 місяців до 2 років – 1 (2,6%), від 2 до 5 років – 4 (10,5%), від 6 до 11 років – 17 (44,7%) та старших 12 років – 14 (36,8%). Хлопчиків було 25 (65,8%), дівчат – 13 (34,2%). День госпіталізації від початку хвороби серед дітей з вірусними менінгітами в середньому становив $2,00 \pm 1,21$ днів (від 1 до 5 днів). Тривалість стаціонарного лікування в цій групі хворих була в середньому $21,5 \pm 5,10$ днів (від 10 до 30 днів).

У всіх (100%) пацієнтів з вірусними менінгітами під час госпіталізації спостерігалась лихоманка. Середній рівень температури тіла на момент госпіталізації становив $38,25 \pm 0,63$ °C. При цьому, максимальна температура тіла у 12 (31,6%) хворих була в межах 37-38°C, у 23 (60,5%) – 38-39°C, у 3 (7,9%) – вище 39°C.

Скарги на головний біль при госпіталізації були у 37 (97,4%) дітей з вірусними менінгітами. Характер головного болю у мав різну інтенсивність і за суб'єктивною оцінкою коливався від помірного до інтенсивного.

Скарги на блювання відмічались у більшості (33/86,8%) хворих з вірусними менінгітами. У 24 дітей блювання було багаторазовим (більше 2 епізодів), у 9 – одноразовим.

Серед дітей з вірусними менінгітами судомний синдром не спостерігався. Порушення свідомості при госпіталізації відмічались у 1 (2,6%) хворого даної групи. Стан свідомості у даної дитини а оцінкою по Шкалі Ком Глазго (ШКГ) при госпіталізації був оцінений у 11 балів (сопор).

Парези та паралічі скелетних м'язів серед дітей з вірусними менінгітами, які знаходились під нашим спостереженням, не відмічались. Порушення функції черепних нервів спостерігались у 4 дітей з вірусними менінгітами. Порушення ЧМН включали у 1 дітей даної групи ураження VI пари черепних нервів та у 3 інших – VII пари ЧМН.

Катаральні симптоми у вигляді проявів запалення верхніх дихальних шляхів відмічались майже у половини (42,1%) хворих з вірусними менінгітами. В усіх випадках тяжкість катаральних проявів була незначна і не потребувала специфічного та місцевого лікування.

Серед дітей з вірусними менінгітами у 10,5% хворих на момент госпіталізації були скарги на болі в животі. Абдомінальні симптоми в усіх випадках були транзиторні та не були пов'язані з проблемами «гострого живота». Лікування абдомінальних симптомів проводилось симптоматично і, в залежності від клінічної ситуації, включало протибольові засоби (парацетамол, ібупрофен), поверхнево-активні речовини (симетикон), прокінетики (домперидон), спазмолітичні засоби (папаверин).

Серед хворих в групі з вірусними менінгітами скарги на біль у м'язах або суглобах на момент госпіталізації скаржились 10,5% дітей. Больові відчуття носили епізодичний характер, не супроводжувались місцевими змінами тканин. У двох дітей болі в суглобах/м'язах були інтенсивними і обмежували активні рухи (стояння, сидіння). У 2 – больові відчуття не впливали на об'єм активних та пасивних рухів. В усіх випадках лікування больового синдрому було симптоматичне, включало нестероїдні протизапальні засоби у вікових дозах, і

застосовувалось несистематично. Тривалість больового синдрому становила від 1 до 5 днів.

При лабораторному обстеженні у дітей з вірусними менінгітами під час госпіталізації в загальному аналізі крові рівень лейкоцитів в середньому становив $7,65 \pm 2,56$ г/л (від 4,3 до 12,1 г/л). Лейкопенія ($<4,0$ г/л) під час госпіталізації серед дітей з вірусними менінгітами не відмічалась, нормальний рівень лейкоцитів (4,0-9,0 г/л) спостерігався у 24 (63,2%), лейкоцитоз ($>9,0$ г/л) – у 14 (36,8%) дітей. У всіх 100% хворих з вірусними менінгітами на момент госпіталізації абсолютний рівень нейтрофілів знаходився в межах референтних значень (1,5-7,7 г/л). Випадків нейтропенії ($<1,5$ г/л) або абсолютного нейтрофілозу ($>7,7$ г/л) не було. Відсоток молодих (паличкоядерних) форм нейтрофілів на момент госпіталізації у всіх хворих був підвищений і в середньому дорівнював $10,13 \pm 4,85\%$ (від 5% до 20%). Показник швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) у дітей з вірусними менінгітами під час госпіталізації становив $6,40 \pm 2,29$ мм/год (від 4 до 11 мм/год). При цьому підвищений рівень ШОЕ в день госпіталізації був підвищений (>10 мм/год) у 3 (7,9%) хворих і в 35 (92,1%) випадках знаходився в межах норми. Маркер запалення С-реактивний білок під час госпіталізації був підвищений (>6 мг/л) у 11 (28,95%) дітей з вірусними менінгітами. Середній рівень показника СРБ у дітей в цій групі пацієнтів дорівнював 6,63 мг/л (от 0,18 до 24,00 мг/мл).

Серед біохімічних показників під час госпіталізації у дітей з вірусними менінгітами середній рівень АЛТ дорівнював $0,41 \pm 0,09$ ммоль/л/год (від 0,3 до 0,6 ммоль/л/год). У всіх пацієнтів рівень АЛТ був в межах норми. Показник білірубіну в середньому дорівнював $12,68 \pm 2,38$ мкмоль/л (від 9,8 до 16,4 мкмоль/л). У всіх пацієнтів цієї групи рівень білірубіну не виходив за межі референтних значень. Рівень лужної фосфатази (ЛФ) під час госпіталізації коливався у пацієнтів з вірусними менінгітами в межах 231 Од/л – 400 Од/л і в середньому становив $329,40 \pm 79,09$ Од/л. Показник гама-глутамілтранспептидази (ГГТП) знаходився у дітей даної групи в межах 6,46–23,00 Од/л. Середній рівень ГГТП дорівнював $17,19 \pm 6,31$ Од/л. Показник

холестерину при госпіталізації у хворих з бактеріальними менінгітами був у межах 116,00–188,00 мг/дл. Середній рівень холестерину в крові становив $155,48 \pm 24,14$ мг/дл. Рівень тригліцеридів при госпіталізації в даній групі пацієнтів був у межах 70–191 мг/дл, середній рівень становив $127,57 \pm 43,19$ мг/дл. У дітей з вірусними менінгітами показник лактату в крові знаходився в межах від 1,2 до 3,7 ммоль/л. Середній його рівень становив $2,37 \pm 1,26$ ммоль/л. Показник лактатдегідрогенази (ЛДГ) знаходився у дітей даної групи в межах 128,30–766,00 Од/л. Середній рівень ЛДГ дорівнював $281,70 \pm 190,77$ Од/л. Підвищений рівень показника ЛДГ спостерігався у 15 (39,5%) хворих з вірусними менінгітами.

При дослідженні спинномозкової рідини у хворих з вірусними менінгітами при госпіталізації у всіх пацієнтів виявлялось підвищення лейкоцитів (плеоцитоз). У всіх хворих даної групи цитоз не перевищував 1000 клітин в мкл і коливався в межах 54–690 клітин/мкл. Практично у всіх (97,4%) пацієнтів плеоцитоз мав лімфоцитарний характер. Відсоток лімфоцитів коливався в межах 20–100%.

У 30 (78,9%) хворих з вірусними менінгітами спостерігались ускладнення. Серед ускладнень частіше реєструвались ураження шлунково-кишкового тракту (76,3%). Переважно це були функціональні порушення моторики кишківника (затримка дефекації, діарея, патологічні домішки, парез кишечника). Ускладнення з боку гепатобіліарної системи відмічались у 3 хворих. Вони характеризувались підвищенням показників лужної фосфатази. В усіх випадках підвищення концентрації даних ферментів не перевищувало 2-х норм та їх нормалізація відбувалась до закінчення періоду спостереження. У 3 хворих спостерігались симптоми ураження нирок. В усіх цих випадках мала місце транзиторна протеїнурія та у 2 хворих – еритроцитурія (змінені еритроцити). Порушення гемостазу спостерігалось у 3 хворих. В усіх випадках це були безсимптомне зниження протромбінового індексу (мінімально до 54%), подовження АЧТВ (в межах 2-х норм). Порушення з боку серця спостерігались у 3 пацієнтів з вірусними менінгітами. У всіх була діагностована інфекційна

міокардіодистрофія. Пацієнти з кардіальними ускладненнями були консультовані кардіологом.

У всіх випадках вірусного менінгіту спостерігалась позитивна динаміка захворювання. Всі пацієнти даної групи були виписані з клінічним одужанням.

Енцефаліт

Серед етіологічних чинників енцефаліту у 4 пацієнтів була встановлена VZV етіологія, у 4 хворих виявлений HSV-1, у 1 – EBV. Медіана віку становила 8 років 0 місяців (від 22 місяців до 16 років 1 місяця). У віковій структурі дітей першого року життя (від 1 до 12 місяців) не було, від 13 місяців до 2 років – 1 (9,1%), від 2 до 5 років – 3 (27,3%), від 6 до 11 років – 2 (18,2%) та старших 12 років – 5 (45,5%). Хлопчиків було 6 (54,5%), дівчат – 5 (45,5%). День госпіталізації від початку хвороби серед дітей з енцефалітами в середньому становив $3,82 \pm 1,08$ днів (від 2 до 5 днів). Середня тривалість стаціонарного лікування в цій групі хворих була $47,4 \pm 26,94$ днів (від 13 до 94 днів).

У всіх (100%) пацієнтів з енцефалітами під час госпіталізації спостерігалась лихоманка. Середній рівень температури тіла на момент госпіталізації становив $38,65 \pm 0,93^\circ\text{C}$. При цьому, максимальна температура тіла у 2 (18,2%) хворих була в межах $37-38^\circ\text{C}$, у 7 (63,6%) – $38-39^\circ\text{C}$, у 2 (18,2%) – вище 39°C .

Скарги на головний біль при госпіталізації відмічались у 4 (36,4%) дітей з енцефалітами. Характер головного болю у мав різну інтенсивність і за суб'єктивною оцінкою коливався від незначного до інтенсивного.

Скарги на блювання відмічались у 4 пацієнтів з енцефалітами. У всіх цих випадках блювання було багаторазовим (більше 2 епізодів).

Серед дітей з енцефалітами судомний синдром спостерігався у більшості (7/63,6%) хворих. У всіх випадках судомні напади носили генералізований клоніко-тонічний характер, супроводжувались втратою свідомості та потребували застосування антиконвульсантів.

Порушення свідомості при госпіталізації відмічались у 6 дітей даної групи. За оцінкою по Шкалі Ком Глазго (ШКГ) серед дітей з порушеннями

свідомості коматозний стан (оцінка ШКГ ≤ 8) був діагностований у 2 дітей, сопор (оцінка ШКГ 9-12) – у 3 хворих та у 1 – оглушення (оцінка ШКГ 13-14 балів).

Серед пацієнтів з енцефалітами у 2 випадках відмічались парези скелетних м'язів. В обох хворих вони мали центральний характер. На тлі лікування спостерігалась позитивна динаміка неврологічної симптоматики. На момент виписки хворих залишалось незначне обмеження об'єму активних рухів кінцівок.

Порушення функції черепних нервів спостерігались у 4 дітей з енцефалітами. Порушення ЧМН включали у 1 дитини даної групи ураження VI пари черепних нервів та у 3 інших – VII пари ЧМН. Дані порушення мали транзиторний характер та повністю відновлювались на тлі лікування.

Катаральні симптоми у вигляді проявів запалення верхніх дихальних шляхів відмічались у 2 хворих з енцефалітами. В обох випадках тяжкість катаральних проявів була незначна і не потребувала специфічного та місцевого лікування.

У двох хворих з енцефалітами на момент госпіталізації були скарги на біль у м'язах та/або суглобах. Больові відчуття носили епізодичний характер та не супроводжувались локальними змінами тканин. В обох випадках болі в суглобах/м'язах були помірної інтенсивності і не обмежували активні рухи пацієнтів. В усіх випадках лікування больового синдрому було симптоматичне і застосовувалось несистематично. Тривалість больового синдрому становила від 3 до 6 днів.

При лабораторному обстеженні у дітей з енцефалітами під час госпіталізації в загальному аналізі крові рівень лейкоцитів в середньому становив $8,63 \pm 1,93$ г/л (від 6,9 до 12,4 г/л). Лейкопенія ($< 4,0$ г/л) під час госпіталізації у дітей з енцефалітами не відмічалась, у більшості (81,8%) спостерігався нормальний рівень лейкоцитів (4,0-9,0 г/л), лейкоцитоз ($> 9,0$ г/л) – у 18,2% дітей. У всіх 100% хворих з енцефалітами на момент госпіталізації абсолютний рівень нейтрофілів знаходився в межах референтних значень (1,5-

7,7 г/л). Випадків нейтропенії (<1,5 г/л) або абсолютного нейтрофілозу (>7,7 г/л) не було. Відсоток молодих (паличкоядерних) форм нейтрофілів на момент госпіталізації у всіх хворих був підвищений і в середньому дорівнював $11,14 \pm 2,97\%$ (від 8% до 16%). Показник швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) у дітей з енцефалітами під час госпіталізації становив $7,14 \pm 3,18$ мм/год (від 3 до 12 мм/год). При цьому підвищений рівень ШОЕ в день госпіталізації був підвищений (>10 мм/год) у 18,2%. Маркер запалення С-реактивний білок під час госпіталізації був підвищений (>6 мг/л) у 27,3% дітей з енцефалітами. Середній рівень показника СРБ у дітей з бактеріальними менінгітами дорівнював 5,77 мг/л (от 0,12 до 16,67 мг/мл).

Серед біохімічних показників під час госпіталізації у дітей з енцефалітами середній рівень АЛТ дорівнював $0,62 \pm 0,15$ ммоль/л/год (від 0,4 до 0,85 ммоль/л/год). У більшості пацієнтів рівень АЛТ був в межах норми і тільки у 1 дитини він був підвищений, при цьому це підвищення не перевищувало 2-х норм. Показник білірубину в середньому дорівнював $14,80 \pm 3,92$ мкмоль/л (від 9,8 до 19,6 мкмоль/л). Підвищений рівень білірубину серед дітей даної групи не спостерігався. Рівень лужної фосфатази (ЛФ) під час госпіталізації у пацієнтів з енцефалітами коливався в межах 174 Од/л – 510 Од/л і в середньому становив $314,00 \pm 123,04$ Од/л. Підвищений рівень лужної фосфатази (>270 Од/л) був відмічений у 36,4% хворих. Показник гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП) у дітей даної групи знаходився в межах нормальних значень: 8,00–23,00 Од/л. Середній рівень ГГТП дорівнював $15,20 \pm 6,61$ Од/л. Показник холестерину при госпіталізації у хворих з енцефалітами був у межах 149,00–170,00 мг/дл. Середній рівень холестерину в крові становив $156,00 \pm 9,90$ мг/дл. Рівень тригліцеридів при госпіталізації в даній групі пацієнтів був у межах 69–601 мг/дл, середній рівень становив $212,00 \pm 259,83$ мг/дл. У дітей з енцефалітами показник лактату в крові дорівнював від 1,4 до 3,5 ммоль/л. Середній його рівень становив $2,55 \pm 0,89$ ммоль/л. Показник лактатдегідрогенази (ЛДГ) знаходився у дітей

даної групи в межах 157,30–615,80 Од/л. Середній рівень ЛДГ дорівнював $274,31 \pm 159,66$ Од/л. Підвищений рівень показника ЛДГ спостерігався у 6 (54,6%) хворих з енцефалітами.

При дослідженні спинномозкової рідини у хворих з енцефалітами при госпіталізації підвищення лейкоцитів (плеоцитоз) спостерігалось у 63,6% пацієнтів. В усіх хворих цитоз не перевищував 1000 клітин в мкл. Кількість лейкоцитів у спинномозковій рідині коливалась у пацієнтів даної групи в межах від 4 до 700 клітин в мкл. У всіх дітей спостерігалось переважання лімфоцитів.

У 8 (72,7%) хворих з енцефалітами спостерігались ускладнення. Серед ускладнень частіше реєструвались ураження шлунково-кишкового тракту (72,7%). Переважно це були функціональні порушення моторики кишківника (затримка дефекації, діарея, патологічні домішки, парез кишечника). набряк головного мозку (НГМ) ускладнював перебіг хвороби у 6 (54,5%) хворих. Порушення гемостазу спостерігалось у 32,8% хворих. Ураження нирок було відмічено у 4 (36,4%) хворих, зокрема у 3 випадках спостерігалась еритроцитурія та протеїнурія, у 1 – зниження темпу діурезу. Ускладнення з боку гепатобіліарної системи відмічались у 2 (18,2%) хворих в даній групі. Вони характеризувались підвищенням показників трансаміназ (АЛТ, АСТ, ГГТП). Збільшення показників даних ферментів було в межах 2-х норм. На тлі лікування спостерігалась позитивна динаміка трансаміназ з повної нормалізацією на момент виписки пацієнтів.

З 11 пацієнтів з енцефалітом у всіх випадках на тлі лікування відмічалась позитивна динаміка. Летальних випадків в цій групі хворих не було. 9 хворих були виписані зі стаціонару з клінічним одужанням, у 2 спостерігався незначний неврологічний дефіцит на момент виписки зі стаціонару у вигляді обмеження активних рухів кінцівок.

Енцефаломієлополінейропатія

У 5 пацієнтів з енцефаломієлополінейропатією етіологічний чинник не був встановлений, у 1 пацієнта захворювання асоціювалось з HSV-1 інфекцією, у 1 – з ентеровірусною інфекцією. Медіана віку становила 3 роки 3 місяці (від

17 місяців до 12 років). У віковій структурі дітей першого року життя (від 1 до 12 місяців) серед даних пацієнтів не було, від 13 місяців до 2 років – 1 (14,3%), від 2 до 5 років – 3 (42,9%), від 6 до 11 років – 3 (42,9%) та старших 12 років – не було. Хлопчиків було 6 (85,7%), дівчат – 1 (14,3%). День госпіталізації від початку хвороби серед дітей з енцефаломієлополінейропатіями в середньому становив $1,86 \pm 1,21$ днів (від 1 до 4 днів). Тривалість стаціонарного лікування в цій групі хворих була в середньому $31,1 \pm 8,51$ днів (від 20 до 45 днів).

У всіх (100%) пацієнтів з енцефаломієлополінейропатією під час госпіталізації спостерігалась лихоманка. Середній рівень температури тіла на момент госпіталізації становив $38,45 \pm 1,26^\circ\text{C}$. При цьому, максимальна температура тіла у 3 (42,9%) хворих була в межах $37-38^\circ\text{C}$, у 2 (28,6%) – $38-39^\circ\text{C}$, у 2 (28,6%) – вище 39°C .

Скарги на головний біль при госпіталізації відмічались тільки у 1 (14,3%) дитини з енцефаломієлополінейропатією. Характер головного болю у даного хворого за суб'єктивною оцінкою мав помірну інтенсивність.

Скарги на блювання відмічались лише у одного пацієнта. За даними анамнезу, це був епізод одноразового блювання.

Порушення свідомості при госпіталізації відмічалось у 1 дитини з енцефаломієлополінейропатією. За оцінкою по Шкалі Ком Глазго (ШКГ) на момент госпіталізації стан свідомості становив 13 балів (оглушення).

Парези та паралічі скелетних м'язів серед дітей з енцефаломієлополінейропатією спостерігались у переважної більшості пацієнтів (85,7%). У 4 хворих діагностовано тетрапарез, у 2 – нижній парапарез. У всіх хворих ураження мали периферичний характер. На тлі лікування у всіх дітей відмічалась позитивна динаміка вогнищевої неврологічної симптоматики. На момент виписки у всіх хворих стан пацієнтів оцінено як повне клінічне одужання.

Порушення функції черепних нервів спостерігались у 2 дітей з енцефаломієлополінейропатією. Порушення ЧМН мали дифузний характер із залученням більше 2 пар ЧМН.

Катаральні симптоми у вигляді проявів запалення верхніх дихальних шляхів відмічались у 2 (28,6%) хворих з енцефаломієлополінейропатією. В усіх випадках тяжкість катаральних проявів була незначна і не потребувала специфічного та місцевого лікування.

Серед дітей з енцефаломієлополінейропатією у 2 (28,6%) хворих на момент госпіталізації були скарги на болі в животі. Абдомінальні симптоми в усіх випадках були транзиторні та не були пов'язані з проблемами «гострого живота». Лікування абдомінальних симптомів проводилось симптоматично і включало поверхнево-активні речовини (симетикон) та спазмолітичні засоби (папаверин).

Серед хворих в групі з енцефаломієлополінейропатією скарги на біль у м'язах або суглобах на момент госпіталізації були присутні у 1 пацієнта.

При лабораторному обстеженні у дітей з енцефаломієлополінейропатією під час госпіталізації в загальному аналізі крові рівень лейкоцитів в середньому становив $7,88 \pm 2,81$ г/л (від 4,8 до 13,0 г/л). Лейкопенія ($<4,0$ г/л) під час госпіталізації серед дітей з енцефаломієлополінейропатією не відмічалась, нормальний рівень лейкоцитів (4,0-9,0 г/л) спостерігався у 5 (71,4%), лейкоцитоз ($>9,0$ г/л) – у 2 (28,6%) дітей. Абсолютний рівень нейтрофілів у всіх 100% хворих з енцефаломієлополінейропатією на момент госпіталізації знаходився в межах референтних значень (1,5-7,7 г/л). Випадків нейтропенії ($<1,5$ г/л) або абсолютного нейтрофільозу ($>7,7$ г/л) не було. Відсоток молодих (паличкоядерних) форм нейтрофілів на момент госпіталізації у всіх хворих був підвищений і в середньому дорівнював $14,17 \pm 3,76\%$ (від 5% до 14%). Показник швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) у дітей з енцефаломієлополінейропатією під час госпіталізації становив $3,20 \pm 1,78$ мм/год (від 3 до 8 мм/год). У всіх пацієнтів даної групи рівень ШОЕ в день госпіталізації був в межах норми. Маркер запалення С-реактивний білок під час госпіталізації був підвищений (>6 мг/л) у 4 (93,4%) дітей з бактеріальними менінгітами. Середній рівень показника СРБ у дітей з енцефаломієлополінейропатією дорівнював 2,32 мг/л (от 0,15 до 7,06 мг/мл).

Серед біохімічних показників під час госпіталізації у дітей з енцефаломієлополінейропатією середній рівень АЛТ дорівнював $0,43 \pm 0,14$ ммоль/л/год (від 0,28 до 0,65 ммоль/л/год). У всіх пацієнтів даної групи рівень АЛТ був в межах норми. Показник білірубіну в середньому дорівнював $13,47 \pm 3,07$ мкмоль/л (від 9,8 до 16,4 мкмоль/л). Підвищення рівня білірубіну серед пацієнтів з енцефаломієлополінейропатією не спостерігалось. Рівень лужної фосфатази (ЛФ) під час госпіталізації коливався у пацієнтів з енцефаломієлополінейропатією в межах 174 Од/л – 320 Од/л і в середньому становив $232,67 \pm 54,64$ Од/л. Показник гама-глутамілтранспептидази (ГГТП) знаходився у дітей даної групи в межах 6,0–34,0 Од/л. Середній рівень ГГТП дорівнював $16,83 \pm 10,36$ Од/л. У 6 пацієнтів рівень ГГТП не виходив за межі нормальних значень та в одному випадку він був вище норми. Показник холестерину при госпіталізації у хворих з енцефаломієлополінейропатією був у межах 138,00–186,00 мг/дл. Середній рівень холестерину в крові становив $159,67 \pm 19,06$ мг/дл. Рівень тригліцеридів при госпіталізації в даній групі пацієнтів був у межах 72–148 мг/дл, середній рівень становив $96,40 \pm 41,35$ мг/дл. У дітей з енцефаломієлополінейропатією показник лактату в крові дорівнював від 0,8 до 3,2 ммоль/л. Середній його рівень становив $1,80 \pm 0,98$ ммоль/л. Показник лактатдегідрогенази (ЛДГ) знаходився у дітей даної групи в межах 142,6–415,8 Од/л. Середній рівень ЛДГ дорівнював $220,97 \pm 93,14$ Од/л. Підвищений рівень показника ЛДГ спостерігався у 3 (42,9%) хворих з енцефаломієлополінейропатією.

При дослідженні спинномозкової рідини у хворих з енцефаломієлополінейропатією при госпіталізації рівень лейкоцитів коливався в межах від 2 до 12 клітин в мкл. Відсоток нейтрофілів був в межах міст нейтрофілів коливався в межах 0-20%.

У 3 хворих з енцефаломієлополінейропатією спостерігались ускладнення. У двох випадках це були функціональні порушення моторики кишечника (затримка дефекації, діарея). У одного з пацієнтів була діагностована

інфекційна міокардіодистрофія. У одного пацієнта відмічався розвиток синдрому абдомінальної компресії, який супроводжувався ураженням гепатобіліарної системи у вигляді підвищення показників АЛТ та ГГТП.

У всіх пацієнтів з енцефаломієлополінейропатією на тлі лікування спостерігалась позитивна динаміка. В 6 випадках виписки пацієнтів була з повним клінічним одужанням, у одного хворого на момент виписки залишався неврологічний дефіцит.

Узагальнюючи дані пацієнтів, які знаходились під нашим спостереженням, можемо зазначити, що серед нозологічних форм нейроінфекцій у дітей, які проходять стаціонарне лікування, переважають бактеріальні менінгіти, рідше зустрічаються вірусні менінгіти, енцефаліти та енцефаломієлополінейропатії. В етіологічній структурі бактеріальних менінгітів домінують менінгококи, рідше зустрічається пневмокок. Переважання в структурі хворих нейроінфекцій бактеріальної етіології характерно для країн, в яких не запроваджена планова вакцинація проти бактеріальних збудників менінгітів (117, 118). Вакцинація змінює структуру нейроінфекцій і супроводжується абсолютним та відносним зменшенням частки бактеріальних інфекцій (112, 116, 117, 119–121).

Серед клінічних симптомів в перші дні хвороби та на момент госпіталізації ми відмітили, що постійним симптомом у дітей з гострими нейроінфекціями було підвищення температури тіла (таблиця 3.1). Середній показник максимальної температури тіла становив $38,6^{\circ}\text{C}$ ($38,6 \pm 0,78^{\circ}\text{C}$). Максимальний показник температури тіла знаходився в межах $37,3^{\circ}\text{C}$ - $40,2^{\circ}\text{C}$. При цьому, серед різних нозологічних груп найвищий середній показник максимальної температури тіла був у дітей з бактеріальними менінгітами і становив $38,9^{\circ}\text{C}$. У дітей з вірусним менінгітом середній показник максимальної температури тіла дорівнював $38,3^{\circ}\text{C}$, у хворих з вірусним енцефалітом – $38,7^{\circ}\text{C}$, з енцефаломієлополінейропатією – $38,5^{\circ}\text{C}$. Різниця за рівнем температури тіла на момент госпіталізації була недостовірною, $p > 0,05$.

Головний біль під час госпіталізації спостерігався у 70 (59,8%) хворих. Даний симптом відмічався в усіх нозологічних групах пацієнтів. Частіше скарги на головний біль серед наших пацієнтів реєструвались у дітей з вірусним менінгітом, а рідше за інші – у пацієнтів з енцефаломієлополінейропатією. Майже у всіх хворих головний біль був інтенсивний, мав постійний характер та недостатньо ефективно полегшувався прийомом нестероїдних протибольових засобів (парацетамол, ібупрофен).

Серед досліджуваних хворих скарги на блювання під час госпіталізації мали місце у більшості випадків. Майже у всіх хворих спостерігались повторні епізоди блювання, які не мали чіткого зв'язку з прийомом їжі. Даний симптом відмічався у більшості пацієнтів з менінгітами (бактеріальними та вірусними), менш часто він був представлений у дітей з енцефалітами та енцефаломієлополінейропатіями.

Порушення свідомості спостерігались у 16 (13,7%) досліджуваних пацієнтів. Дані прояви мали місце під час госпіталізації у більшості хворих з енцефалітами, рідше – у дітей з іншими формами нейроінфекцій. Порушення свідомості варіювали від сопору до коми.

Судоми відмічались у 10 (8,5%) хворих. Вони були наявні у більшості випадків вірусного енцефаліту та у 5 пацієнтів з важким перебігом бактеріального менінгіту. У дітей з вірусним менінгітом та енцефаломієлополінейропатією даний симптом не спостерігався.

Вогнищеві неврологічні симптоми у вигляді парезів та паралічів на початку захворювання реєструвались у 9 (7,7%) пацієнтів і відмічались лише у пацієнтів з енцефаломієлополінейропатією.

Таблиця 3.1

Початкові симптоми захворювання n (%)

Симптом	Бактеріальний менінгіт	Вірусний менінгіт	Вірусний енцефаліт	Енцефаломієло полінейропатія
	n=61	n=38	n=11	n=7
Лихоманка	61 (100%)	38 (100%)	11 (100%)	7 (100%)
Головний біль	23 (37,7%)	37 (97,4%)	4 (36,4%)	1 (14,3%)
Блювання	36 (59,0%)	33 (86,8%)	4 (36,4%)	1 (14,3%)
Судоми	5 (8,2%)	0	7 (63,6%)	0
Порушення свідомості	11 (18,0%)	1 (2,6%)	6 (54,5%)	1 (14,3%)
Парези/ паралічі	0	0	2 (18,2%)	6 (85,7%)
Порушення ЧМН	7 (11,5%)	1 (2,6%)	4 (36,4%)	2 (28,6%)
Катаральні симптоми	14 (23,0%)	16 (42,1%)	2 (18,2%)	2 (28,6%)
Абдомінальні симптоми	5 (8,2%)	4 (10,5%)	0	2 (28,6%)
Біль у м'язах/суглобах	0	4 (10,5%)	2 (18,2%)	1 (14,3%)

Ураження черепно-мозкових нервів (ЧМН) спостерігались у 12 (10,3%). Відносно дана симптоматика асоціювалась з енцефалітами та енцефаломієлополінейропатіями.

У майже третини хворих (35/29,9%) загальна інфекційна та неврологічна симптоматика поєднувалась з катаральними та респіраторними симптомами

(гіперемія слизових оболонок, кашель, нежить). Відносно частіше дані симптоми супроводжували перебіг вірусних менінгітів.

Скарги на абдомінальні симптоми (біль у животі, здуття, порушення дефекації) під час госпіталізації були відмічені у 10 (8,5%) хворих. Вони мали місце у пацієнтів всіх нозологічних груп, окрім дітей з вірусними енцефалітами.

Про скарги на болі в суглобах та м'язах повідомляли 9 (7,7%) пацієнтів. Дана симптоматика відмічалась у пацієнтів всіх нозологічних груп, окрім дітей з бактеріальними менінгітами.

Серед обстежених пацієнтів протягом часу спостереження під час перебігу гострих нейроінфекцій у 96 (82,1%) випадках відмічались ускладнення (таблиця 3.2). Структура ускладнень серед наших пацієнтів в цілому співпадає з попередніми роботами. Серед ускладнень частіше реєструвались ураження шлунково-кишкового тракту (83/70,9%). Переважно це були функціональні порушення моторики кишківника: затримка дефекації більше 72 годин (57/48,7%) та діарея (39/33,3%). набряк головного мозку (НГМ) ускладнював перебіг хвороби у 25 (21,4%) хворих. Дане ускладнення розвивалось у пацієнтів з бактеріальними менінгітами та вірусними енцефалітами. Порушення гемостазу спостерігалось у 19 (16,2%) хворих, переважно з бактеріальною природою захворювання. Здебільшого це були безсимптомні зміни показників гемостазу (зниження протромбінового індексу, подовження протромбінового часу, АЧТЧ), проте у двох пацієнтів розвинулись виражені прояви ДВЗ-синдрому. Шок спостерігався у 4 пацієнтів з генералізованою менінгококовою інфекцією. Порушення з боку серця спостерігались у пацієнтів з вірусними та бактеріальними менінгітами. У 1 хворого розвинувся кардит, у 4 була діагностована міокардіодистрофія. Ускладнення з боку гепатобіліарної системи відмічались у 9,2% хворих всіх нозологічних груп і характеризувались підвищенням показників трансаміназ (АЛТ, АСТ, ГГТП). Ураження нирок було відмічено у 17 (14,5%) хворих, зокрема у 5 – еритроцитурія, у 6 – протеїнурія, у 7 – зниження діурезу, у 3 – зростання ниркових проб (креатинін, сечовина). У

трьох пацієнтів з бактеріальними менінгітами відмічались артрити. В усіх випадках артритів мало місце ураження крупних суглобів (колінні, кульшові), застосовувалось тільки консервативне лікування.

Таблиця 3.2

Ускладнення при гострих нейроінфекціях

Ускладнення	Бактеріальний менінгіт	Вірусний менінгіт	Вірусний енцефаліт	Енцефаломієло полінейропатія
НГМ	21 (34,4%)	0	6 (54,5%)	0
Шок	9 (14,8%)	0	0	0
Кардіологічні	5 (8,2%)	3 (7,9%)	0	1 (14,3%)
Ниркові	14 (23,0%)	3 (7,9%)	4 (36,4%)	0
Шлунково-кишкові	44 (72,1%)	29 (76,3%)	8 (72,7%)	2 (28,6%)
Гепато-біліарні	5 (8,2%)	3 (7,9%)	2 (18,2%)	1 (14,3%)
Гемостазіологічні	20 (32,8%)	3 (7,9%)	0	0
Артрит	3 (4,9%)	0	0	0

Крім того, у 2 хворих з бактеріальними менінгітами розвинувся бронхообструктивний синдром та прояви дихальної недостатності. Також у 2 дітей з бактеріальними менінгітами відмічалась реактивація персистуючої інфекції у вигляді *H. labialis*.

При стандартному лабораторному обстеженні під час госпіталізації в крові у більшості пацієнтів (67,5%) з вірусними нейроінфекціями рівень лейкоцитів в периферичній крові був у межах норми, в той же час у хворих на бактеріальний менінгіт у 72,0% рівень лейкоцитів був поза нормою: у 64,0% – лейкоцитоз (>9 г/л), у 8,0% – лейкопенія (<4 г/л) ($p < 0,005$ за критерієм Хі-квадрат). Підвищений абсолютний рівень нейтрофілів (>7,7) в крові також достовірно частіше відмічався у дітей з бактеріальним менінгітом (60,0%), ніж

при вірусних нейроінфекціях (22,5%) ($p < 0,005$ за критерієм Хі-квадрат). Рівень ШОЕ під час госпіталізації, як при бактеріальних менінгітах, так і вірусних нейроінфекціях, у більшості пацієнтів був у межах норми (80,0% та 90,0%, відповідно). При дослідженні спинномозкової рідини (СМР) підвищений рівень білка ($>0,33$ г/л) спостерігався у 80,0% хворих на гнійний менінгіт та у 27,5% пацієнтів з вірусними нейроінфекціями ($p < 0,001$ за критерієм Хі-квадрат). Високий рівень білка ($>0,8$ г/л) спостерігався тільки у хворих на бактеріальний менінгіт. Плеоцитоз в СМР загалом відмічався у 89,2% хворих. У 3 пацієнтів з енцефалітами та 4 з енцефаломієлітами рівень лейкоцитів у СМР був у межах норми. Рівень лейкоцитів понад 1000 клітин/мкл спостерігався тільки в групі бактеріальних менінгітів і був виявлений у 44,0%.

Показник СРБ у досліджуваних пацієнтів при госпіталізації коливався в межах від 0,06 до 90,98 мг/л, середній рівень – 30,73 мг/л. Середній рівень показника СРБ у дітей з бактеріальними менінгітами дорівнював 48,09 мг/л (від 0,06 до 90,98 мг/мл) та був достовірно вищий, ніж при вірусному менінгіті – 1,65 мг/л (від 0,18 до 5,25 мг/л) та вірусному енцефаліті – 5,51 мг/л (від 0,12 до 16,67 мг/мл), енцефаломієлополінейропатії – 2,32 мг/л (від 0,15 до 7,06 мг/л) ($p < 0,05$ за критерієм Манна-Уїтні). Чутливість показника СРБ для діагностики бактеріальної інфекції при пороговому рівні 6 мг/мл становила 0,87, специфічність – 0,77.

Показники лейкограми, підрахунок кількості лейкоцитів в спинномозковій рідині та рівень С-реактивного протеїну традиційно застосовуються для диференційної діагностики вірусної та бактеріальної природи нейроінфекцій. Проте чутливість даних методів за даними літератури відносно низька (122), що підтверджується і результатами нашого дослідження.

Середній рівень показника АЛТ при ініціальному обстеженні у дітей досліджуваної групи становив 0,57 ммоль/л/год (від 0,3 до 3,0 ммоль/л/год). У дітей з бактеріальними менінгітами середній рівень АЛТ дорівнював 0,62 ммоль/л/год, в групі хворих з вірусними менінгітами – 0,47 ммоль/л/год, енцефалітами – 0,62 ммоль/л/год, енцефаломієлополінейропатіями –

0,43 ммоль/л/год. Підвищені рівні АЛТ (>0,7 ммоль/л/год) в гострому періоді захворювання були виявлені у 4 (3,4%) пацієнтів. Серед них 3 дітей з бактеріальними менінгітами, у 1 пацієнта з вірусним менінгітом та у 1 пацієнта з енцефалітом.

Середній рівень білірубіну в гострому періоді захворювання дорівнював 16,3 мкмоль/л (від 13 до 161,9 мкмоль/л). Підвищений рівень білірубіну (>20 мкмоль/л) відмічався тільки у однієї дитини одномісячного віку з кон'югаційною жовтяницею, яка спостерігалась з народження. В усіх інших випадках рівень білірубіну був в межах норми.

При обстеженні дітей, які знаходились під спостереженням, середній рівень лужної фосфатази дорівнював 313,0 Од/л (від 110,0 до 762,0 Од/л). Показник ЛФ в гострому періоді захворювання був вище вікової норми у 15 (12,8%) пацієнтів. Підвищений рівень ЛФ відмічався у 9 (14,8%) хворих з бактеріальними менінгітами та 2 (18,2%) дітей з енцефалітами, 1 (14,3%) з енцефаломієполінейропатіями та 3 (7,9%) хворих з вірусними менінгітами.

Середній показник рівня ГГТП в гострому періоді дорівнював 20,8 Од/л (від 6,4 до 42,7 Од/л). Зростання рівня ГГТП вище вікової норми було виявлено у 7,7% хворих. Підвищені рівні ГГТП реєструвались тільки серед хворих з бактеріальним менінгітом. В цій групі пацієнтів ми спостерігали збільшення даного показника у 14,8% випадків.

Зміни біохімічних показників крові, зокрема рівні трансаміназ, білірубіну, ЛФ здебільшого асоціюються з ураженням гепатобіліарної системи. Дисфункція печінки при інфекційних захворюваннях може бути результатом впливу мікробного фактору, 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% (123). Системні вірусні інфекції, зокрема герпетичної групи, також часто асоціюються з ураженнями печінки (124). Здебільшого ці ураження представляють собою зміни

біохімічних показників, проте можливі тяжкі випадки з розвитком печінкової недостатності (125–127). За опублікованими даними, у пацієнтів з вітряною віспою зростання АЛТ виявлялось у 50,9% та підвищення білірубіну у 20% (125), 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% (128). Серед наших пацієнтів прояви гепатобіліарної дисфункції також відмічались досить часто і були виявлені майже у 10% хворих та також проявлялись переважно лише змінами біохімічних показників.

Рівень холестерину у всіх випадках не виходив за межі верхньої норми (<200 мг/дл). Середній рівень цього показника становив 152,46 мг/дл (від 69,6 до 188,0 мг/дл).

Показник тригліцеридів в нормі у дітей повинен не перевищувати 150 мг/дл. Серед обстежених пацієнтів підвищений рівень зареєстровано у 15 (12,8%) пацієнтів, в тому числі у 18,0% хворих з бактеріальними менінгітами, 7,9% – з серозними менінгітами та у 9,1% дітей з енцефалітами.

Підвищення рівня лактату (>2,3 ммоль/л) в гострому періоді хвороби було виявлено у 14,5% хворих. В групі дітей з бактеріальним менінгітом високий рівень лактату був зареєстрований у 19,7% хворих, з вірусним менінгітом – 5,3% та у 18,2% пацієнтів з енцефалітом. Різниця між нозологічними групами за показником лактату була недостовірною. Середній рівень лактату дорівнював 3,1 ммоль/л (від 1,1 до 11,2 ммоль/л). Показник ЛДГ був підвищений понад вікову норму у 10,3% пацієнтів, в тому числі у 11,5% пацієнтів з бактеріальними менінгітами, у 7,9% хворих на вірусний менінгіт, у 9,1% дітей з енцефалітами та у 14,3% дітей з енцефаломієполінейропатіями. Різниця за цим показником між нозологічними групами хворих була недостовірною.

МРТ та КТ дослідження головного мозку проведено 21 хворому з досліджуваної групи. Методи нейровізуалізації застосовувались в усіх 11 випадках енцефаліту, у 5 хворих з бактеріальним менінгітом, у 3 пацієнтів з

вірусним менінгітом та у 2 дітей з енцефаломієлополінейропатіями. В 10 випадків під час обстеження виявлялись фокальні порушення в структурі головного мозку.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини було проведено в 46 хворих з групи дослідження. У 29 випадках відмічались неспецифічні дифузні зміни в печінці у вигляді периваскулярної інфільтрації, у 8 – збільшення лімфатичних вузлів очеревини та у воротах печінки, у 4 – вільна рідина в черевній порожнині, у 3 – гіперехогенний вміст в жовчному міхурі.

Таким чином, етіологічна структура дітей з гострими нейроінфекціями, які знаходились під нашим спостереженням, характеризувалась переважанням захворювань бактеріальної природи, що цілком узгоджується з даними літератури. Зокрема, такий варіант є типовим для країн, де не проводиться рутинна вакцинопрофілактика проти пневмококової та менінгококової інфекції, до яких до теперішнього часу належить і Україна.

Клінічні симптоми, які ми спостерігали у дітей з гострими нейроінфекціями, були типовими для даної категорії пацієнтів і включали загально-інфекційні симптоми, загально-мозкові та вогнищеві неврологічні симптоми. Очікувано, інтенсивність симптомів запалення (як клінічних, так і лабораторних) була найбільшою серед хворих з бактеріальними менінгітами, а вогнищева неврологічна симптоматика була представлена переважно серед дітей енцефалітами та енцефаломієлополінейропатіями (129, 130). Типовим, як для даної категорії хворих, виявився і спектр ускладнень. За даними літератури більш тяжкий перебіг мають бактеріальні інфекції ЦНС, і ми також засвідчили вищу частоту та ширший спектр ускладнень в групі дітей з бактеріальними менінгітами, порівняно з нейроінфекціями вірусної природи (2, 116, 130). Проте, слід зазначити, що в нашому дослідженні ми виявили достатньо високу частоту гастроінтестинальних ускладнень (131). Цей результат має певний дисонанс з окремими попередніми роботами, де ця група ускладнень практично не висвітлювалась (132, 133). Значною мірою це пов'язано з браком стандартизованих підходів до оцінки шлунково-кишкової дисфункції, що,

відповідно, призводить до недостатньої діагностики даних порушень в рутинній практиці. Наші результати співзвучні з дослідженнями, в яких роль ШКТ вивчалась цілеспрямовано і застосовувались ефективні алгоритми діагностики (34, 134, 135).

РОЗДІЛ 4.

СИМПТОМАТИКА УРАЖЕННЯ ОРГАНІВ ШКТ У ДІТЕЙ З ГОСТРИМИ НЕЙРОІНФЕКЦІЯМИ

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 (9). Одним 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 (135, 136).

Розвиток гастроінтестинальних ускладнень, в свою чергу, асоціюється з підвищенням ризику несприятливих наслідків і негативно впливає на тривалість лікування та строки реабілітації хворих.

При гострих нейроінфекціях можна виділити декілька факторів, які здатні провокувати розвиток ускладнень з боку ШКТ. Зокрема, відомо, що між головним мозком та вісцеральними органами існує тісний зв'язок за рахунок вегетативної іннервації. Результати досліджень свідчать, що ураження вегетативних центрів приймає участь у розвитку дисфункції внутрішніх органів, зокрема шлунково-кишкового тракту та гепато-біліарної системи (16–18). Клінічні спостереження підтверджують розвиток функціональних порушень ШКТ та гепато-біліарної системи, зокрема, при травматичному ураженні головного мозку, інсульті (19, 20). З іншої сторони, органи ШКТ можуть також уражатись при системних порушеннях гемодинаміки. При гострих нейроінфекціях циркуляторні порушення можуть бути, зокрема, наслідком пошкодження стовбурових структур головного мозку, або результатом безпосереднього впливу етіологічного чинника на серцево-судинну систему. Гіпоксико-ішемічне ураження органів ШКТ порушує їх функціональний стан та, в свою чергу, провокує подальший розвиток

поліорганної недостатності (23, 24). Крім того, шлунково-кишкові розлади можуть провокуватись прозапальними цитокінами, лікарськими засобами (седативні засоби, симпатоміметики, антибіотики), проведенням ШВЛ тощо (25, 137).

Контроль функціонального стану та рання діагностика уражень ШКТ і печінки під час гострих захворювань до теперішнього часу залишається проблематичними, оскільки для шлунково-кишкового тракту досі відсутні загально визнані методи лабораторного контролю, а стандартні тести ураження гепатоцитів (АЛТ, АСТ) мають відносно невисоку чутливість (70, 138, 139).

У переважній більшості опублікованих досліджень, присвячених гастроінтестинальним ускладненням у пацієнтів з тяжким перебігом захворювань, розглядається проблема пригнічення евакуаторної функції шлунка. Проте, за даними деяких досліджень функціональні порушення кишечника також зустрічаються досить часто. Зокрема це стосується порушення моторики кишечника, що може проявлятися її посиленням або пригніченням. Функціональні порушення, в свою чергу, стають причиною мальабсорбції, зростання внутрішньочеревного тиску, порушення кишкового мікробіому та посилення ендогенної інтоксикації (33, 34). Для клінічної оцінки моторної функції кишечника звичайно визначають перистальтичну активність при аускультатії, зміни консистенції та частоти випорожнень. Проте, на даний час клінічне значення абдомінальних шумів залишається невизначеним (70, 71). Існує також певна проблема, пов'язана з відсутністю формалізованого визначення закрепи у хворих при інтенсивному лікуванні, але частіше застосовується критерій відсутності самостійного випорожнення протягом 3 діб поспіль (35, 140, 141).

Серед загальної кількості дітей, які знаходились під спостереженням, клінічні симптоми ураження ШКТ спостерігались у 83 (70,9%) хворих.

Серед 61 пацієнта з бактеріальним менінгітом ускладнення з боку органів шлунково-кишкового тракту реєструвались у 44 (72,1%) випадках. Найчастіше серед пацієнтів даної групи спостерігалась затримка самостійної дефекації

(констипація) – 30 випадків, що становило 49,2% від загальної кількості хворих з бактеріальними менінгітами. Симптоми затримки самотійної дефекації у всіх пацієнтів досліджуваної групи розвивались протягом перших 6 діб від моменту госпіталізації (від 24 до 144 годин, медіана – 48 годин). Тривалість епізодів констипації коливалась в межах 72–192 години (медіана – 84 години). У 24 випадках констипації застосовувались засоби для забезпечення евакуації вмісту кишечника. Зокрема призначалась очисна клізма, осмотичні послаблюючі засоби (лактолоза), прокінетики (домперидон, еритроміцин, метоклопрамід), проносні засоби у мікроклізмах. В усіх випадках серед пацієнтів, які перебували під нашим спостереженням, порушення евакуаторної функції кишечника на було тимчасовим і мало зворотний характер. У всіх пацієнтів з бактеріальними менінгітами на момент виписки зі стаціонару не було проявів констипації.

Епізоди діареї спостерігались у 18 (29,5%) хворих дітей з бактеріальними менінгітами. У всіх випадках спостерігалась рідка та/або кашоподібна консистенція випорожнень, у 7 пацієнтів у випорожненнях були присутні домішки слизу. Частота дефекації коливалась від 3 до 7 епізодів на добу (медіана – 4 епізоди випорожнень на добу). При цьому у 16 випадках частота діареї була незначна (до 5 випадків на добу) та у 2 випадках – помірна (від 6 до 9 випадків). Початок проявів діареї у пацієнтів цієї групи реєструвався в період від 1 до 10 днів стаціонарного лікування (медіана – 96 годин). Тривалість епізодів діареї коливалась в межах 24–72 години. Враховуючи коротку тривалість епізодів діареї, лікувальна тактика обмежувалась корекцією водно-електролітного балансу та призначенням діосмектиту. В усіх випадках епізоди діареї закінчувались нормалізацією випорожнень. У всіх пацієнтів на момент виписки зі стаціонару проявів діареї не було.

В групі пацієнтів з бактеріальними менінгітами у 42 (68,9%) дітей протягом всього часу стаціонарного лікування зберігалось звичайне харчування з прийомом їжі через рот. У 19 (31,1%) пацієнтів застосовувалось зондове ентеральне харчування. В усіх випадках встановлення назо-

гастрального/дуоденального зонду було обумовлено неврологічними симптомами (судомний синдром, кома). У 2 хворих через наявність ознак парезу кишечника у вигляді значного шлункового стазу було запроваджено також часткове парентеральне харчування. Тривалість періодів харчування через назо-гастральний зонд коливалась в межах від 2 до 8 днів (медіана – 3 дні).

За результатами мікроскопічного дослідження випорожнень серед пацієнтів з бактеріальними менінгітами патологічні зміни були виявлені в 7 випадках. В усіх дослідженнях спостерігались домішки слизу, у 4 – ознаки порушення травної функції у вигляді великої кількості фрагментів їжі. В жодному випадку ми не спостерігали збільшення кількості лейкоцитів та еритроцитів у пробах випорожнень.

Бактеріологічне дослідження випорожнень було проведено в 11 дітей з бактеріальними менінгітами з симптомами діареї. В усіх випадках патогенна флора не була виявлена. Крім того у 5 пацієнтів з проявами діареї додатково проводився тест фекалій на антигени ротавірусу, норовірусу, аденовірусу та астровірусу (латекс-тест). В усіх випадках результат був негативний.

Симптоми ураження гепатобіліарної системи відмічались у 5 (8,2%) хворих з бактеріальними менінгітами. Серед біохімічних показників під час госпіталізації у дітей з бактеріальними менінгітами середній рівень АЛТ дорівнював $0,57 \pm 0,16$ ммоль/л/год (від 0,4 до 1,4 ммоль/л/год). У більшості пацієнтів рівень АЛТ був в межах норми і тільки у 3 дітей в даній групі пацієнтів він був підвищений. Серед цих хворих було 2 з діагнозом бактеріальний менінгіт невідомої етіології та один пацієнт з менінгококовим менінгітом та менінгококцемією. Підвищення рівня АЛТ не перевищувало 2-х норм. Показник білірубіну в середньому дорівнював $23,14 \pm 37,07$ мкмоль/л (від 9,8 до 161,9 мкмоль/л). Підвищений рівень білірубіну спостерігався лише у одного пацієнта з кон'югаційною жовтяницею, у інших хворих з бактеріальними менінгітами цей показник знаходився в межах норми. Рівень лужної фосфатази (ЛФ) під час госпіталізації коливався у пацієнтів з

бактеріальними менінгітами в межах 110–762 Од/л і в середньому становив $296,56 \pm 183,05$ Од/л. Підвищений рівень ЛФ був відмічений у 9 (14,8%) пацієнтів з бактеріальними менінгітами. Показник гама-глутамілтранспептидази (ГГТП) знаходився у дітей даної групи в межах 16–42,7 Од/л. Середній рівень ГГТП дорівнював $24,48 \pm 8,44$ Од/л. Підвищені рівні ГГТП спостерігались у 9 (14,8%) пацієнтів з бактеріальним менінгітом.

В групі пацієнтів з бактеріальним менінгітом 59 хворих були виписані зі стаціонару із клінічним одужанням, у 2 спостерігався фатальний перебіг захворювання. В обох пацієнтів з несприятливим перебігом захворювання була менінгококова етіологія менінгіту та септицемія. У них розвинулись ускладнення у вигляді септичного шоку та набряку головного мозку. Смерть пацієнтів наступала впродовж 1-3 доби перебування у відділенні інтенсивної терапії. У обох пацієнтів з фатальним перебігом захворювання спостерігались симптоми ураження органів ШКТ. В обох хворих відмічалось значне пригнічення перистальтичної активності кишечника з розвитком його парезу, проводилось зондове харчування, з шлунку евакуювався значний об'єм стазу з кров'янистими домішками.

Для ілюстрації наводимо клінічний випадок з фатальним перебігом менінгокової інфекції.

Дитина В., 9 років була доставлена в ВАІТ КМДКІЛ бригадою екстреної медичної допомоги на 2-й день хвороби з діагнозом: Менінгококова інфекція, менінгококцемія. Менінгіт? При надходженні в стаціонар стан дитини вкрай тяжкий, обумовлений центральними та периферичними гемодинамічними порушеннями, інтоксикаційним синдромом, дихальною недостатністю. Температура тіла 37,3 градусів С, рівень свідомості за ШКГ 8 балів – (Е 2, V 2, М 4) – кома І. Шкіра тулуба бліда з сіруватим відтінком, акроціаноз, мармуровий малюнок шкіри тулуба та обличчя, холодні кінцівки, с-м «блідої плями» близько 4-х секунд, геморагічний висип по всьому тілу, місцями зливний, з некротичними елементами, геморагічна енантема на піднебінні та дужках, гнійних нашарувань на слизових оболонках немає, губи сухі,

ціанотичні, відмічається кровоточивість з місця внутрішньовенної ін'єкції. Зіниці D=S, фотореакція збережена, м'язовий тонус дифузно знижений. Тони серця помірно ослаблені, тахікардія до 135- 150/хв, АТ 80/45 мм рт.ст. Дихання стогнуче, ЧД – 32-35/хв, SpO₂ 95% при диханні повітрям. Сечовиділення немає. З боку органів ШКТ: живіт помірно здутий, округлої форми, приймає участь в диханні, перистальтика різко пригнічена, печінка +2,0 см.

За результатами лабораторних обстежень: еритроцити – 4,32 Т/л, гемоглобін – 61 г/л, лейкоцити – 15,6 г/л, тромбоцити – 43,0 г/л, ШОЕ – 9 мм/г, нейтрофіли – 89% (паличкоядерні – 20%, сегментоядерні – 69%). При прямій мікроскопії крові виявлені бактерії, морфологічно схожі з менінгококом. Аналіз спинномозкової рідини: лейкоцити – 152 клітин/мкл (90% нейтрофіли). Латекс тест (спинномозкова рідина) – виявлені антигени менінгококу С. В біохімічному аналізі крові: рН – 7,24, ВЕ – 9,4, протромбіновий індекс 70%, фібриноген – 1,55 г/л, АЧТЧ – 45 с; загальний білок – 65 г/л, білірубін загальний – 14,6 мкмоль/л (прямий – 0), сечовина 8,3 ммоль/л, креатинін – 233,6 мкмоль/л, АЛТ – 36 Од/л, С-реактивний білок – 24 мг/л, I-FAВР – 19,43 нг/мл, L-FAВР – 2071,10 нг/мл, лактат – 4,65 ммоль/л.

Було призначене лікування: антибактеріальна терапія (цефтриаксон, ванкоміцин), інфузійна терапія (сольові розчини, альбумін), симпатоміметики, свіжозаморожена плазма, еритроцитарна маса, ситуаційна та посиндромна терапія. Незважаючи на терапію, що проводилась, стан дитини прогресивно погіршувався з посиленням проявів поліорганної недостатності. Через 18 годин перебування у ВАІТ розвинулась асистолія, яка виявилась рефрактерною до реанімаційних заходів, та наступила смерть. Діагноз заключний клінічний: менінгококова інфекція, генералізована форма: менінгококцемія, менінгіт. Рефрактерний шок. СПОН: ДВЗ-синдром; ДН III ст., ГССН ІІБ, ГНН. Набряк головного мозку. Наднирникова недостатність.

У одного з пацієнтів з бактеріальним менінгітом спостерігалось ураження органів ШКТ з розвитком інтраабдомінальної гіпертензії та синдрому абдомінальної компресії. Хлопчик, 2,5 міс., був госпіталізований у відділення

інтенсивної терапії на 2-й день захворювання з проявами бактеріального менингіту. В день госпіталізації свідомість порушена (кома 1), судомний синдром. Спостерігається здуття живота та напруження черевної стінки, перистальтика кишечника пригнічена. Рівень лактату підвищений до 4,6 ммоль/л. Налагоджена штучна вентиляція легень. На другий день неврологічний статус без динаміки. В черевній порожнині при ультразвуковому скануванні відмічається вільна рідина. Показник інтраабдомінального тиску при вимірюванні через катетер сечового міхура досягає 19 мм рт. ст. Спостерігається зниження діурезу до 0,86 мл/кг/год, рівень креатиніну зростає до 72 ммоль/л, в крові відмічається компенсований метаболічний алкалоз. В комплексній терапії рекомендовано підтримання негативного водяного балансу, обмеження об'єму ентерального харчування, застосування прокінетиків, дренаж ентерального вмісту. З четвертого дня лікування інтраабдомінальний тиск в межах норми. З шостого дня поступово покращується неврологічний статус, нормалізуються біохімічні показники крові. Був виписаний з і стаціонару на 26-й день хвороби з клінічним одужанням.

Серед 38 хворих на вірусний менингіт ураження шлунково-кишкового тракту спостерігалось у 29 (76,3%).

Найчастіше серед пацієнтів даної групи спостерігалась затримка самостійної дефекації (констипація) – 23 випадки, що становило 60,5% від загальної кількості хворих з вірусними менингітами. Симптоми затримки самостійної дефекації у пацієнтів даної досліджуваної групи розвивались в інтервалі від 24 до 288 годин, медіана – 48 годин). Тривалість епізодів констипації коливалась в межах 72–120 годин (медіана – 72 години). В 11 випадках констипації застосовувались засоби для забезпечення евакуації вмісту кишечника. Зокрема призначалась очисна клізма, осмотичні послаблюючі засоби (лактuloза), прокінетики (домперидон), проносні засоби у мікроклізмах. В усіх випадках серед пацієнтів, які перебували під нашим спостереженням, порушення евакуаторної функції кишечника було тимчасовим і мало зворотний

характер. У всіх пацієнтів з вірусними менінгітами на момент виписки зі стаціонару проявів констипації не було.

Епізоди діареї спостерігались у 10 (26,3%) хворих дітей з вірусними менінгітами. У всіх випадках спостерігалась рідка та/або кашоподібна консистенція випорожнень, у 1 пацієнта у випорожненнях були присутні домішки слизу. Частота дефекації в усіх випадках була незначна та коливалась від 3 до 5 епізодів на добу (медіана – 3 епізоди випорожнень на добу). Початок проявів діареї у пацієнтів цієї групи реєструвався в період від 3 до 16 днів стаціонарного лікування (медіана – 168 годин). Тривалість епізодів діареї коливалась в межах 24–72 години (медіана – 24 години). Враховуючи коротку тривалість епізодів діареї, лікувальна тактика обмежувалась корекцією водно-електролітного балансу за допомогою засобів оральної регідратації та призначенням діосмектиту. В усіх випадках епізоди діареї закінчувались нормалізацією випорожнень. У всіх пацієнтів на момент виписки зі стаціонару проявів діареї не було.

В групі пацієнтів з вірусними менінгітами у всіх дітей протягом всього часу стаціонарного лікування зберігалось звичайне харчування з прийомом їжі через рот. Випадків порушення толерантності до ентерального харчування в даній групі хворих не було.

За результатами мікроскопічного дослідження випорожнень серед пацієнтів з бактеріальними менінгітами патологічні зміни були виявлені в 1 випадку. В даній пробі спостерігались домішки слизу, епітелію, при нормальній кількості вмісту лейкоцитів та еритроцитів.

Бактеріологічне дослідження випорожнень було проведено в 3 дітей з вірусними менінгітами, у яких відмічались симптоми діареї. В усіх випадках патогенна флора не була виявлена. Крім того у 3 пацієнтів з проявами діареї додатково проводився тест фекалій на антигени ротавірусу, норовірусу, аденовірусу та астровірусу (латекс-тест). В усіх випадках результат був негативний.

Симптоми ураження гепатобіліарної системи відмічались у 3 (7,9%) хворих з вірусними менінгітами. Всі випадки характеризувались безсимптомним підвищенням показника АЛТ та у 2 хворих – лужної фосфатази. У всіх випадках підвищення концентрації ферментів було відмічено в періоді між 5 та 16 днями перебування в стаціонарі. В усіх випадках підвищення концентрації даного ферменту не перевищувало 2-х норм та його нормалізація відбувалась до закінчення періоду спостереження. Підвищення рівня білірубину та ГГТП у дітей даної групи впродовж періоду спостереження ми не відмічали.

У всіх випадках вірусного менінгіту спостерігалась позитивна динаміка захворювання. Всі пацієнти даної групи були виписані з клінічним одужанням.

Наводимо клінічний випадок вірусного менінгіту.

Дівчинка Є., 6 років 8 місяців, надійшла до Київської міської дитячої клінічної інфекційної лікарні (КМДКІЛ) зі скаргами на сильний головний біль, світлобоязнь. Захворіла напередодні ввечері з підвищення температури до 37,5°C, появи головного болю. Вночі спостерігалось 2-разове блювання. Тиждень тому перенесла гострий бронхіт з повним одужанням. В анамнезі життя – без особливостей. Щеплена за віком відповідно Національного календаря. Об'єктивно під час госпіталізації: стан середнього ступеня тяжкості, обумовлений помірно вираженим інтоксикаційним та вираженим менінгеальним синдромами. Вогнищевої неврологічної симптоматики не виявлено. З боку респіраторних органів та серцево-судинної системи – без відхилень від норми. Загальний аналіз крові: лейкоцити – 12,8 г/л, гранулоцити – 71%, із них 18% паличкоядерних нейтрофілів, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) – 6 мм/год. С-реактивний білок – 6 мг/л. Біохімічне дослідження крові: АЛТ – 14 Од/л, АСТ – 20 Од/л, білірубін – 16 мкмоль/л (прямої – 0), лужна фосфатаза – 180 Од/л, ГГТП – 12 Од/л, I-FABP – 14,28 нг/мл, L-FABP – 255,09 нг/мл. У лікворі: білок – 0,25 г/л, реакція Панді – (+), плеоцитоз – 218/мкл (95% – лімфоцити). Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) ліквору на DNA HSV ½, ентеровірус – негативна. Був виставлений

діагноз: асептичний (вірусний?) менінгіт, середнього ступеня тяжкості. Призначена терапія: симптоматична. На тлі терапії стан дитини покращувався: симптоми інтоксикації зникли через 1 добу від початку лікування, помірні ознаки менінгеального синдрому спостерігались впродовж 5 днів. З моменту госпіталізації і впродовж чотирьох наступних діб у дитини була відсутня самостійна дефекація. Після 2-х діб стаціонарного лікування була призначена лактулоза (отримувала впродовж 3–5-ї доби перебування в стаціонарі). На четвертий день лікування була зроблена очисна клізма. З п'ятого дня перебування в стаціонарі випорожнення самостійні. Випорожнення без патологічних включень, оформлені. Повторні обстеження (через 6 днів лікування): АЛТ – 41,9 Од/л, АСТ – 38 Од/л, білірубін – 14,5 мкмоль/л (прямий – 0), лужна фосфатаза – 200 Од/л, ГГТП – 15 Од/л, I-FABP – 17,23 нг/мл, L-FABP – 263,95 нг/мл. Контрольні аналізи крові та ліквору на 18-й день – без відхилень від норми. Дитина була виписана зі стаціонару в задовільному стані. Заключний діагноз: Вірусний менінгіт, середній ступінь тяжкості.

Серед 11 пацієнтів з енцефалітами ураження шлунково-кишкового тракту реєструвались у 8 (72,7%) хворих.

Найчастіше серед пацієнтів даної групи спостерігалась затримка самостійної дефекації (констипація) – 5 випадків, що становило 45,5% від загальної кількості хворих з енцефалітами. Симптоми затримки самостійної дефекації у пацієнтів даної досліджуваної групи розвивались протягом перших двох днів (від 24 до 48 годин, медіана – 24 години). Тривалість епізодів констипації коливалась в межах 72–96 годин (медіана – 72 години). В 4 випадках констипації застосовувались засоби для забезпечення евакуації вмісту кишечника. Зокрема призначалась очисна клізма, осмотичні послаблюючі засоби (лактюлоза) та проносні засоби у мікроклізмах. В усіх випадках серед пацієнтів, які перебували під нашим спостереженням, порушення евакуаторної функції кишечника було тимчасовим і мало зворотний характер. У всіх пацієнтів з енцефалітами на момент виписки зі стаціонару проявів констипації не було.

Епізоди діареї спостерігались у 4 (36,4%) хворих дітей з енцефалітами. У всіх випадках спостерігалась рідка та/або кашоподібна консистенція випорожнень, у 1 пацієнта у випорожненнях були присутні домішки слизу. Тяжкість діарейного синдрому в усіх випадках була легкою – частота дефекації коливалась від 3 до 6 епізодів на добу (медіана – 3 епізоди випорожнень на добу). Початок проявів діареї у пацієнтів цієї групи реєструвався в період від 5 до 19 днів стаціонарного лікування (медіана – 216 годин). Тривалість епізодів діареї коливалась в межах 24–48 годин (медіана – 24 години). Бактеріологічне дослідження випорожнень було проведено в 3 дітей з енцефалітами, у яких відмічались симптоми діареї. В усіх випадках патогенна флора не була виявлена. Крім того у 3 пацієнтів з проявами діареї додатково проводився тест фекалій на антигени ротавірусу, норовірусу, аденовірусу та астровірусу (латекс-тест). В усіх випадках результат був негативний.

Враховуючи коротку тривалість епізодів діареї, лікувальна тактика обмежувалась корекцією водно-електролітного балансу за допомогою засобів оральної регідратації та призначенням діосмектиту. В усіх випадках епізоди діареї закінчувались нормалізацією випорожнень. У всіх пацієнтів на момент виписки зі стаціонару проявів діареї не було.

Ускладнення з боку гепатобіліарної системи відмічались у 2 (18,2%) хворих в даній групі. Вони характеризувались підвищенням показників АЛТ та лужної фосфатази. Збільшення показників даних ферментів було в межах 2-х норм. На тлі лікування спостерігалась позитивна динаміка трансаміназ з повної нормалізацією на момент виписки пацієнтів. Підвищення показників білірубіну та ГГТП серед пацієнтів даної групи не спостерігалось.

З 11 пацієнтів з енцефалітом у всіх випадках на тлі лікування відмічалась позитивна динаміка. Летальних випадків в цій групі хворих не було. 9 хворих були виписані зі стаціонару з клінічним одужанням, у 2 спостерігався незначний неврологічний дефіцит на момент виписки зі стаціонару у вигляді обмеження активних рухів кінцівок.

Наводимо клінічний випадок пацієнта з енцефалітом. Дівчинка 5,5 років, захворіла раптово з підвищення температури до фебрильних цифр, появи катаральних явищ. Стан було розцінений як випадок гострої респіраторної вірусної інфекції, призначено симптоматичне лікування. На 5-й день хвороби загальний стан дитини погіршився, стала сонливою, відмовлялася від їжі, самотійно не могла піднятися з ліжка, з'явилися болі у ногах та спині. На 6-й день захворювання під час огляду в стаціонарі спостерігаються порушення свідомості (13 балів за шкалою Глазго, E4V4M5), при фізикальному обстеженні виявлені позитивні менінгеальні симптоми (ригідність потиличних м'язів, симптоми Керніга та Брудзинського), симптоми натягу корінців спинномозкових нервів (симптом Нері). Продуктивному контакту дитина недоступна. Обличчя симетричне. Бульбарна група черепно-мозкових нервів не порушена. Зіниці D=S, помірно розширені, фотореакція збережена, співдружжя. Загальна м'язова гіпотонія. Черевні рефлекси відсутні. Судом та блювоти не було. Температура тіла 36,4–36,6°C. Мікроциркуляція не порушена. Дихання самотійне, ефективне, біомеханіка не порушена, з підтримкою зволеним киснем через лицьову маску. ЧСС 58 – 86/хв, артеріальний тиск АТ утримує на рівні 103/41 – 83/48 мм рт. ст. Перистальтика збережена. Самостійної дефекації не було. Діурез достатній, на рівні 3 мл/кг/годину. Біохімічне дослідження крові: АЛТ – 16 Од/л, білірубін – 14 мкмоль/л (прямої – 0), лужна фосфатаза – 220 Од/л, ГГТП – 21 Од/л, I-FABP – 2,82 нг/мл, L-FABP – 91,44 нг/мл. У лікворі: білок – 0,32 г/л, реакція Панді – (+), плеоцитоз – 18/мкл (100% – лімфоцити). Результат полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) ліквору на DNA HSV 1/2, VZV, ентеровірус – негативна. МРТ дослідження виявило розсіяні вогнищеві зміни.

Була призначена емпірична протівірусна терапія (ацикловір), антибактеріальна терапія (цефтріаксон, ванкоміцин), протинабрякова, підтримуюча та симптоматична терапія. Протягом наступних 3-х днів стан свідомості погіршувався. Перистальтика повільна, самотійна дефекація відсутня. На 3-й день стаціонарного лікування рівень свідомості 9 балів за

шкалою Глазго (E4V1M4), посилились прояви брадикардії до 44/хв, спостерігалось зниження АТ до 65/40 мм рт.ст. З 4-го дня стаціонарного лікування спостерігалось поступове покращення стану дитини: нормалізувалась перистальтика, була самостійна дефекація, стабілізувались параметри гемодинаміки. На 6-й день перебування в стаціонарі у дитини спостерігався рідкий стул без патологічних домішок (4 рази впродовж доби). Результат копрограми – показники в межах норми. Був призначений діоктаедричний смектит. Впродовж наступної доби – стул 2 рази на день, кашоподібний, без патологічних домішок. Повторні обстеження (через 7 днів лікування): АЛТ – 68,0 Од/л, білірубін – 14,0 мкмоль/л (прямий – 0), лужна фосфатаза – 320 Од/л, ГГТП – 21 Од/л, I-FABP – 8,15 нг/мл, L-FABP – 182,17 нг/мл. Відновлення рівня свідомості спостерігалось на 12 день хвороби. Під час виписки зі стаціонару на 18 день хвороби у дитини зберігались незначні прояви у вигляді зниження м'язової сили в кінцівках, підвищеної втомлюваності.

Серед хворих з енцефаломієлополінейропатією ураження ШКТ спостерігались у 2 (28,6%) випадках. Затримка самостійної дефекації більше 3-х діб була відмічена у двох випадках. У одного пацієнта епізод констипації почався на 10-й день стаціонарного лікування та тривав 4 доби. У другого хворого на 16-й день лікування відмічались прояви діареї (рідкий стул до 4 разів на добу) впродовж двох діб. Після нормалізації стулу на 22-й день стаціонарного лікування у цієї ж дитини спостерігався епізод констипації, який тривав 3 доби.

У однієї дитини перебіг захворювання ускладнився розвитком синдрому абдомінальної компресії. Ускладнення супроводжувалось також зростанням вище норми біохімічних показників, які свідчать про ураження гепатобіліарної системи (АЛТ, ГГТП).

Наводимо клінічний випадок пацієнта з енцефаломієлополінейропатією, ускладненою синдромом абдомінальної компресії.

Дівчинка, 10 місяців, була госпіталізована на 5-й день хвороби з проявами порушення свідомості (сопор), вогнищевими неврологічними

симптомами та явищами інтоксикації. Показники центральної та периферичної гемодинаміки на момент госпіталізації були в межах норми, ефективне самостійне дихання, достатній темп діурезу, активна перистальтика кишечника. В лабораторних тестах – незначний лімфоцитарний лейкоцитоз, збільшені показники трансаміназ (АСТ – 110, АЛТ – 46 Од/л). На другий день перебування у відділенні стан дитини різко погіршився: пригнічення свідомості прогресує до коми 2, неефективне самостійне дихання, відмічаються порушення периферичного кровообігу (холодні кінцівки, час капілярного наповнення до 8 сек.). Дитина переведена на штучну вентиляцію легень. Протягом доби спостерігається зниження діурезу до 1,2 мл/кг/год, перистальтика не вислуховується, збільшуються розміри печінки та селезінки, з’являється вільна рідина в черевній порожнині, геморагічний стаз у шлунку. В крові відмічається декомпенсований респіраторний ацидоз (рН – 7,37, рСО₂ – 46,6 мм рт. ст.). Враховуючи напруження черевної стінки, проведено вимірювання інтраабдомінального тиску, значення якого дорівнювало 17 мм рт. ст. В терапії обмежене введення рідини, застосовані прокінетики, діуретичні препарати, дренаж ентерального вмісту. Стан дитини стабілізувався та впродовж наступних 12 днів залишався тяжким: свідомість на рівні коми 2, ознаки порушення мікроциркуляції (подовжений час капілярного наповнення), неефективність самостійного дихання. Показник інтраабдомінального тиску в повторних вимірюваннях коливався в межах 8–16 мм рт. ст. З 4-го дня перебування у відділенні відмічено зростання показників трансаміназ (АЛТ підвищилось до 92,1 Од/л, ГГТП – 32 Од/л), підвищення рівня креатиніну (максимально до 88 ммоль/л), проте рівень діурезу залишався в межах норми. Лише з 13-го дня лікування спостерігалось поступове покращення стану дитини: відновлення рівня свідомості, стабілізується гемодинаміка, нормалізуються біохімічні показники крові. Тривалий час відбувалось відновлення асоційованих з неврологічною симптоматикою розладів дихання. Дитина виписана на 45-й день перебування у клініці з неповним одужанням та

явищами неврологічного дефіциту з рекомендаціями подальшого відновлювального лікування.

У всіх пацієнтів з енцефаломієлополінейропатією на тлі лікування спостерігалась позитивна динаміка. Летальних випадків серед даних хворих не було.

Узагальнюючи отримані дані, ми можемо засвідчити, що серед клінічних симптомів ураження органів ШКТ у наших пацієнтів переважали порушення моторики (закреп, діарея) (табл. 4.1). 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.

Таблиця 4.1

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%)

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 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). Для корекції закрепку 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 ($161,5 \pm 111,7$ 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). 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 закрепку у дітей з різними нозологічними формами була приблизно однаковою (табл. 4.2). Діарея частіше відмічалась у хворих на енцефаліт і рідше при енцефаломієлополінейропатії, проте різниця була статистично недостовірною ($p > 0,05$ за критерієм Хі-квадрат).

Таблиця 4.2

**Частота закрепку та діареї при різних нозологічних формах нейроінфекцій
(n, %)**

Діагноз	Діарея	Закреп
Бактеріальний менінгіт (n=61)	20 (32,8%)	29 (47,5%)
Асептичний менінгіт (n=38)	8 (21,1%)	19 (50,0%)
Енцефаліт (n=11)	5 (45,5%)	6 (54,5%)
Енцефаломієло- полінейропатія (n=7)	1 (14,3%)	3 (42,9%)

При проведенні аналізу взаємозв'язку між порушеннями моторики кишечника (табл. 4.3) було виявлено, що діарея асоціювалась з лікуванням у ВРІТ, а також наявністю клінічних симптомів набряку головного мозку. Розвиток констипації асоціювався з проведенням зондового харчування.

Таблиця 4.3

Асоціація порушень моторики кишечника з іншими факторами

Фактор	Діарея (ВШ, 95% ДІ)	Констипація (ВШ, 95% ДІ)
Стать (ч, ж)	2,14 (0,85-5,40)	0,98 (0,42-2,26)
Лікування у ВРІТ	8,43 (3,11-22,86)*	1,47 (0,64-3,41)
ШВЛ	1,75 (0,64-4,78)	2,04 (0,75-5,55)
Симпатоміметики	1,02 (0,18-5,90)	1,07 (0,21-5,62)
Кортикостероїди	0,84 (0,29-2,46)	0,65 (0,24-1,78)
Набряк головного мозку	4,69 (1,76-12,47)*	1,22 (0,49-3,07)
Шок	3,36 (0,87-12,96)	0,68 (0,18-2,61)
Харчування через зонд	3,32 (0,81-6,63)	4,16 (1,42-12,00)*

Примітки:

ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал 95%;

* – статистично достовірний зв'язок ($p < 0,05$).

Біохімічні показники у дітей в гострому періоді нейроінфекцій представлені у таблиці 4.4. Враховуючи малу кількість пацієнтів в групах вірусного енцефаліту та енцефаломієлополінейропатії, схожість їх за етіопатогенетичними характеристиками, для розрахунку середніх показників ми об'єднали їх в одну групу.

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
ЛДГ, Од/л	241,96±285,76	281,70±190,77	274,31±159,66

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, збільшення 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, у 42,9% – з серозними менінгітами та у 25,0% дітей з енцефалітами. 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 у 28,6% дітей з енцефалітами. Різниця за цим показником між нозологічними групами хворих була недостовірною.

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.

За результатами точково-бісеріального кореляційного аналізу був виявлений достовірний зв'язок діареї з віком дитини ($r_{pb} = -0,24$, $p = 0,0002$), з тяжкістю загального стану ($r_{pb} = +0,19$, $p = 0,037$), тривалістю перебування у відділенні інтенсивної терапії ($r_{pb} = +0,42$, $p = 0,046$), клінічною оцінкою тяжкості стану за шкалою РОРС ($r_{pb} = +0,19$, $p = 0,037$), рівнем показника клітинного ураження ЛДГ ($r_{pb} = +0,67$, $p = 0,0002$); закрепу – з тривалістю лікування у відділенні інтенсивної терапії ($r_{pb} = +0,48$, $p = 0,026$). В той же час, ми не виявили зв'язку порушення моторики кишечника з рівнем маркера запалення СРБ: діарея: $r_{pb} = +0,29$, $p = 0,120$; констипація: $r_{pb} = +0,07$, $p = 0,0392$; тривалістю лікування: діарея: $r_{pb} = +0,001$, $p = 0,492$; констипація: $r_{pb} = +0,01$, $p = 0,448$; маркером гіпоксії лактатом: діарея: $r_{pb} = +0,23$, $p = 0,178$; констипація: $r_{pb} = -0,07$, $p = 0,395$. Також ми не спостерігали достовірної асоціації закрепу з віком дітей ($r_{pb} = +0,08$, $p = 0,237$), оцінкою за шкалою РОРС ($r_{pb} = -0,02$, $p = 0,440$) та рівнем ЛДГ ($r_{pb} = +0,17$, $p = 0,219$).

Аналіз літературних даних свідчить, що серед усіх гастроінтестинальних симптомів порушення моторики кишечника відносяться до найбільш частих функціональних розладів, які виникають у хворих з тяжким перебігом захворювань різної природи. Серед порушень моторики, у дітей з гострими

нейроінфекціями частіше відмічалась затримка самотійної дефекації. Це співзвучно з результатами інших досліджень. Зокрема, за даними Lopez (2015) закрп серед 150 дітей, які проходили лікування у відділенні інтенсивної терапії становив 46,7% (11). Більшість пацієнтів склали діти після кардіохірургічних втручань, хворі з серцевою недостатністю та респіраторною патологією. Дослідження у дорослих також свідчать про високу частоту закрпу у пацієнтів. У дослідженні Guerra серед 43 хворих, які проходили лікування у відділенні інтенсивної терапії частота закрпу складала 72% (35). Gasouin повідомляє про частоту закрпу на рівні 58% серед дорослих пацієнтів багатопрофільного відділення інтенсивної терапії (10). 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 (11). Здебільшого в опублікованих дослідженнях повідомляється, що затримка випорожнення спостерігається вже з перших днів періоду спостереження (36). Ми також спостерігали відсутність самотійної дефекації переважно в гострому періоді хвороби, і у 72,7% пацієнтів цей симптом реєструвався протягом перших 72 годин перебування в стаціонарі.

Механізм пригнічення моторики кишечника остаточно не з'ясований, проте вважається, що певну роль відіграє дистрес, пов'язаний з тяжкістю загального стану та інтенсивним лікуванням (36). Це може пояснювати, чому затримка стулу в більшості випадків (72,7%) спостерігалась в ранньому періоді захворювання.

Більшість дослідників, вивчаючи функціональні розлади ШКТ, намагались встановити взаємозв'язки між ними та іншими клінічними факторами і визначити їх прогностичне значення. У більшості доступних нам досліджень є свідчення про відсутність зв'язку констипації з тривалістю стаціонарного лікування (35, 140, 141), природою основного захворювання, проведенням механічної вентиляції (141, 142). Ми також в даному дослідженні не виявили асоціації цих клінічних факторів з закрпом. Більшість дослідників повідомляють, що у пацієнтів з констипацією середня тривалість перебування у

відділенні інтенсивної терапії була більшою, ніж у хворих без затримки стулу (36, 143). У дослідженні Guerra серед пацієнтів на ШВЛ даний симптом часто поєднувався з необхідністю застосування засобів харчової підтримки (35). За нашими даними, затримка самотійного випорожнення також достовірно корелювала з тривалістю перебування у ВАІТ ($rpb=+0,48$, $p=0,026$) та проведенням зондового харчування ($BШ=+4,16$ ДІ: 1,42-12,00). У дослідженні Smonig et al. (140) повідомляється про кореляцію затримки стулу у дорослих пацієнтів з неврологічними порушеннями (делірій), проте в нашому дослідженні ми не виявили залежності церебральної дисфункції (набряк мозку) з розвитком констипації. Зв'язок затримки дефекації з тяжкістю перебігу захворювання вивчався в декількох дослідженнях, зокрема López та Gasouin повідомляють про достовірну позитивну кореляцію закрепу з показниками шкал PRISM III, PIM 2 та PELOD (11, 140). В той же час, за даними Nassar et al., не було виявлено зв'язку між констипацією та оцінкою за шкалою APACHE II (141). За нашими результатами затримка дефекації не була пов'язана з тяжкістю стану (лікування у ВАІТ, оцінка тяжкості за шкалою ROPC), маркерами запалення (СРБ), гіпоксії (лактат) та пошкодження клітин (ЛДГ). Враховуючи широку поширеність констипації серед тяжкохворих пацієнтів з різною патологією, існує гіпотеза, що на пригнічення моторики кишечника може впливати симпатикотонія, як результат стресу, пов'язаного з тяжким перебігом захворювання та перебуванням в умовах стаціонарного лікування (36, 136). Можливо саме цей механізм, та/або інші невраховані фактори були причиною затримки дефекації у пацієнтів в нашому дослідженні.

Серед терапевтичних процедур відомий вплив симпатоміметиків на пригнічення моторики ШКТ (11, 144). В нашому дослідженні ми не виявили зв'язку констипації із застосуванням симпатоміметиків, проте слід зазначити, що серед досліджуваних пацієнтів ці лікарські засоби застосовувались лише у 8 випадках, серед яких у двох пацієнтів з летальним кінцем тривалість перебування у ВАІТ не перевищувала 2 діб, що обмежує значення статистичних розрахунків.

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 (37–41). 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% (37, 41). Натомість провідним механізмом порушення моторики кишечника у тяжко хворих пацієнтів вважаються розлади місцевої нейро-гуморальної регуляції (42, 43). Прояви діареї, за даними дослідження, частіше з'являються наприкінці першого тижня лікування (медіана 6 днів) та тривають, як правило, не більше 4 діб (37). 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 (37). 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 RORC) і неврологічною дисфункцією (набряк головного мозку). Серед інших факторів слід відмітити зв'язок діареї з тяжкістю стану пацієнтів (шкала RORC) та маркером клітинного ураження (ЛДГ). Кореляція з рівнем ЛДГ дає підстави вважати, що важливу роль в розвитку діареї відіграє ураження клітин кишечника. Слід також зауважити, що рівень ЛДГ в нашому дослідженні не корелював з інтенсивністю запальної реакції (коефіцієнт кореляції Спірмена з рівнем СРБ становив 0,102, $p=0,636$), що свідчить про роль інших механізмів цитотоксичного впливу (метаболічні порушення, інтенсивне лікування тощо). Крім того, ми відмітили негативну кореляцію епізодів діареї з віком дитини, що

свідчить про більшу частоту діареї у дітей молодшого віку. Таким чином, серед факторів ризику розвитку діареї у дітей з інфекційною патологією можна виділити ранній вік пацієнта, пригнічення свідомості (кома), тяжкий перебіг захворювання та проведення інтенсивної терапії. Серед вивчених лабораторних показників найвища кореляція з розвитком діареї була продемонстрована з рівнем ЛДГ.

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% (123). Системні вірусні інфекції, зокрема герпетичної групи, також часто асоціюються з ураженнями печінки (124). Здебільшого ці ураження представляють собою зміни біохімічних показників, проте можливі тяжкі випадки з розвитком печінкової недостатності (125–127). За опублікованими даними, у пацієнтів з вітряною віспою зростання АЛТ виявлялось у 50,9% та підвищення білірубіну у 20% (125), 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% (128). 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, які виявлялись при ультразвуковому дослідженні. Випадків печінкової недостатності серед наших пацієнтів не відмічалось.

Таким чином, результати дослідження доводять, що гастроінтестинальні порушення ускладнюють перебіг гострих нейроінфекцій у дітей в 70,9% випадках (131, 145). Серед шлунково-кишкових симптомів найчастіше спостерігаються діарея та констипація (146, 147). Порушення моторики кишечника пов'язані з перебуванням у відділенні інтенсивної терапії,

тривалістю лікування у відділенні інтенсивної терапії (діарея та констипація), тяжкістю захворювання (діарея), проведенням зондового харчування (констипація), віком дитини (діарея). Констипація у дітей з інфекційною патологією, ймовірно, пов'язана зі стресовою симпатикотонією в гострому періоді захворювання в умовах стаціонарного лікування. В розвитку діареї у дітей з гострими нейроінфекціями важливу роль відіграє цитотоксична дія. Ураження гепатобіліарної системи при гострих нейроінфекціях у дітей переважно проявляються помірними змінами лабораторних показників.

РОЗДІЛ 5.

БІОМАРКЕРИ УРАЖЕННЯ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ ТА ПЕЧІНКИ (I-FABP, L-FABP) ПРИ НЕЙРОІНФЕКЦІЯХ У ДІТЕЙ

Контроль функціонального стану та рання діагностика уражень ШКТ і печінки під час гострих захворювань до теперішнього часу залишається утрудненим. До сьогодні немає надійних методів лабораторного контролю функціонального стану ШКТ при тяжких формах захворювань як у дітей, так і у дорослих, а методи лабораторного контролю стану гепатоцитів (АЛТ, АСТ, ЛДГ) мають недостатню чутливість та специфічність (148–150).

Останніми роками відбувається активний пошук надійних маркерів ураження органів ШКТ, які б задовольняли клінічні потреби у відношенні доступності, ранньої діагностики, достатнього рівня чутливості та специфічності. На даний час є багато підтверджень високих діагностичних можливостей щодо уражень ШКТ наступних лабораторних тестів: кишкова фракція сироваткових білків, що зв'язують жирні кислоти (I-FABP), альфа-глутатіон S-трансфераза, D-лактат, цитрулін (29, 151–154). До перспективних печінкових біомаркерів відносять глутамат дегідрогеназу, малат дегідрогеназу, печінкову фракцію сироваткових білків, що зв'язують жирні кислоти (L-FABP), мікроРНК-122, розщеплений каспазою кератин K18 (148, 149, 155, 156).

Серед різноманіття біомаркерів до найбільш вивчених відносяться сироваткові білки, що зв'язують жирні кислоти (FABP). Вони представляють собою малі (12–15 кДа) внутрішньоклітинні протеїни, які приймають участь у транспортуванні та метаболізмі жирних кислот. Концентрація цих молекул в біологічних рідинах (кров, сеча) зростає пропорційно пошкодженню органу. Накопичений великий досвід застосування наступних фракцій білка, який зв'язує жирні кислоти: серцева фракція (H-FABP), печінкова фракція (L-FABP), мозкова фракція (B-FABP), і кишкова фракція (I-FABP) (138, 157–159).

Кишковий I-FABP (FABP2) належить до надродини каліцину та родини білків, що зв'язують жирні кислоти (FABP). I-FABP локалізується переважно в тонкому кишечнику, менше – в товстому кишечнику і максимально представлений в порожній кишці (jejunum). Вважається, що FABP відіграє важливу роль у внутрішньоклітинному транспорті довголанцюгових жирних кислот та їхніх ефірів Acyl-CoA. I-FABP, ймовірно, також бере участь у синтезі ліпопротеїнів, багатих тригліцеридами. I-FABP з високою афінністю зв'язує насичені довголанцюгові жирні кислоти, але має низьку афінність до ненасичених довголанцюгових жирних кислот. I-FABP також може приймати участь у гомеостазі енергії, функціонує як ліпідний сенсор. У здорових осіб рівень цього протеїну в сироватці крові звичайно не перевищує 2 нг/мл. Збільшення концентрації цього протеїну асоціюється з пошкодженням слизової оболонки кишечника та порушенням його бар'єрної функції (104, 157, 160).

Рівень I-FABP в сироватці крові швидко реагує на пошкодження органу і його концентрація починає зростати вже через 15-30 хвилин після розвитку ішемії кишечника, при його непрохідності, на тлі хіміотерапії та при запальних захворюваннях кишечника (81, 161–163). L-FABP здебільшого представлений в гепатоцитах (164). Рівень L-FABP у сироватці здорових дорослих звичайно коливається в межах 20 нг/мл і зростає при ушкодженні печінкових клітин. Встановлено, що його концентрація суттєво підвищується при гострому панкреатиті, сепсисі, жировій дистрофії та гострому ураженні печінки після трансплантації (105, 165–167). За опублікованими даними, рівень I-FABP та L-FABP у сироватці крові суттєво не змінюється з віком та не залежить від статі (168).

Незважаючи на достатньо тривалий досвід застосування FABP для діагностики органних уражень, дані про використання їх в педіатричній практиці обмежені та не систематизовані. На час проведення дослідження ми не знайшли в доступній літературі повідомлень про вивчення L-FABP та I-FABP при гострих інфекційних ураженнях нервової системи у дітей.

Ми провели дослідження маркерів L-FABP та I-FABP у дітей з гострими нейроінфекціями, які проходили стаціонарне лікування у Клініці дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця в період 2015-2016 років. Показники L-FABP та I-FABP визначались в сироватці крові методом імуноферментного аналізу (аналізатор Sunrise Tecan, реагенти Human, ELISA, Hycult biotech). Проби сироватки отримували під час рутинного забору крові для загальноклінічних досліджень. Визначення концентрацій L-FABP та I-FABP проводилось двічі: протягом першої доби перебування в стаціонарі та через 6-8 днів після першого дослідження.

В рамках дослідження маркерів L-FABP та I-FABP було обстежено 59 дітей з гострими інфекційними ураженнями нервової системи. Медіана віку становила 6 р. 9 міс. (від 1 місяця до 16 років 8 місяців). Хлопчиків було 33 (55,9%), дівчат – 26 (44,1%). У 37 (62,7%) хворих було встановлено діагноз бактеріального менінгіту, у 14 (23,7%) – вірусного менінгіту, у 7 (11,9%) – вірусного енцефаліту та у 1 (1,7%) – енцефаломієлополінейропатії. В подальших розрахунках, враховуючи малу кількість пацієнтів та етіопатогенетичну спорідненість, ми обчислювали пацієнтів з енцефалітами та енцефаломієлополінейропатією як одну нозологічну групу (вірусний енцефаліт). Серед пацієнтів з бактеріальним менінгітом у 13 діагностовано менінгококову етіологію і в 11 з них були комбіновані форми з менінгококцемією.

У 24 (40,7%) хворих був зареєстрований ускладнений перебіг захворювання. Найчастіше відмічався набряк головного мозку (19/32,2%). Рідше спостерігався інфекційно-токсичний (септичний) шок (9/15,3%), сенсо-невральна туговухість – 2 (3,4%), міокардит – 2 (3,4%), міокардіодистрофія – 1 (1,7%), синдром абдомінальної компресії – 1 (1,7%), артрит – 1 (1,7%). У одного пацієнта з досліджуваної групи захворювання закінчилось летально. В даному випадку мав місце тяжкий перебіг менінгококової інфекції з розвитком септичного шоку та крововиливом у наднирники. Клінічні симптоми ураження

органів шлунково-кишкового тракту спостерігались у 35 (59,3%). Зокрема, діарея відмічалась у 16 (27,1%) хворих, затримка дефекації (більше 3 діб) – у 31 (52,5%) пацієнта. В двох випадках (3,4%) у хворих відмічався шлунковий стаз з геморагічним вмістом. У 3 (5,1%) пацієнтів в гострому періоді захворювання проводилось харчування через назогастральний зонд. Прояви ураження гепатобіліарної системи спостерігались під час спостереження у 13 (22,0%) пацієнтів. Зокрема, в 12 випадках було відмічено підвищення активності трансаміназ (АЛТ, ГГТП) в крові та в 1 випадку – підвищення лужної фосфатази. Слід зазначити, що максимальне підвищення активності ферментів у 10 хворих не більше, ніж вдвічі перевищувало верхню межу нормального значення, у 1 – не більше, ніж втричі, та в одного пацієнта підвищення рівня АЛТ майже в 5 разів перевищувало верхню межу нормального значення. В усіх випадках підвищення активності ферментів мали зворотний характер та на час виписки знаходились в межах референтних значень. При ультразвуковому обстеженні зміни з боку гепатобіліарної системи були виявлені у 5 (8,5%) пацієнтів, зокрема у 4 випадках зареєстровано збільшення розмірів печінки, та в одному випадку дифузні зміни (периваскулярна інфільтрація) без зміни розмірів органу відносно вікової норми. Середній показник тяжкості захворювання за шкалою FSS (169) дорівнював 14,7 балів (від 8 до 30 балів). Серед даної групи хворих 24 (40,7%) пацієнти на момент госпіталізації потребували лікування в умовах відділення анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ). В 11 (18,6%) випадках застосовувалась респіраторна підтримка у вигляді ШВЛ. Антибактеріальна терапія проводилась у 45 (76,3%) випадках, протівірусне лікування (ацикловір) – у 8 (13,6%) пацієнтів. Тривалість стаціонарного лікування в середньому становила 25,3 дні (від 2 до 55 днів).

При першому дослідженні під час госпіталізації показники I-FABP (I-FABP_1) та L-FABP (L-FABP_1) 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 (I-FABP_2) становив $7,96 \pm 6,67$ нг/мл (від 0,1 нг/мл до 28,35 нг/мл), L-FABP

(L-FABP₂) – 166,17±62,04 нг/мл (від 37,16 нг/мл до 251,02 нг/мл). Середні показники L-FABP та I-FABP в окремих нозологічних групах наведені у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Показники L-FABP та I-FABP у дітей з гострими нейроінфекціями

Показник	Бактеріальний менінгіт	Асептичний менінгіт	Вірусний енцефаліт (енцефаломієлополінейропатія)
Перше дослідження			
I-FABP, нг/мл	6,67±5,66	7,27±4,66	4,64±3,89
L-FABP, нг/мл	166,90±326,13	119,34±94,79	124,97±45,07
Друге дослідження			
I-FABP, нг/мл	6,32±5,83	9,57±4,54	7,15±1,18
L-FABP, нг/мл	123,50±67,21	127,09±83,09	164,03±67,10

Показники в усіх нозологічних групах характеризувались значною варіабельністю. Суттєвої різниці за показниками різних нозологічних груп в межах одного дослідження не виявлено ($p > 0,05$ за критерієм Манна-Уїтні).

За опублікованими даними у здорових осіб рівень I-FABP в сироватці крові звичайно не перевищує 2 пг/мл, а L-FABP – 20 нг/мл (104, 165, 167).

При першому дослідженні серед обстежених хворих у 8 (13,6%) дітей показник I-FABP був в межах норми і не перевищував рівень 2 нг/мл та у 51 (86,4%) був підвищений.

Серед 8 пацієнтів з нормальним вихідним рівнем I-FABP (< 2 пг/мл) було 5 хворих з бактеріальним менінгітом, два – з вірусним енцефалітом та один пацієнт з асептичним менінгітом. Частота нормального вихідного рівня I-FABP у пацієнтів з бактеріальними менінгітами становила 13,7%, у пацієнтів з

асептичним менінгітом – 7,1% та в 25,0% дітей з енцефалітами. Ми не виявили суттєвої залежності між підвищеним рівнем даного маркера та нозологічної форми захворювання ($p > 0,05$ за точним критерієм Хі-квадрат).

В групі дітей з нормальним вихідним рівнем I-FABP вік пацієнтів в середньому дорівнював 6 років 7 місяців (від 10 місяців до 15 років). У всіх 8 пацієнтів захворювання закінчилось одужанням. Тривалість стаціонарного лікування серед дітей даної групи в середньому становила 22,8 днів (від 19 до 26 днів). За шкалою FSS середня оцінка під час госпіталізації становила 14,4 балів (від 8 до 28 балів). Ускладнений перебіг спостерігався у 4 (50,0%) з 8 пацієнтів. набряк головного мозку ускладнював перебіг у трьох пацієнтів з бактеріальним менінгітом та у одного пацієнта з енцефалітом. У однієї дитини з менінгококовим менінгітом та менінгококкемією захворювання ускладнювалось септичним шоком. Крім того, у дитини з менінгококовим менінгітом та коккемією було діагностовано ускладнення у вигляді кардиту. Симптоми ураження ШКТ спостерігались у 6 (75,0%) хворих. В тому числі у 2 (25,0%) випадках – епізоди діареї, у 6 (75,0%) випадках – затримка дефекації (більше 3 діб). При цьому, у двох пацієнтів початок появи клінічних симптомів ураження ШКТ знаходився в межах перших двох днів перебування в стаціонарі, а в інших чотирьох випадках перші клінічні прояви ураження ШКТ починались після 5 дня стаціонарного лікування (5–19 день перебування в стаціонарі). Таким чином на момент визначення I-FABP під час першого дослідження серед пацієнтів з нормальним вихідним рівнем даного показника симптоми ураження ШКТ спостерігались тільки у 2 (25,0%) пацієнтів, інші випадки порушень з боку ШКТ мали місце вже після кінця першого тижня перебування в стаціонарі. Симптоми ураження гепатобіліарної системи спостерігались серед даної групи пацієнтів в одного хворого у вигляді підвищення рівня АЛТ, який не більше ніж вдвічі перевищував верхню межу нормального значення. В даній групі хворих з нормальним значенням I-FABP під час першого дослідження чотири пацієнта (50,0%) (3 з бактеріальним менінгітом та 1 – з енцефалітом) проходили лікування у відділенні інтенсивної

терапії. Одному з пацієнтів з менінгококовим менінгітом та менінгококкемією, ускладненим набряком головного мозку та шоком, проводилась ШВЛ. Антибактеріальна терапія проводилась у 7 (87,5%) випадках, протівірусне лікування (ацикловір) – у 1 (12,5%) пацієнта.

Підвищений рівень I-FABP відмічався у 51 (86,4%) з 59 хворих. Зокрема, підвищений рівень I-FABP був виявлений у 32 (84,2%) у пацієнтів з бактеріальними менінгітами, у 13 (92,9%) пацієнтів з асептичним менінгітом та в 6 (85,7%) дітей з енцефалітами. Ми не виявили суттєвої залежності між підвищеним рівнем даного маркера та нозологічною формою захворювання ($p > 0,05$ за критерієм Хі-квадрат). Вік пацієнтів в середньому становив 7 років 6 місяців (від 1 місяця до 17 років). У 50 (98,0%) пацієнтів захворювання закінчилось одужанням, у 1 (2,0%) хворого з менінгококовим менінгітом та менінгококкемією, ускладненими септичним шоком, захворювання закінчилось летально. Тривалість стаціонарного лікування серед цих хворих становила в середньому 26,1 днів (від 2 до 55 днів). Тривалість стаціонарного лікування 2 дні була у пацієнта з фатальним перебігом менінгококової інфекції (менінгіт + менінгококкемія), ускладненої септичним шоком та набряком головного мозку. Серед пацієнтів з підвищеним вихідним рівнем I-FABP тяжкість стану під час госпіталізації за шкалою FSS становила в середньому 14,3 бали (від 8 до 30 балів). Ускладнений перебіг спостерігався у 20 (39,2%) хворих даної групи. У 15 (29,4%) хворих захворювання ускладнювалось набряком головного мозку, в 7 (13,7%) випадках був діагностований септичний шок. Серед інших ускладнень відмічались по одному випадку: сенсоневральна туговухість, артрит, міокардит, неврит лицьового нерва. У 21 (41,2%) випадку діти перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії. В тому числі у 9 (17,7%) випадках застосовувалась ШВЛ. Антибактеріальна терапія проводилась у 38 випадках (74,5%) з 51, протівірусне лікування (ацикловір) – у 6 (11,8%) пацієнтів.

Між групами пацієнтів з нормальним та підвищеним вихідним рівнем I-FABP ми не виявили суттєвої різниці за віком ($p = 0,76$), тривалістю

стаціонарного лікування ($p=0,55$), оцінкою тяжкості за шкалою FSS ($p=0,81$), питомою вагою пацієнтів з ускладненим перебігом захворювання ($p=0,80$), питомою вагою пацієнтів з перебуванням у ВАІТ ($p=0,71$) (за критерієм Манна-Уїтні).

Повторне дослідження I-FABP було проведено у 41 пацієнта. При другому дослідженні нормальні показники I-FABP відмічались у 5 (12,2%), та були підвищеними у 36 (87,8%) випадках.

Серед 5 пацієнтів з нормальними показниками I-FABP при другому дослідженні в усіх (100%) випадках це були хворі з бактеріальними менінгітами. В тому числі у 4 була менінгококова етіологія захворювання, у 1 – пневмококова. Вік хворих коливався від 4 місяців до 18 років та в середньому становив 10 років 2 місяці. Всі діти госпіталізувались в тяжкому стані з оцінкою за шкалою FSS 28 балів в усіх випадках. У одного хворого (20,0%) захворювання ускладнювалось септичним шоком, у всіх п'яти пацієнтів (100%) був діагностований набряк головного мозку та в одному випадку (20,0%) спостерігався міокардит. У всіх дітей захворювання закінчилось одужанням. Середня тривалість перебування в стаціонарі становила 25,8 днів (від 21 до 33 днів). Всі хворі (100%) з цієї групи перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії. У 3 (60%) випадках проводилась штучна вентиляція легень. Антибактеріальна терапія застосовувалась у всіх (100%) випадках, протівірусна терапія серед даних п'яти пацієнтів не проводилась. На час проведення повторного дослідження I-FABP (після 6-го дня лікування) симптоми ураження ШКТ були зареєстровані у 2 (40,0%) пацієнтів з даної групи. Зокрема у одного хворого спостерігався епізод діареї, та ще в однієї дитини відмічалась констипація з 11 дня захворювання. Симптоми ураження гепатобіліарної системи були відмічені у 1 (20,0%) пацієнта в даній групі. Також спостерігалось підвищення рівня АЛТ (в межах двох верхніх ліміти референтного значення) та збільшення розмірів печінки та дифузні зміни ехоструктури при УЗД дослідженні. Виявлені зміни у даного пацієнта мали зворотний характер та нормалізувались на час виписки зі стаціонару.

Серед 36 пацієнтів з підвищеним рівнем I-FABP при повторному дослідженні були 21 (51,2%) хворий з бактеріальним менінгітом, 10 (27,8%) – з асептичними менінгітами, 5 (12,2%) – з енцефалітами та енцефаломієлонейропатіями. Вік дітей становив в середньому 7 років 11 місяців (від 1 місяця до 15 років 5 місяців). Під час госпіталізації середня оцінка за шкалою FSS у хворих в цій групі була 13,2 балів (від 8 до 30 балів). У 11 (30,6%) пацієнтів спостерігався ускладнений перебіг захворювання. Зокрема у 3 (8,3%) випадках захворювання ускладнювалось септичним шоком, набряк головного мозку був діагностований у 9 (25,0%) хворих, у однієї дитини (2,8%) спостерігався неврит лицьового нерва та сенсоневральна туговухість та ще в одному випадку відмічався міокардит. 12 (33,3%) пацієнтів з даної групи проходили лікування у відділенні інтенсивної терапії, в п'ятьох випадках (13,9%) проводилась штучна вентиляція легень. В усіх випадках захворювання закінчилось одужанням. Антибактеріальна терапія проводилась у 28 (77,7%) з 36 випадків, протівірусне лікування (ацикловір) – у 5 (13,9%) пацієнтів.

Між групами пацієнтів з нормальним та підвищеним рівнем I-FABP при повторному обстеженні ми не виявили суттєвої різниці за віком ($p=0,38$), тривалістю стаціонарного лікування ($p=0,44$), призначенням антибактеріальної терапії ($p=0,56$), проведенням протівірусної терапії ($p=1,00$).

Для визначення впливу антибактеріальної та протівірусної терапії на абсолютні показники I-FABP ми також порівняли результати вимірювання цього біомаркера під час другого дослідження між пацієнтами, які отримували дане лікування та без нього. У дітей, які отримували антибактеріальну терапію, середній рівень I-FABP при другому дослідженні дорівнював $6,85 \pm 5,83$ нг/мл і суттєво не відрізнявся від пацієнтів без антибактеріальної терапії – $7,88 \pm 3,07$ нг/мл ($p=0,204$ за тестом Манна-Уїтні). Серед пацієнтів, які отримували протівірусну терапію (ацикловір), середній рівень I-FABP при другому дослідженні дорівнював $8,15 \pm 5,31$ нг/мл і суттєво не відрізнявся від пацієнтів без протівірусної терапії – $6,87 \pm 5,38$ нг/мл ($p=0,726$ за тестом Манна-Уїтні). Також не було виявлено статистично значущої залежності між тривалим

(понад 5 днів) застосуванням кортикостероїдів та рівнем I-FABP: серед дітей, яким призначались стероїди середній рівень I-FABP становив $7,47 \pm 5,63$ нг/мл, яким не призначались – $5,89 \pm 4,70$ нг/мл ($p=0,492$ за тестом Манна-Уїтні).

Серед дітей досліджуваної групи рівень I-FABP варіював в широких межах. При цьому, навіть у пацієнтів з підвищеним рівнем I-FABP клінічна симптоматика спостерігалась не в усіх випадках. Ми припустили, що, можливо, існує залежність між рівнем I-FABP та ризиком появи клінічних симптомів ураження кишечника. Для перевірки даної гіпотези ми послідовно з кроком 1 нг/мл провели визначення відношення шансів (ВШ) для кожного значення I-FABP (рис. 5.1).

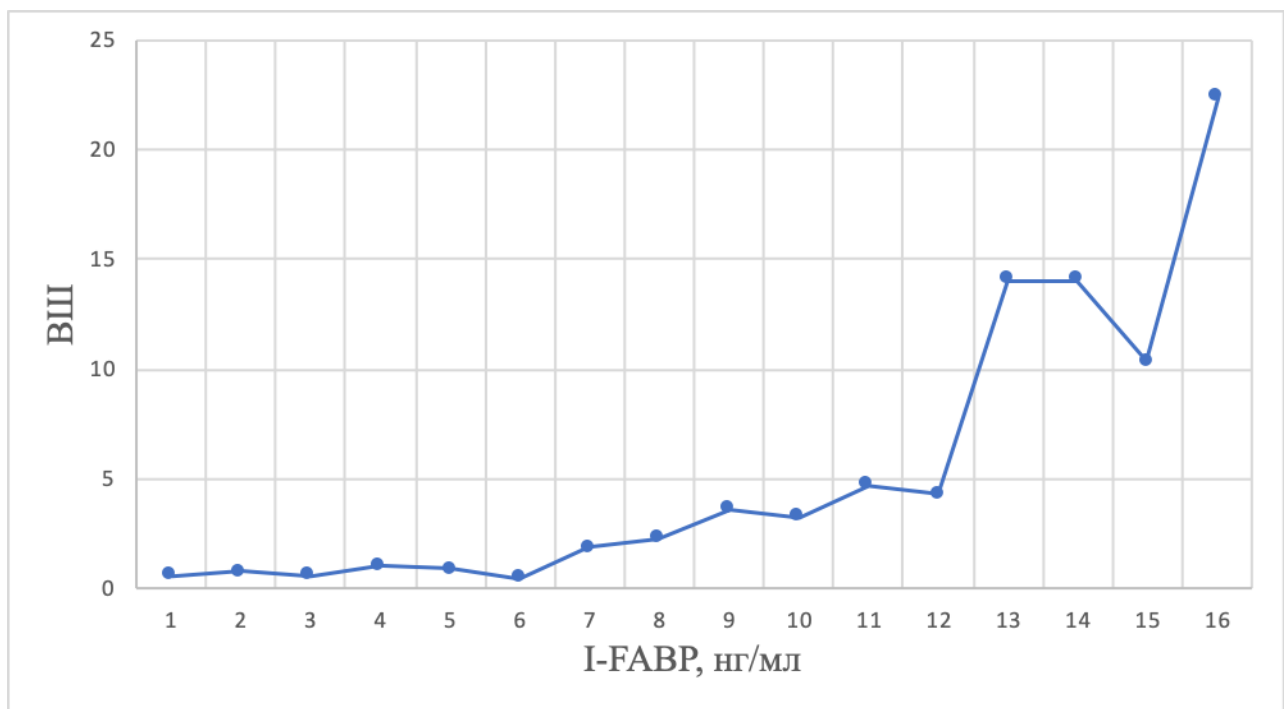


Рис. 5.1. Прогностичне значення I-FABP щодо розвитку клінічних симптомів ураження ШКТ.

Як видно з представлених даних на рисунку 5.1, показник I-FABP вище значення 6 нг/мл має пряму залежність від значення відношення шансів. Це дає підстави вважати, що зростання рівня I-FABP асоціюється з підвищенням ризику появи клінічних симптомів ураження органів ШКТ.

В таблиці 5.2 наведені дані показника відношення шансів, довірчого інтервалу та рівня похибки P для порогових значень I-FABP 8, 9 та 10 нг/мл.

**Асоціація I-FABP з клінічною симптоматикою ураження ШКТ
за показником відношення шансів (ВШ)**

Пороговий рівень I-FABP, нг/мл	Відношення шансів	Довірчий інтервал, 95%	P
8	2,2708	0,9517 – 5,4182	0,0645
9	3,5969	1,3077 – 9,8941	0,0132
10	3,2414	1,1705 – 8,9758	0,0236

Простеживши всі значення, ми встановили, що значення I-FABP вище 9 нг/мл асоціюються з достовірно більшою частотою клінічних симптомів ураження ШКТ ($p < 0,05$). Так, серед дітей з рівнем показника вище 9 нг/мл клінічні симптоми ураження ШКТ спостерігались у 15 хворих та були відсутні у 7 пацієнтів. В той же час, при значеннях менше 9 нг/мл симптоми розладів ШКТ відмічались лише у 28 пацієнтів та були відсутні у 47 дітей.

Для визначення діагностичного значення I-FABP щодо клінічних проявів ураження органів ШКТ ми провели ROC аналіз для даного показника (рисунок 5.2).

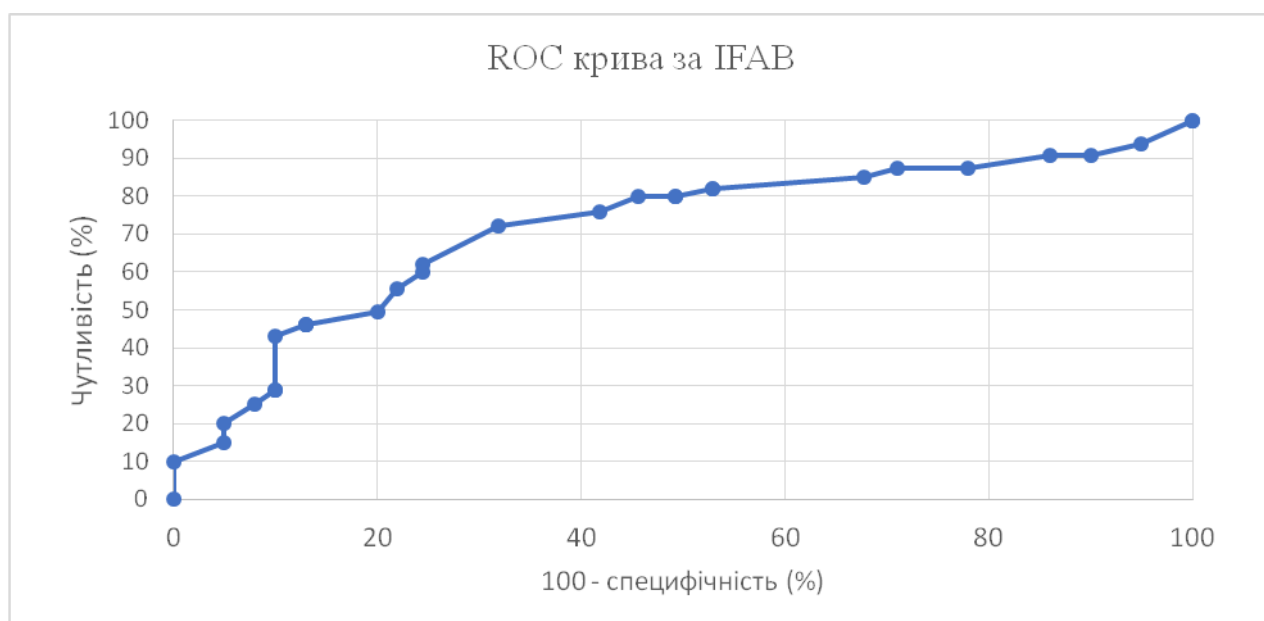


Рис. 5.2. Діагностичне значення I-FABP щодо клінічних проявів ураження ШКТ у дітей з гострими нейроінфекціями.

Площа під ROC кривою (AUC) склала 0,767 ($p=0,009$), що свідчить про достатньо високий діагностичний потенціал у біомаркера I-FABP для виявлення уражень органів ШКТ. Наступним кроком було визначення оптимального рівня даного біомаркера для використання з метою діагностики. Для цього ми застосували метод визначення за допомогою графіку кривих чутливості та специфічності (рисунок 5.3).

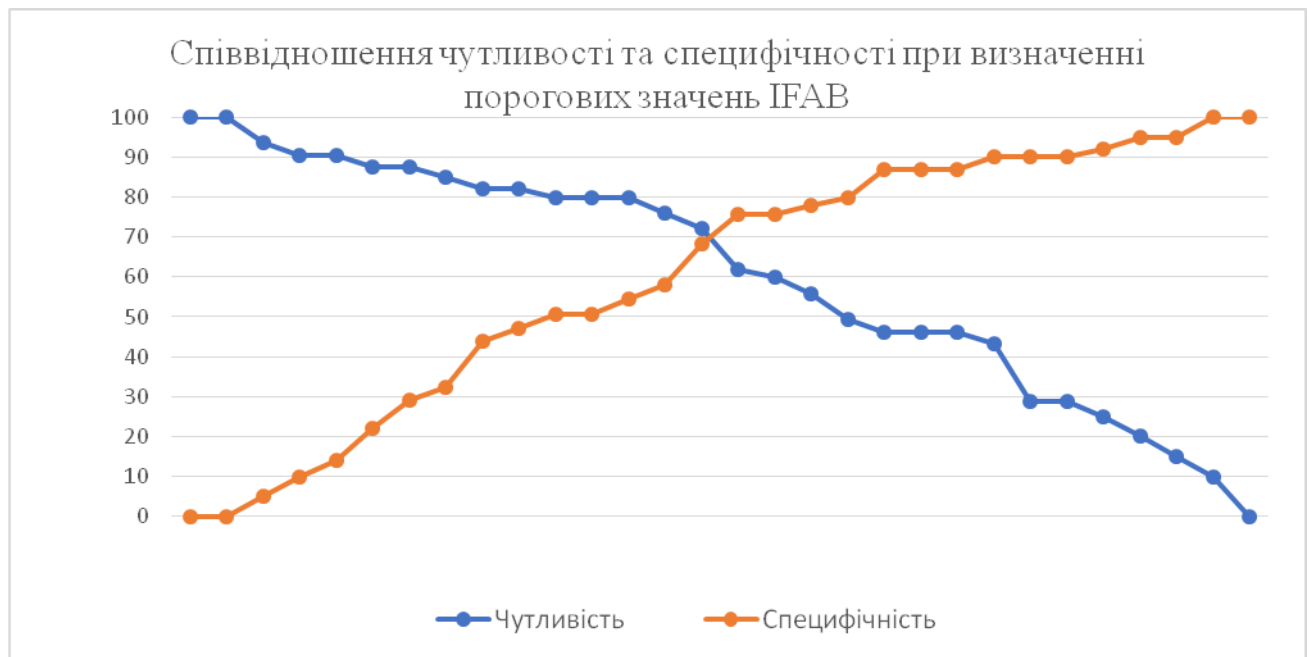


Рис. 5.3. Чутливість та специфічність показника I-FABP щодо клінічних проявів ураження ШКТ у дітей з гострими нейроінфекціями.

За результатами даного аналізу математично розрахованим діагностичним рівнем для показника I-FABP було визначено значення близько 15 нг/мл. Показники чутливості та специфічності для даного порогового рівня становили відповідно 46% та 87%. При цьому, рівень I-FABP вище 24 нг/мл в 100% випадків асоціювався з клінічними проявами ураження органів ШКТ.

Цікавим виявився також факт, що підвищення показника I-FABP в багатьох випадках передувало появі клінічних симптомів ураження органів ШКТ. Зокрема, для визначеного діагностичного рівня I-FABP 15 нг/мл медіана часу від дати забору крові до появи клінічних проявів ураження ШКТ становила 4 дні (від 1 до 17 днів).

Враховуючи значну роль шлунково-кишкового тракту в патогенезі інфекційних захворювань, особливо тих, які супроводжуються тяжким перебігом, ми припустили також, що рівень I-FABP може мати зв'язок з іншими факторами, зокрема з тяжкістю перебігу захворювання, розвитком ускладнень. Для перевірки даної гіпотези ми дослідили зв'язок рівня біомаркера I-FABP під час першого дослідження з розвитком ускладнень, таких як септичний шок та набряк головного мозку, тяжким станом пацієнта (оцінка за шкалою FSS вище 15 балів) і перебуванням хворого у відділенні ВАІТ (рисунок 5.4).

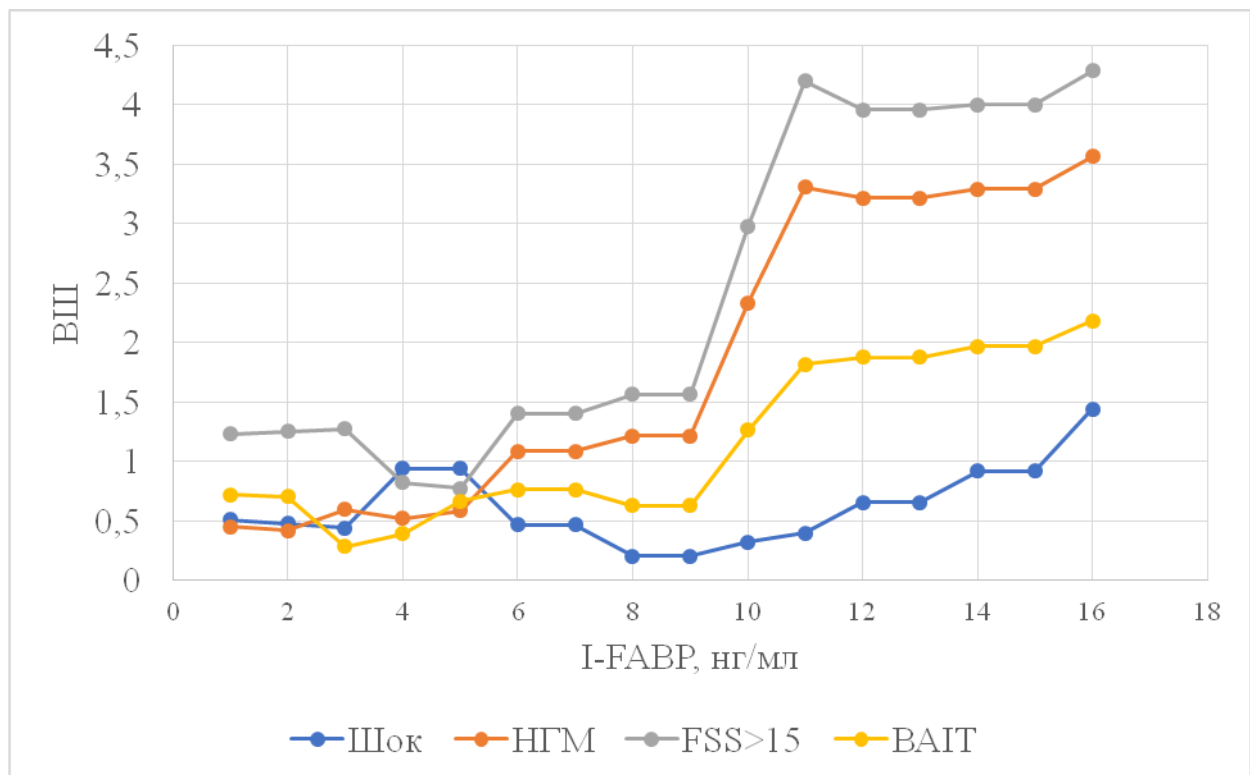


Рис. 5.4. Прогностичне значення I-FABP у дітей з гострими нейроінфекціями.

Як видно з представлених даних на рисунку 5.4, рівень I-FABP вище 9 нг/мл асоціювався з тенденцією до зростання показника відношення шансів при всіх обраних факторах. При цьому більш явний зв'язок простежувався між рівнем I-FABP та розвитком набряку головного мозку, лікуванням у ВАІТ та тяжким станом пацієнта. При цьому, якщо по факторах, таких як перебування у

ВАІТ, септичний шок та набряк головного мозку залежність була статистично недостовірною, то за фактором тяжкості стану пацієнта ми виявили, що значення I-FABP вище 11 нг/мл асоціюються з достовірно більшою частотою тяжких форм (оцінка за шкалою FSS вище 15 балів) захворювання (таблиця 5.3).

Таблиця 5.3

Прогностичне значення I-FABP щодо тяжкого перебігу захворювання

Пороговий рівень I-FABP, нг/мл	Відношення шансів	Довірчий інтервал, 95%	P
10	2,975	0,8649 - 10,2328	0,07707
11	4,200	1,1491 - 15,3511	0,02401
12	3,9583	0,9135 - 17,1512	0,05432

Показник L-FABP був досліджений у 59 пацієнтів. У всіх випадках було проведено перше дослідження протягом першої доби перебування в стаціонарі. Повторне дослідження L-FABP в динаміці проведено 24 пацієнтам. Загалом рівень L-FABP був визначений у 83 зразках крові.

При першому дослідженні під час госпіталізації показник L-FABP (L-FABP_1) дорівнював $165,78 \pm 283,19$ нг/мл (від 27,32 нг/мл до 2071,10 нг/мл), при повторному дослідженні через 6-8 днів середній рівень L-FABP (L-FABP_2) становив $166,17 \pm 62,04$ нг/мл (від 37,16 нг/мл до 251,02 нг/мл) (таблиця 4.1). Різниця між середніми показниками була недостовірною ($p > 0,05$). Ми також не виявили суттєвих відмінностей між середніми значеннями L-FABP в різних нозологічних групах ($p > 0,05$).

Рівень L-FABP як при першому, так і при другому дослідженні у всіх (100%) пацієнтів перевищував нормальний рівень 20 нг/мл. Найвищий показник L-FABP – 2071,10 нг/мл спостерігався у дитини з менінгококовою інфекцією, у якої мав місце фатальний перебіг захворювання.

Для визначення впливу антибактеріальної та противірусної терапії на абсолютні показники L-FABP ми порівняли результати вимірювання даного

біомаркера під час другого дослідження між пацієнтами, які отримували та не отримували дане лікування. Серед дітей, під час проведення курсу антибактеріальної терапії, середній рівень L-FABP при другому дослідженні $132,59 \pm 70,45$ нг/мл, а в тих, хто не отримував антибактеріальну терапію – $112,62 \pm 69,49$ нг/мл ($p=0,384$ за тестом Манна-Уїтні). Серед дітей, які отримували противірусну терапію (ацикловір), середній рівень L-FABP при другому дослідженні $175,70 \pm 53,98$ нг/мл, а в тих, хто не отримував антибактеріальну терапію – $123,07 \pm 69,13$ нг/мл ($p=0,150$ за тестом Манна-Уїтні). Також не було виявлено статистично значущої залежності між тривалим (понад 5 днів) застосуванням кортикостероїдів та рівнем L-FABP: серед дітей, яким призначались стероїди середній рівень L-FABP становив $116,62 \pm 68,56$ нг/мл, яким не призначались – $161,62 \pm 65,24$ нг/мл ($p=0,0854$ за тестом Манна-Уїтні).

Серед 59 пацієнтів, яким проводилось визначення L-FABP, функція гепатобіліарної системи у 48 хворих також досліджувалась за допомогою стандартних лабораторних тестів (АЛТ, ГГТП, ЛФ, білірубін). Серед цих 48 дітей підвищення результатів стандартних лабораторних тестів виявлено у 21 пацієнта. Зокрема, зростання рівня АЛТ було відмічено у 8 випадках, ЛФ – у 4, ГГТП – у 9. У хворих з виявленими за допомогою стандартних методів симптоми гепатобіліарної дисфункції середній рівень L-FABP становив $266,53$ нг/мл (від $30,63$ до $2071,10$ нг/мл). Серед пацієнтів з нормальними результатами стандартних печінкових тестів середній рівень L-FABP дорівнював $93,58$ нг/мл (від $34,61$ до $372,52$ нг/мл). Різниця за рівнями L-FABP між пацієнтами з нормальними та підвищеними значеннями стандартних печінкових тестів була достовірною ($p=0,0066$, за критерієм Манна-Уїтні).

Ми проаналізували зв'язок рівня L-FABP з симптомами ураження гепатобіліарної системи. Для вирішення даної задачі ми розраховували послідовно з кроком 20 нг/мл для кожного рівня L-FABP відносний ризик появи ураження органів гепатобіліарної системи у вигляді підвищення рівня прямого білірубину та/або специфічних ферментів (АЛТ, ГГТП, ЛФ). На

рисунку 5.5 представлена залежність показника відношення шансів щодо появи симптомів ураження органів гепатобіліарної системи від рівня L-FABP.

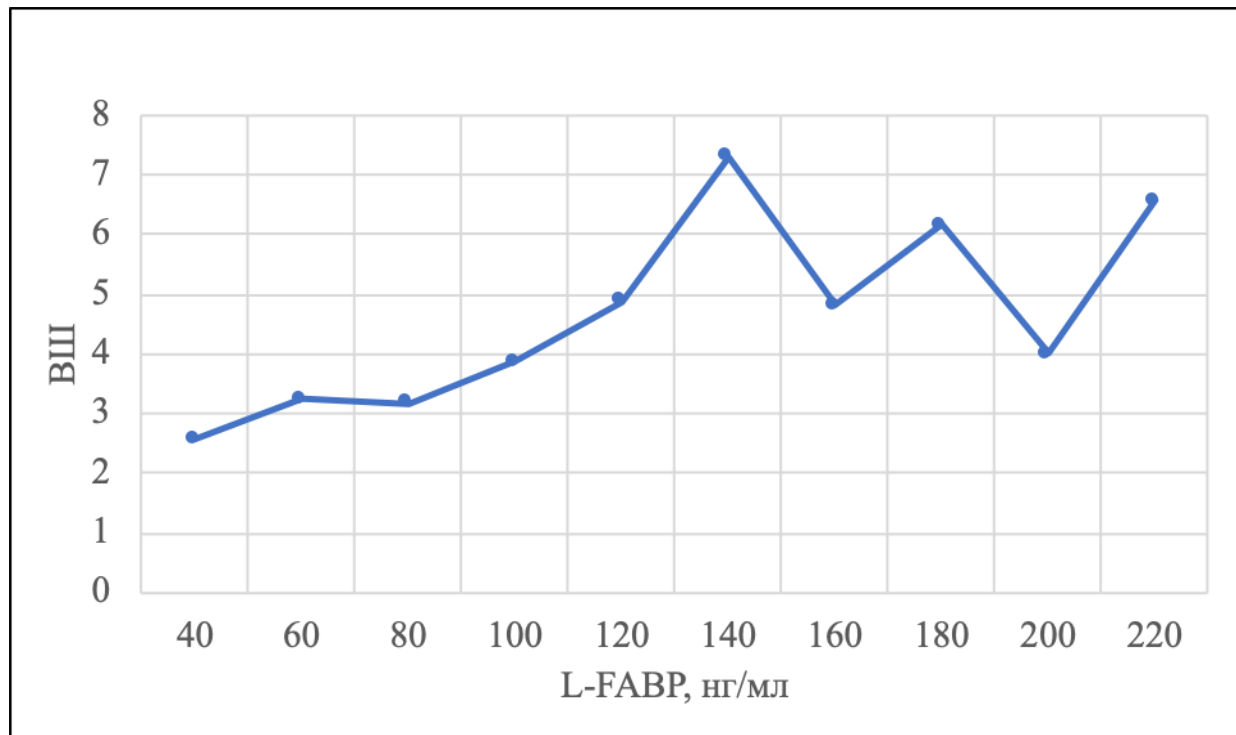


Рис. 5.5. Прогностичне значення L-FABP щодо розвитку симптомів ураження гепатобіліарної системи.

Як видно з представлених даних на рисунку 5.5, зростання показника L-FABP супроводжувалось тенденцією до зростання значення відношення шансів щодо появи симптомів ураження органів гепатобіліарної системи. Це дає підстави вважати, що зростання рівня L-FABP асоціюється з підвищенням ризику появи клінічних симптомів ураження органів гепатобіліарної системи.

В таблиці 5.4 наведені дані показника відношення шансів, довірчого інтервалу та рівня похибки P для порогових значень L-FABP 60, 80 та 100 нг/мл.

Прогностичне значення L-FABP щодо розвитку симптомів ураження гепатобіліарної системи

Пороговий рівень L-FABP, нг/мл	Відношення шансів	Довірчий інтервал, 95%	P
60	3,2300	0,9330 – 11,1825	0,0642
80	3,1765	1,0663 – 9,4622	0,0380
100	3,8750	1,2986 – 11,5625	0,0152

Простеживши всі значення, ми встановили, що значення L-FABP вище 80 нг/мл асоціюються з достовірно більшою частотою клінічних симптомів ураження органів гепатобіліарної системи ($p < 0,05$). Так, серед дітей з рівнем показника вище 80 нг/мл клінічні симптоми ураження органів гепатобіліарної системи спостерігались у 14 хворих та були відсутні у 17 пацієнтів, та при значеннях менше 80 нг/мл симптоми порушення гепатобіліарної системи відмічались у 7 пацієнтів і були відсутні у 27 дітей.

Для визначення діагностичного значення L-FABP щодо симптомів ураження гепатобіліарної системи ми провели ROC аналіз для даного показника (рисунок 5.6).

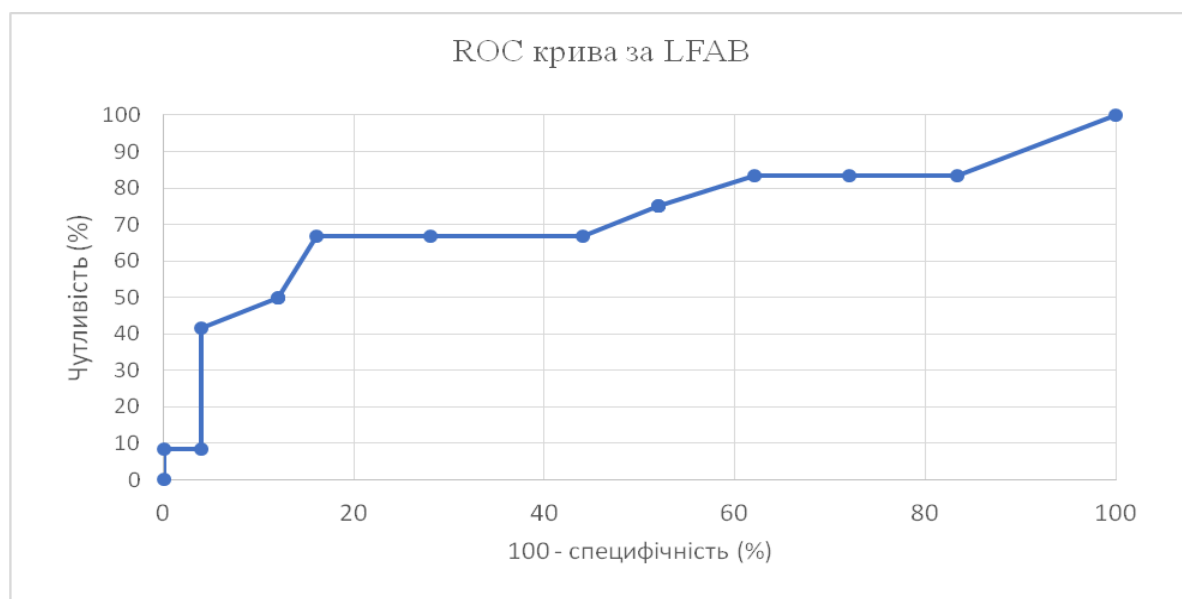


Рис. 5.6. Діагностичне значення L-FABP щодо розвитку симптомів ураження гепатобіліарної системи.

Площа під ROC кривою (AUC) склала 0,708 ($p=0,011$), що свідчить про достатньо високий діагностичний потенціал у біомаркера L-FABP для виявлення уражень органів гепатобіліарної системи. В наступному ми провели аналіз для визначення оптимального рівня даного біомаркера для використання з метою діагностики. Для цього ми застосували метод визначення за допомогою графіку кривих чутливості та специфічності (рисунок 5.7).

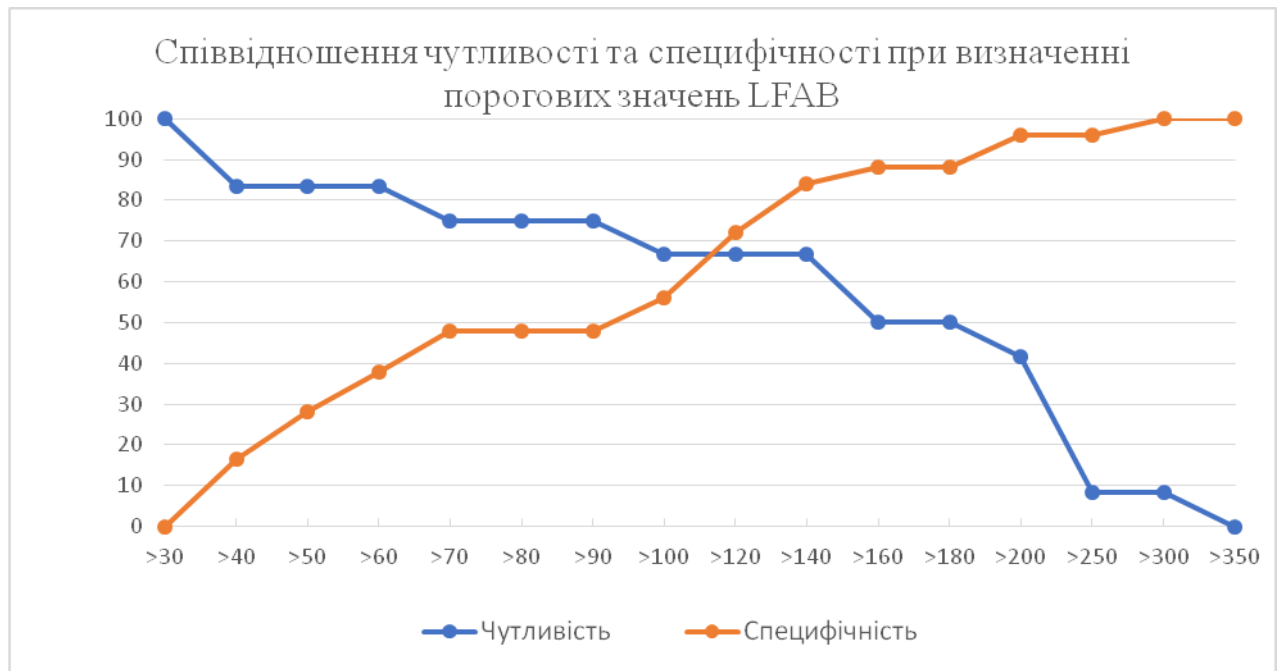


Рис. 5.7. Чутливість та специфічність показника L-FABP щодо симптомів ураження органів гепатобіліарної системи.

За результатами даного аналізу математично розрахованим діагностичним рівнем для показника L-FABP було визначено значення близько 120 нг/мл. Показники чутливості та специфічності для даного порогового рівня становили відповідно 66,7% та 72%. Також, як свідчать наші результати, рівень L-FABP вище 300 нг/мл у 100% випадків асоціювався з ознаками ураження органів гепатобіліарної системи.

Ми простежили також чи співпадали в часі підвищення рівня біомаркера L-FABP та стандартних біохімічних тестів, які зазвичай використовуються для оцінки порушень даної системи. З 9 випадків, коли при першому дослідженні в

день госпіталізації рівень L-FABP перевищував визначений нами пороговий рівень 120 нг/мл, лише у 5 хворих одночасно виявлялись підвищені рівні трансаміназ (АЛТ та/або ГГТП), та ще у 4 пацієнтів результати цих тестів були в межах норми, але при повторних дослідженнях ми спостерігали їх зростання в межах 3–8 днів від моменту госпіталізації.

Ми припустили також, що рівень L-FABP може мати зв'язок з іншими факторами, зокрема з тяжкістю перебігу захворювання, розвитком ускладнень. Для перевірки даної гіпотези ми дослідили зв'язок рівня біомаркера L-FABP під час першого дослідження з розвитком ускладнень, таких як септичний шок та набряк головного мозку, тяжким станом пацієнта (оцінка за шкалою FSS вище 15 балів) і перебуванням хворого у відділенні ВАІТ (рисунок 5.8).

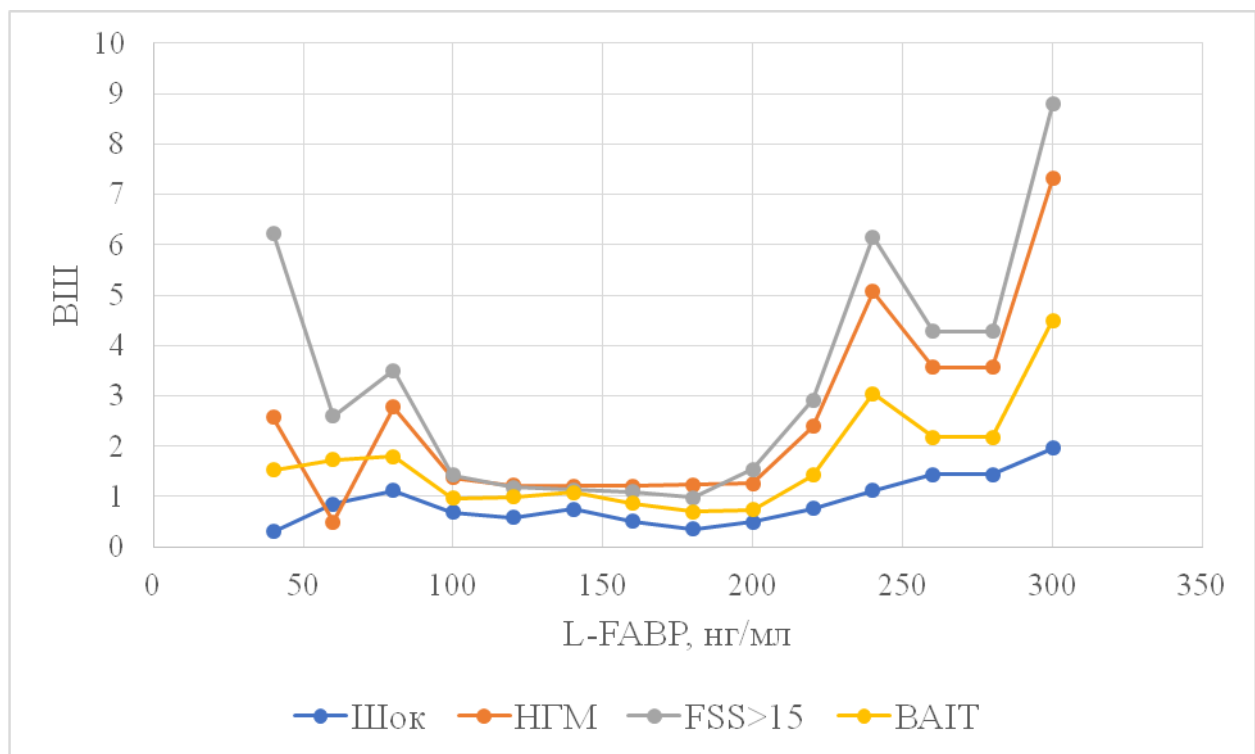


Рис. 5.8. Прогностичне значення L-FABP у дітей з гострими нейроінфекціями.

Як видно з представлених на рисунку 5.8 даних, рівень L-FABP серед наших пацієнтів також мав асоціацію з розвитком ускладнень, тяжким станом пацієнта (оцінка за шкалою FSS вище 15 балів) і перебуванням хворого у

відділенні ВАІТ. Тенденція до зростання показника відношення шансів чітко простежується при значеннях L-FABP вище 200 нг/мл. Хоча при всіх рівнях біомаркера розрахований показник відношення шансів не досягав статистичної достовірності ($p > 0,05$), ми пов'язуємо це з незначною кількістю пацієнтів з високими значеннями L-FABP. Слід підкреслити також, що найвищий показник L-FABP – 2071,1 нг/мл був зафіксований у пацієнта з фатальним перебігом менінгококової інфекції, який супроводжувався розвитком септичного шоку та набряку головного мозку.

При нейроінфекціях ураження органів ШКТ може відбуватись за рахунок багатьох чинників, які пов'язані з етіологічним фактором, віком пацієнта, станом хворого та лікувальними заходами.

Ми проаналізували можливість зв'язку показників біомаркерів з етіологією захворювання. Зокрема, ми виділили пацієнтів з бактеріальною (бактеріальний менінгіт) та вірусною (енцефаліт, асептичний менінгіт) етіологією захворювання. За результатами аналізу ми дійшли висновку, що вихідний рівень I-FABP та L-FABP серед наших пацієнтів не мав суттєвого зв'язку з етіологією нейроінфекції. Ймовірно, що в основі ушкодження органів ШКТ лежать неспецифічні механізми. Проведені до цього часу дослідження даних біомаркерів також свідчать, що зростання їх концентрації спостерігається при захворюваннях різної природи (травма, сепсис, гостра серцева недостатність, оперативне втручання, гострий або хронічний місцевий запальний процес) через пряме пошкодження органів ШКТ патологічним процесом, або опосередковано внаслідок гіпоксико-ішемічного, імунного або токсичного ураження (170).

Ми також простежили можливість впливу на показники біомаркерів I-FABP та L-FABP вікового фактору. За результатами обстеження дітей, які знаходились під нашим спостереженням, ми не виявили суттєвого впливу вікового фактору на рівні даних біомаркерів. Серед доступних опублікованих даних ми не зустріли систематизованих досліджень вікових особливостей показників I-FABP та L-FABP, а окремі повідомлення у вибіркових когортах

свідчать про відсутність суттєвого впливу віку дитини на рівень даних біомаркерів (161, 171, 172).

Важливим аспектом, на нашу думку, який міг вплинути на результати дослідження біомаркерів I-FABP та L-FABP, особливо при повторному обстеженні, могли бути медикаментозні засоби. Відомо, що деякі терапевтичні засоби, такі як антибактеріальна терапія, кортикостероїди та ацикловір можуть асоціюватись з побічними ефектами з боку органів шлунково-кишкового тракту (30, 173, 174). Зважаючи на це, ми проаналізували, чи була залежність показників маркерів I-FABP та L-FABP при другому дослідженні з призначенням антибактеріальної терапії, кортикостероїдів (курс понад 5 днів) та ацикловіру. За результатами аналізу ми не виявили суттєвої залежності між рівнем біомаркерів (I-FABP та L-FABP) і застосуванням антибактеріальної терапії, призначенням протівірусних препаратів (ацикловір) та кортикостероїдів. Ми також не спостерігали серед наших пацієнтів інших ознак (клінічних та лабораторних) побічної дії даних препаратів.

Біомаркери I-FABP та L-FABP вважаються достатньо чутливими та специфічними показниками ураження органів шлунково-кишкового тракту. І проведені до теперішнього часу дослідження також свідчать про їх високу діагностичну цінність. Проте, здебільшого дані дослідження стосуються дорослого населення і автори переважно наводять результати визначення біомаркерів I-FABP та L-FABP без їх асоціації з локальною клінічною симптоматикою з боку ШКТ. Серед дітей показники I-FABP та L-FABP вивчались при целіакії, сепсисі, тяжких формах малярії, некротизуючому ентероколіті (175–179). Дотепер залишається достеменно невідомим, який рівень даних біомаркерів слід вважати «патологічним», а який – «безсимптомним», та які порогові значення слід використовувати для певних клінічних ситуацій (170). Ми вперше дослідили залежність рівня біомаркерів I-FABP та L-FABP і клінічної симптоматики з боку органів ШКТ у дітей інфекційними ураженнями ЦНС. Результати нашого дослідження свідчать про наявність прямого зв'язку між рівнями даних показників та локальною

симптоматикою з боку кишечника та гепатобіліарної системи. Для біомаркера I-FABP ми встановили, що значення вище 9 нг/мл асоціюються з достовірно більшою частотою клінічних симптомів ураження ШКТ ($p < 0,05$). Для маркера L-FABP ми встановили, що значення даного показника вище 80 нг/мл асоціюються з достовірно більшою частотою клінічних симптомів ураження органів гепатобіліарної системи ($p < 0,05$).

Результати нашої роботи також свідчать, що рівень I-FABP та L-FABP має прямий зв'язок з тяжкістю захворювання та розвитком ускладнень, таких як набряк головного мозку та шок. Попередні дослідження, присвячені клінічному застосуванню даних біомаркерів, мають схожі висновки. Зокрема, при вивченні змін показника I-FABP серед груп як дитячого, так і дорослого населення, всі автори відмічають, що високі показники I-FABP асоціюються з тяжкими формами захворювань (159, 180). Зокрема, в одному з досліджень у дітей з менінгококовою інфекцією рівень I-FABP корелював з оцінкою тяжкості за роттердамською шкалою (коефіцієнт кореляції Спірмена $r^2 = 0,402$, $p = 0,006$) та шкалою педіатричного ризику смертності (Pediatric Risk of Mortality II score) ($r^2 = 0,243$, $p = 0,045$), а також з тривалістю перебування у відділенні інтенсивної терапії ($r^2 = 0,457$, $p = 0,006$) (175). В інших дослідженнях серед дорослих пацієнтів з політравмою була продемонстрована кореляція рівня I-FABP та L-FABP зі шкалою тяжкості SOFA (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена – 0,35, $p < 0,05$, та 0,48, $p < 0,05$ відповідно), зі шкалою тяжкості травм (ISS) та ризиком фатального перебігу захворювання (180, 181). Серед пацієнтів з постасистолічним синдромом високий рівень I-FABP асоціювався з розвитком неврологічних ускладнень (відношення шансів 13,6, ДІ 1,4–129) (182).

Таким чином, біомаркери I-FABP та L-FABP у дітей з гострими нейроінфекціями можуть слугувати об'єктивними критеріями оцінки ступеня ушкодження органів шлунково-кишкового тракту. Враховуючи високу чутливість даних показників, їх визначення дозволяє виявляти ураження навіть ще до появи клінічних симптомів та проводити своєчасну коригуючу терапію для попередження подальшого розвитку патологічного процесу. Також

визначення I-FABP та L-FABP в динаміці може бути додатковим критерієм ефективності лікування (183, 184). Як додатковий прогностичний критерій показники I-FABP та L-FABP можуть використовуватись для оцінки ризику несприятливого перебігу захворювання (185, 186).

РОЗДІЛ 6.
ДОСЛІДЖЕННЯ КОАГУЛЯЦІЙНИХ РОЗЛАДІВ
У ДІТЕЙ З ГОСТРИМИ НЕЙРОІНФЕКЦІЯМИ ЗА ДОПОМОГОЮ
ПОКАЗНИКА D-ДИМЕРУ

При інфекційних захворюваннях у дітей система гемостазу через активацію ендотелію може залучатись до патологічного процесу внаслідок прямої дії інфекційних агентів та їх токсинів, а також опосередковано внаслідок гіпоксико-ішемічного, метаболічного та цитокінового ураження (187).

D-димер представляє собою білковий фрагмент, який утворюється в результаті розпаду волокон фібрину, зшитих фактором XIIIa, і його рівень в крові віддзеркалює поточну активність системи гемостазу. На даний час визначення D-димеру застосовується для визначення тромбозу глибоких вен та в комплексній оцінці системи гемостазу. Проте, відомо, що підвищення рівня D-димеру може також спостерігатись при запальних процесах, травмах, серцево-судинних захворюваннях, хірургічних утручаннях, печінковій недостатності та вагітності. Зокрема, у пацієнтів із сепсисом D-димер корелює з мікроциркуляторними ураженнями та слугує предиктором поліорганних порушень і летальності (188, 189).

Серед запальних захворювань найбільш виразні зміни рівня D-димеру спостерігаються при тяжких бактеріальних інфекціях. Зокрема, було помічено, що рівень D-димеру також суттєво зростає при таких бактеріальних інфекціях, як пневмонія, панкреатит, септичний ендокардит, апендицит (190–194). Існують також дані, що підвищення рівня D-димеру спостерігається при захворюваннях вірусної природи, таких як грип, гострі респіраторні інфекції, тяжкі форми активної EBV-інфекції, лихоманці Ебола (195–199). Поруч з тим, показник D-димеру розглядається як маркер інтестинальної ішемії. На сьогодні є пропозиції розглядати його в якості методу для ідентифікації пацієнтів з гострим порушенням інтестинального кровообігу (200). Результати деяких

досліджень свідчать також про те, що рівень D-димеру корелює з тяжкістю захворювання та може розглядатись в якості прогностичного маркера несприятливого перебігу захворювання (188, 192, 201, 202).

Враховуючи, що розвиток шлунково-кишкових ускладнень при гострих нейроінфекціях може бути опосередкований, зокрема, локальним порушенням кровообігу в органах шлунково-кишкового тракту (ішемія) внаслідок активації коагуляційного каскаду, а також бути наслідком ураження ендотелію, ми вирішили дослідити рівень D-димеру для визначення ролі даних механізмів під час гострого періоду нейроінфекцій у дітей.

Ми провели дослідження показника D-димеру у дітей з поширеними інфекційними захворюваннями ЦНС різної етіології. Визначення D-димеру було проведено у 21 хворого під час комплексного лабораторного обстеження протягом першої доби перебування у стаціонарі.

У 8 (38,1%) дітей було діагностовано бактеріальний менінгіт, у 9 (42,9%) – вірусний менінгіт та у 4 (19,0%) – вірусний енцефаліт (таблиця 6.1). Вік досліджуваних – від 3 місяців до 15 років 7 місяців (медіана – 3 роки 8 місяців). У віковій структурі дітей першого року життя (від 1 до 12 місяців) було 4 (19,0%), від 13 місяців до 2 років – 5 (23,8%), від 2 до 5 років – 4 (19,0%), від 6 до 11 років – 5 (23,8%) та старших 12 років – 3 (14,3%). Серед пацієнтів було 13 (61,9%) хлопчиків та 8 (38,1%) дівчат.

Клінічна характеристика пацієнтів

Показник	Захворювання		
	Бактеріальний менінгіт (n=8)	Вірусний менінгіт (n=9)	Вірусний енцефаліт (n=4)
Вік, міс (M±SD)	50,5±66,2	80,4±48,4	23,5±17,0
Хлопчики/дівчата	3,0	0,8	3,0
FSS (M±SD)	9,38±0,92	8,11±0,33	11,50±0,58
ШКГ(M±SD)	10,38±2,56	10,67±1,58	9,00±3,37
ВАІТ (n, %)	3 (37,5%)	0	3 (75,0%)
Судоми (n, %)	1 (12,5%)	0	3 (75,0%)
Фокальні неврологічні симптоми (n, %)	0	0	3 (75,0%)
ШВЛ (n, %)	0	0	2 (50,0%)
Констипація (n, %)	2 (25,0%)	3 (33,3%)	2 (50,0%)
Діарея (n, %)	3 (37,5%)	0	3 (75,0%)
Зондове харчування (n, %)	0	0	2 (50,0%)
Підвищення АЛТ (n, %)	2 (25,0%)	0	1 (25,0%)
Антибактеріальна терапія (n, %)	8 (100,0%)	4 (44,4%)	3 (75,0%)
Противірусна терапія (ацикловір) (n, %)	0	0	4 (100,0%)

В структурі бактеріальних менінгітів у 5 хворих була діагностована менінгококова інфекція, в тому числі в 3 випадках менінгіт поєднувався з проявами менінгококкемії, ще у 3 пацієнтів етіологія не була визначена. У пацієнтів з вірусним менінгітом етіологічний чинник в жодному випадку не був визначений. Серед хворих на вірусний енцефаліт в 2 випадках збудником був

вірус герпесу HSV-1, у інших 2 пацієнтів етіологічний чинник не був встановлений.

Середній показник тяжкості за шкалою FSS дорівнював 9,12 (від 8 до 12). Антибактеріальна терапія призначалась у 14 випадках, противірусна терапія (ацикловір) застосовувалась у всіх 4 пацієнтів з гострим вірусним енцефалітом. У всіх дітей захворювання завершилось повним одужанням.

Шість дітей (28,6%) з досліджуваної групи потребували госпіталізації до відділення ВАІТ. Вік дітей, які перебували на лікуванні у ВАІТ був у межах від 9 місяців до 9 років 8 місяців (медіана – 1 рік 3 місяці). Середня тривалість перебування у ВАІТ становила 2,67 днів (від 1 до 4 діб). Серед даної групи дітей, у 3 пацієнтів було встановлено діагноз вірусного енцефаліту, в інших 3 – бактеріального менінгіту. У двох дітей з вірусним енцефалітом, які перебували у відділенні ВАІТ, була визначена HSV-1 етіологія та ще у однієї дитини етіологія захворювання не була встановлена. Серед дітей з бактеріальними менінгітами в одному випадку було діагностовано менінгококову інфекцію (менінгіт+менінгококкемія), в інших двох пацієнтів етіологічний чинник бактеріального менінгіту не був встановлений. Стан у всіх дітей під час госпіталізації до ВАІТ оцінювалась як тяжкий. Середня оцінка за педіатричною шкалою загального стану хворого (FSS) становила 10,2 балів (від 8 до 12 балів). У всіх пацієнтів під час госпіталізації спостерігалась лихоманка. Пацієнти під час госпіталізації до ВАІТ мали прояви гострої неврологічної дисфункції, зокрема у вигляді пригнічення свідомості та судомного синдрому. Середній показник шкали ком Глазго (ШКГ) під час госпіталізації до ВАІТ становив 7,7 балів (від 5 до 10 балів). Судоми спостерігались у 4 хворих. Серед них було 3 дитини з вірусним енцефалітом та 1 – з бактеріальним менінгітом невстановленої етіології. Судоми у всіх випадках були представлені генералізованими клоніко-тонічними нападами. У трьох пацієнтів з вірусним енцефалітом під час госпіталізації до ВАІТ спостерігались фокальні неврологічні симптоми, зокрема у вигляді порушень функції черепно-мозкових нервів (у 2 пацієнтів), парезів кінцівок (2 пацієнта).

Показники гемодинаміки та оксигенації крові (час капілярного наповнення, серцевий викид, рівень артеріального тиску, рівень сатурації кисню sPO₂, рівень лактату) у даних пацієнтів під час перебування у ВАІТ не виходили за межі референтних значень. Пацієнти у ВАІТ не потребували симпатоміметичної підтримки, в жодному з цих випадків не проводилась інфузія препаратів крові.

Респіраторна підтримка під час перебування у ВАІТ у 4 випадках здійснювалась за допомогою оксигенотерапії через назальні канюлі, в двох випадках проводилась ШВЛ. Показаннями до застосування штучної вентиляції в обох випадках було прогресивне пригнічення свідомості у пацієнтів з гострим вірусним енцефалітом.

Серед загальної кількості хворих (21 пацієнт) у 11 (52,4%) дітей спостерігались симптоми порушення з боку органів ШКТ. Зокрема, констипація відмічалась у 7 (33,3%) випадках, діарея – у 6 (28,6%), підвищення АЛТ – у 4 (19,1%). У двох (9,5%) випадках у зв'язку з глибоким порушенням свідомості та проведенням ШВЛ проводилось ентеральне зондове харчування. Вік пацієнтів з порушеннями з боку органів ШКТ коливався від 4 місяців до 15 років 7 місяців (медіана – 1 рік 8 місяців). Хлопчиків було 6 (54,5%), дівчат – 5 (45,5%).

Тривалість діареї становила в середньому 1,67 дні (від 1 до 2 днів). Серед хворих, у яких ми спостерігали явища діареї було 3 пацієнтів вірусним енцефалітом та 3 – з бактеріальним менінгітом.

Затримка самостійної дефекації в середньому тривала 3,43 дні (від 3 до 4 днів). Зокрема, констипація спостерігалась у 3 пацієнтів з вірусним менінгітом, у 2 – з вірусним енцефалітом та у 2 з бактеріальним менінгітом.

Зондове харчування було запроваджено двом пацієнтам з вірусним енцефалітом, під час проведення ШВЛ.

Враховуючи, що причиною гастроінтестинальної дисфункції може виступати вплив медикаментозного лікування та інших лікувальних процедур, ми дослідили їх взаємозалежність. Зокрема, антибактеріальна терапія

проводилась у 15 (71,4%) пацієнтів. При цьому, серед дітей, які отримували антибактеріальну терапію, частота гастроінтестинальної дисфункції становила 46,7%, у пацієнтів, які отримували антибактеріальну терапію – 66,7% (відношення шансів 0,44, ДІ 0,06-3,16), що свідчить про відсутність статистичного зв'язку між гастроінтестинальною дисфункцією та проведенням антибактеріальної терапії. Протівірусна терапія (ацикловір) призначалась пацієнтам з енцефалітом. За результатами даного дослідження протівірусна терапія не мала суттєвого зв'язку з появою гастроінтестинальної симптоматики. Так, частота гастроінтестинальних порушень на тлі проведення протівірусної терапії становила 75,0%, у хворих без протівірусної терапії – 47,1% (відношення шансів 3,38, 0,29-39,32). Також ми не виявили статистично значущого зв'язку між розвитком гастроінтестинальних симптомів та перебуванням у ВАІТ. Зокрема, порушення з боку органів ШКТ спостерігались у 50,0% дітей, які проходили лікування у ВАІТ та у 53,3% хворих досліджуваної групи, які не госпіталізувались до ВАІТ (відношення шансів 0,88, ДІ 0,13-5,82).

Таким чином, отримані дані свідчать, що проведення інтенсивної лікування та протимікробної терапії не мало суттєвого впливу на розвиток гастроінтестинальних порушень серед даної групи пацієнтів.

Ознаки гепатобіліарної дисфункції у вигляді підвищення рівня АЛТ ми спостерігали у 3 пацієнтів з бактеріальним менінгітом (2 – менінгококової етіології, 1 – невстановленої етіології) та у 1 – з вірусним енцефалітом герпетичної етіології (HSV-1). В усіх випадках анамнез життя свідчив про відсутність даних про попереднє захворювання печінки. Один хворий з бактеріальним менінгітом невстановленої етіології та один з герпетичним енцефалітом перебували на лікуванні у ВАІТ. Підвищення реєструвалось в гострому періоді захворювання, в межах 1-5 днів від моменту госпіталізації. Серед трьох пацієнтів з бактеріальними менінгітами максимальне підвищення рівня АЛТ досягало 41,9 Од/л, 65,0 Од/л та 74,2 Од/л; у хворого з вірусним енцефалітом рівень АЛТ зростав до 63,6 Од/л. Рівень білірубину та лужної

фосфатази (ЛФ) у всіх пацієнтів був у межах норми. Ультрасонографічні зміни були відмічені тільки у одного з чотирьох пацієнтів з підвищеними показниками АЛТ і полягали у незначному збільшенні розмірів правої долі печінки. За результатами динамічного моніторингу рівень АЛТ в усіх випадках нормалізувався. Тривалість збереження підвищеної концентрації АЛТ не перевищувала 7 днів.

Оскільки підвищення АЛТ може бути, між іншим, пов'язане з прийомом антибактеріальних препаратів та ацикловіру, ми проаналізували статистичну залежність від даних факторів. У дітей даної групи не було виявлено суттєвого зв'язку між підвищеним рівнем АЛТ та застосуванням антибактеріальної терапії (відношення шансів 5,09, ДІ 0,23-110,24), між підвищеним АЛТ та призначенням ацикловіру (відношення шансів 1,56, 0,12-20,61).

Показники системи гемостазу у дітей різних нозологічних груп представлені у таблиці 6.2. У всіх хворих, які знаходились під спостереженням, рівень тромбоцитів при госпіталізації знаходився в межах $120-363 \times 10^9/\text{л}$ (середній рівень – $238,71 \times 10^9/\text{л}$). В 90,5% випадків рівень тромбоцитів знаходився в межах референтного рівня ($150-400 \times 10^9/\text{л}$). У двох пацієнтів, серед яких була одна дитина з бактеріальним менінгітом менінгококової етіології та одна дитина з вірусним менінгітом, рівень тромбоцитів знижувався, відповідно, до 120 та $140 \times 10^9/\text{л}$. У обох дітей зі зниженими рівнями тромбоцитів показник ППТ був у межах норми (85% та 90%), показник АЧТЧ у однієї дитини був дещо підвищений (49 сек), у другої – в межах норми (32 сек). Клінічно у дитини з менінгококовою етіологією захворювання спостерігались прояви геморагічної висипки на шкірі, асоційованої з менінгококкемією, інших проявів геморагічного синдрому (кровотечі, геморагічний стаз у шлунку) не відмічалось. У пацієнта з вірусним менінгітом проявів геморагічного синдрому не відмічалось.

Показники гемостазу у дітей з інфекційними захворюваннями (M±SD)

Показник	Захворювання		
	1. Бактеріальний менінгіт	2. Вірусний менінгіт	3. Вірусний енцефаліт
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	258,25±66,71	216,11±44,66	250,50±29,32
Фібриноген, г/л	4,58±2,68	3,68±1,04	3,15±1,05
ПТІ, %	81,88±11,93	91,89±5,75	92,50±10,41
АЧТЧ, сек	37,38±7,60	40,78±7,48	33,00±4,76
D-димер, мкг/мл	7,80±2,63 ^{2, 3}	1,62±1,09 ¹	1,39±0,48 ¹

Примітка. ^{1, 2, 3} – достовірна різниця з групою хворих з бактеріальним менінгітом, вірусним менінгітом, вірусним енцефалітом відповідно ($p < 0,05$ за тестом Манна-Уїтні).

Показник ПТІ в середньому дорівнював 88,19% (від 60% до 105%). У 95,2% даний показник не виходив за межі референтних значень (70-110%). Лише у одного пацієнта з менінгококовою інфекцією його значення знижувалось до 60%. У даної дитини клінічно були симптоми геморагічної висипки на шкірі, які були асоційовані з проявами менінгококкемії, інших проявів геморагічного синдрому не було. Інші показники коагулограми: АЧТЧ, тромбоцити та фібриноген, у даної дитини дорівнювали 30 сек, $260 \times 10^9/\text{л}$ та 10,8 г/л відповідно.

Середній показник АЧТЧ дорівнював 38,0 сек (від 30 до 49 сек). У 9 (42,9%) пацієнтів він перевищував референтний рівень (25,9-38,2 сек). Відхилення даного показника в бік зростання спостерігалось у 5 пацієнтів з вірусним менінгітом, у 3 хворих з бактеріальним менінгітом та у 1 – з вірусним енцефалітом. При цьому, у 8 дітей інші показники коагулограми знаходились в межах норми, у 1 дитини з менінгококовою інфекцією був знижений рівень

тромбоцитів ($120 \times 10^9/\text{л}$). Серед клінічних симптомів у пацієнтів з подовженим показником АЧТЧ у двох пацієнтів з менінгококкемією відмічалась геморагічна висипка на шкірі, інших проявів геморагічного синдрому не було.

Середній рівень показника фібриногену в крові становив 3,92 г/л (від 2,1 до 10,8 г/л). У 71,4% пацієнтів він знаходився в межах референтного рівня (2-4 г/л). У 6 пацієнтів ми відмічали збільшення цього показника вище верхньої межі норми (>4 г/л). Серед них були 4 пацієнта з бактеріальними менінгітами та по одному хворому з вірусним енцефалітом та вірусним менінгітом. Зниження рівня фібриногену (<2 г/л) серед досліджуваних хворих не відмічалось. Відомо, що рівень фібриногену зростає під час запальних реакцій (203). Зростання рівня цього показника у наших пацієнтів (переважно при бактеріальному менінгіті) пов'язано з вираженістю саме запального процесу.

Ми не виявили суттєвої залежності показників тромбоцитів, ПТІ, АЧТЧ та фібриногену від нозологічної форми захворювання ($p > 0,05$ за тестом Краскела-Уоліса).

Рівень показника D-димеру був у межах 0,31–12,20 мкг/мл (медіана – 1,57 мкг/мл). У дітей першого року життя (від 1 до 12 місяців) середній рівень показника D-димеру дорівнював 4,36 мкг/мл (від 0,97 до 9,21 мкг/мл), від 13 місяців до 2 років – 5,26 мкг/мл (від 0,78 до 10,18 мкг/мл), від 2 до 5 років – 3,65 мкг/мл (від 0,31 до 7,35 мкг/мл), від 6 до 11 років – 3,59 мкг/мл (від 0,87 до 12,20 мкг/мл) та старших 12 років – 3,10 мкг/мл (від 0,93 до 7,05 мкг/мл). Ми не виявили залежності рівня D-димеру від віку ($p > 0,05$ за тестом Краскела-Уоліса).

Залежно від нозологічної форми захворювання значення D-димеру розподілились наступним чином (середнє значення; мін–макс): вірусний менінгіт (1,62; 0,31–3,63 мкг/мл), вірусний енцефаліт (1,39; 0,78–1,87 мкг/мл), бактеріальний менінгіт (7,80; 4,01–12,20 мкг/мл) (табл. 6.2).

У хворих з бактеріальним менінгітом рівень D-димеру був достовірно вищий, ніж у пацієнтів з вірусним менінгітом та вірусним енцефалітом ($p < 0,05$ за тестом Манна-Уїтні). Рівень даного показника вище 4,01 мкг/мл

спостерігався тільки у пацієнтів з бактеріальним менінгітом, а у хворих з вірусними нейроінфекціями не перевищував 3,63 мкг/мл.

Ми провели статистичний аналіз залежності гастроінтестинальних порушень з показниками гемостазу. За результатами точково-бісеріального аналізу ми не виявили суттєвої залежності між розвитком констипації, діареї та показниками тромбоцитів, ПТІ, АЧТЧ і фібриногену ($p > 0,05$). Також ми не виявили достовірного зв'язку рівня D-димеру з появою таких симптомів як діарея та констипація. Проте, між рівнем D-димеру та підвищенням АЛТ була виявлена пряма залежність ($r_{pb} = 0,66$, $p = 0,014$). Середній рівень D-димеру у дітей з нормальними показниками АЛТ дорівнював 2,22 мкг/мл, у пацієнтів з підвищенням АЛТ – 7,67 мкг/мл.

Залучення гепатобіліарної системи до патологічного процесу при інфекційних захворюваннях може відбуватись різними шляхами. Зокрема це може бути гіпоксичний гепатит, внаслідок зниження печінкової перфузії на тлі розладів системної гемодинаміки або респіраторної дисфункції (24). З іншого боку при інфекційних захворюваннях може спостерігатись розвиток системної запальної відповіді, ключову роль в запуску якої відіграють клітини Купффера, великий масив макрофагів, який локалізується в печінці. Активація клітин Купффера супроводжується посиленою продукцією проінфламаторних цитокінів, таких як TNF- α , інтерлейкіни (IL)-1, IL-8, IL-12, IL-18, гранулоцит-колонієстимулюючий фактор. Процес супроводжується експресією молекул адгезії, активацією нейтрофілів та посиленням вільнорадикальних процесів, наслідком яких є пошкодження клітин печінки (204). Іншим ймовірним варіантом ушкодження гепатобіліарної системи може бути вплив медикаментозної терапії та інших лікувальних процедур. Серед пацієнтів, які мали підвищені рівні АЛТ, не спостерігались суттєвих порушень системної гемодинаміки та респіраторної дисфункції, що свідчить про відсутність факторів ризику розвитку гіпоксичного гепатиту. Ми не виявили також залежності між підвищенням АЛТ і застосуванням антибактеріальної та противірусної терапії ($p > 0,05$ за точним критерієм Фішера). З більшою

ймовірністю причиною ушкодження гепатобіліарної системи у наших пацієнтів є активація запальної відповіді, яка супроводжується пошкодженням гепатоцитів. В даному випадку прямий зв'язок D-димеру та АЛТ виглядає логічним, оскільки рівень D-димеру також корелює з інтенсивністю запального процесу та пошкодження ендотеліальних клітин (205, 206).

Таким чином, результати дослідження свідчать, що гострий період інфекційних захворювань у дітей супроводжується активацією системи гемостазу. Рівень D-димеру являється чутливим маркером запальної відповіді та залучення в патологічний процес ендотелію судин. 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 (207).

Результати даної роботи свідчать про відсутність суттєвого взаємозв'язку між рівнем D-димеру та порушеннями моторики кишечника під час гострого періоду нейроінфекцій у дітей. Це дає підстави припустити, що активація гемостазу не відіграє суттєвої ролі в розвитку таких гастроінтестинальних ускладнень, як діарея та констипація.

Виявлена в даній роботі пряма асоціація між рівнем D-димеру та підвищенням трансаміназ (АЛТ) у дітей з гострими нейроінфекціями, що дозволяє застосовувати показник D-димеру для оцінки ризику печінкової дисфункції у дітей з гострими нейроінфекціями у дітей (207).

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішені 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.

- Визначено, що 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%).
- 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).
- 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).

- Виявлено, що показники біомаркерів I-FABP та L-FABP у дітей з гострими нейроінфекціями характеризуються широкою варіабельністю. Встановлено, що рівень біомаркера 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. 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.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У дітей з гострими інфекційними ураженнями нервової системи з метою ранньої діагностики уражень органів шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи доцільно визначення біомаркерів I-FABP та L-FABP.
2. Діагностичним рівнем біомаркера I-FABP для діагностики ураження органів ШКТ є рівень вище 24 нг/мл.
3. Діагностичним рівнем біомаркера L-FABP для діагностики ураження органів гепатобіліарної системи є рівень вище 300 нг/мл.
4. Показник D-димеру доцільно використовувати в гострому періоді захворювання як додатковий критерій диференційної діагностики нейроінфекцій вірусної та бактеріальної етіології. Рівень D-димеру вище 4 мкг/мл свідчить на користь бактеріальної інфекції, а менше 4 мкг/мл – на користь вірусної природи захворювання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Gudina EK, Tesfaye M, Wieser A, Pfister H-W, Klein M. Outcome of patients with acute bacterial meningitis in a teaching hospital in Ethiopia: A prospective study. *PLoS One* [Internet]. 2018 [cited 2019 Aug 28];13(7):e0200067. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30020952>
2. McGill F, Griffiths MJ, Bonnett LJ, Geretti AM, Michael BD, Beeching NJ, et al. Incidence, aetiology, and sequelae of viral meningitis in UK adults: a multicentre prospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2018 [cited 2019 May 28]; 18(9):992–1003. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30153934>
3. Kowalik MM, Smiatacz T, Hlebowicz M, Pajuro R, Trocha H. Coagulation, coma, and outcome in bacterial meningitis – An observational study of 38 adult cases. *J Infect* [Internet]. 2007;55(2):141–8. Available from: [http://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(07\)00048-5/fulltext](http://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(07)00048-5/fulltext)
4. Chávez-Bueno S, McCracken GH. Bacterial Meningitis in Children. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2005 Jun [cited 2019 Aug 28]; 52(3):795–810. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15925663>
5. Fowler Å, Stödberg T, Eriksson M, Wickström R. Childhood encephalitis in Sweden: Etiology, clinical presentation and outcome. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2008 Nov [cited 2019 Aug 28];12(6):484–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18313340>
6. Michaeli O, Kassis I, Shachor-Meyouhas Y, Shahar E, Ravid S. Long-term motor and cognitive outcome of acute encephalitis. *Pediatrics* [Internet]. 2014 Mar 1 [cited 2019 Aug 28];133(3):e546-52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24534397>
7. Granerod J, Tam CC, Crowcroft NS, Davies NWS, Borchert M, Thomas SL. Challenge of the unknown: A systematic review of acute encephalitis in non-outbreak situations. *Neurology* [Internet]. 2010 Sep 7 [cited 2019 Aug 28];75(10):924–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20820004>
8. Singh TD, Fugate JE, Rabinstein AA. The spectrum of acute encephalitis: Causes, management, and predictors of outcome. *Neurology* [Internet]. 2015 Jan 27 [cited 2019 Aug 28];84(4):359–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25540320>
9. Ramírez M. Multiple organ dysfunction syndrome. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Nov 30];43(10):273–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24295608>
10. Gacouin A, Camus C, Gros A, Isslame S, Marque S, Lavoué S, et al. Constipation in long-term ventilated patients: Associated factors and impact on intensive care unit outcomes. *Crit Care Med* [Internet]. 2010 Oct [cited 2017 Aug 16];38(10):1933–8. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003246-201010000-00002>
11. López J, Botrán M, García A, González R, Solana MJMJ, Urbano J, et al. Constipation in the Critically Ill Child: Frequency and Related Factors. *J Pediatr*

[Internet]. 2015 Oct [cited 2017 Jan 4];167(4):857-861.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26254837>

12. Vazquez-Sandoval A, Ghamande S, Surani S. Critically ill patients and gut motility: Are we addressing it? *World J Gastrointest Pharmacol Ther* [Internet]. 2017 Aug 6 [cited 2019 Aug 28];8(3):174–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28828195>

13. Otani S, Coopersmith CM. Gut integrity in critical illness. *J Intensive Care* [Internet]. 2019 Dec 20 [cited 2019 Aug 28];7(1):17. Available from: <https://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40560-019-0372-6>

14. Horoz OO, Yildizdas D, Sari Y, Unal I, Ekinçi F, Petmezci E. The relationship of abdominal perfusion pressure with mortality in critically ill pediatric patients. *J Pediatr Surg*. 2019;

15. Hill LT. Gut dysfunction in the critically ill – mechanisms and clinical implications [Internet]. Vol. 29, *Southern African Journal of Critical Care*. 2013 [cited 2015 Mar 9]. p. 11–5. Available from: <http://www.sajcc.org.za/index.php/SAJCC/article/view/148/168>

16. Bonaz B, Sabate J-M. Brain-gut axis dysfunction. *Gastroenterol Clin Biol* [Internet]. 2009 Feb [cited 2017 Feb 20];33 Suppl 1:S48-58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19303539>

17. O’Hare JD, Zsombok A. Brain-liver connections: role of the preautonomic PVN neurons. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2017 May 2];310(3):183–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26646097>

18. Takahashi C, Hinson HE, Baguley IJ. Autonomic dysfunction syndromes after acute brain injury. In: *Handbook of clinical neurology* [Internet]. 2015 [cited 2017 Feb 22]. p. 539–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25701906>

19. Bansal V, Costantini T, Kroll L, Peterson C, Loomis W, Eliceiri B, et al. Traumatic brain injury and intestinal dysfunction: uncovering the neuro-enteric axis. *J Neurotrauma* [Internet]. 2009 Aug [cited 2017 Feb 20];26(8):1353–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19344293>

20. Dourado CC, Engler TMN de M, Oliveira SB de. Disfunção intestinal em pacientes com lesão cerebral decorrente de acidente vascular cerebral e traumatismo craniocéfálico: estudo retrospectivo de uma série de casos. *Texto Context - Enferm* [Internet]. 2012 Dec [cited 2017 Feb 22];21(4):905–11. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072012000400022&lng=pt&nrm=iso&tlng=en

21. Erdős J, Dlaska C, Szatmary P, Humenberger M, Vécsei V, Hajdu S. Acute compartment syndrome in children: a case series in 24 patients and review of the literature. *Int Orthop* [Internet]. 2011 Apr [cited 2016 Dec 19];35(4):569–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20401657>

22. Aderinto-Adike AO, Quigley EMM. Gastrointestinal motility problems in critical care: A clinical perspective. *J Dig Dis* [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2019 Sep 3];15(7):335–44. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/1751-2980.12147>

23. Kirkpatrick AW, FACS M, FRCSC PBM, Ball CG, FACS F. Mesenteric ischemia, intra-abdominal hypertension, and the abdominal compartment syndrome. *Plast Surg*. 2016;24(1):9–10.

24. Nessler N, Launey Y, Aninat C, Morel F, Mallédant Y, Seguin P. Clinical review: The liver in sepsis. *Crit Care* [Internet]. 2012 Jan 30 [cited 2017 Dec 18];16(5):235. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3682239&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

25. Akbarali HI, G. Hawkins E, Ross GR, Kang M. Ion channel remodeling in gastrointestinal inflammation. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2010 Oct [cited 2017 Aug 3];22(10):1045–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20618833>

26. Fukuda H, Tsuchida D, Koda K, Miyazaki M, Pappas TN, Takahashi T. Inhibition of sympathetic pathways restores postoperative ileus in the upper and lower gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2007 Aug [cited 2017 Aug 3];22(8):1293–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17688668>

27. Doctor A, Zimmerman J, Agus M, Rajasekaran S, Wardenburg JB, Fortenberry J, et al. Pediatric Multiple Organ Dysfunction Syndrome: Promising Therapies. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2017 Mar [cited 2019 Apr 3];18(3 Suppl 1):S67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28248836>

28. Ma S, Lin Y, Deng B, Zheng Y, Hao C, He R, et al. Endothelial bioreactor system ameliorates multiple organ dysfunction in septic rats. *Intensive care Med Exp* [Internet]. 2016 Dec [cited 2017 Sep 5];4(1):23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27447715>

29. Wells JM, Brummer RJ, Derrien M, MacDonald TT, Troost F, Cani PD, et al. Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2018 Aug 20];312(3):G171–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27908847>

30. Francino MP. Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbioses and Accumulation of Resistances. *Front Microbiol* [Internet]. 2015 [cited 2019 Mar 11];6:1543. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26793178>

31. Madsen K. Probiotics in critically ill patients. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2008 Sep [cited 2013 Jan 22];42 Suppl 3:S116–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18806700>

32. Singhi SC, Kumar S. Probiotics in critically ill children. *F1000Research* [Internet]. 2016 [cited 2017 Apr 19];5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27081478>

33. Bishop S, Young H, Goldsmith D, Buldock D, Chin M, Bellomo R. Bowel motions in critically ill patients: a pilot observational study. *Crit Care Resusc* [Internet]. 2010 Sep;12(3):182–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21261576>

34. Reintam Blaser A, Starkopf J, Malbrain MLNG. Abdominal signs and symptoms in intensive care patients. *Anesteziol Intens Ter* [Internet]. 2015 Sep 22

[cited 2017 Aug 21];47(4):379–87. Available from: <http://czasopisma.viamedica.pl/ait/article/view/41696>

35. Guerra TL de S, Mendonça SS, Marshall NG. Incidence of constipation in an intensive care unit. *Rev Bras Ter intensiva* [Internet]. 2013 [cited 2017 Aug 17];25(2):87–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23917972>

36. Mostafa SM, Bhandari S, Ritchie G, Gratton N, Wenstone R. Constipation and its implications in the critically ill patient. *Br J Anaesth* [Internet]. 2003 Dec 1 [cited 2017 Aug 16];91(6):815–9. Available from: <https://academic.oup.com/bja/article-lookup/doi/10.1093/bja/aeg275>

37. Thibault R, Graf S, Clerc A, Delieuvain N, Heidegger CP, Pichard C. Diarrhoea in the ICU: respective contribution of feeding and antibiotics. *Crit Care* [Internet]. 2013;17(4):R153. Available from: <https://doi.org/10.1186/cc12832>

38. 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* [Internet]. 2010;26(6):327–34. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21087731>

39. Pérez-Navero JL, Dorao Martínez-Romillo P, López-Herce Cid J, Ibarra de la Rosa I, Pujol Jover M, Hermana Tezanos M aT., et al. Nutrición artificial en las unidades de cuidados intensivos pediátricos. *An Pediatría* [Internet]. 2005 Feb 1 [cited 2017 Aug 21];62(2):105–12. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1695403305700229>

40. Reintam Blaser A, Deane AM, Fruhwald S. Diarrhoea in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* [Internet]. 2015 Apr [cited 2017 Aug 7];21(2):142–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25692805>

41. Tirlapur N, Puthuchery ZA, Cooper JA, Sanders J, Coen PG, Moonesinghe SR, et al. Diarrhoea in the critically ill is common, associated with poor outcome, and rarely due to *Clostridium difficile*. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6(April):24691. Available from: <http://www.nature.com/articles/srep24691>

42. Fruhwald S, Holzer P, Metzler H. Intestinal motility disturbances in intensive care patients pathogenesis and clinical impact. *Intensive Care Med* [Internet]. 2007 Jan 12 [cited 2017 Aug 21];33(1):36–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17115132>

43. Ukleja A. Altered GI motility in critically ill patients: current understanding of pathophysiology, clinical impact, and diagnostic approach. *Nutr Clin Pract* [Internet]. 2010 Feb 1 [cited 2013 Jan 20];25(1):16–25. Available from: <http://ncp.sagepub.com/content/25/1/16.abstract>

44. Rubulotta F, Gullo A, Iscra F. Recommendations for ulcer prophylaxis in the treatment of patients with severe sepsis and septic shock: a dog chasing its tail? *Intensive Care Med* [Internet]. 2007 Mar 23 [cited 2019 Sep 10];33(4):718–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17323048>

45. Weimann A, Felbinger TW. Gastrointestinal dysmotility in the critically ill: A role for nutrition. Vol. 19, *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2016.

46. Newcombe J, Mathur M, Ejike CJ. Abdominal compartment syndrome in children. *Crit Care Nurse*. 2012;32(6):51–60.

47. Thabet FC, Ejike JC. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in pediatrics. A review. *J Crit Care* [Internet]. 2017 Oct [cited 2019 Apr 3];41:275–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28614762>

48. Jan J. De Waele, Inneke De Laet, Andrew W. Kirkpatrick EH. Intra-abdominal Hypertension: Abdominal Compartment Syndrome: Effects of IAH and ACS on the Kidney. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2011 [cited 2013 Jan 9];57(1):159–69. Available from: http://www.medscape.com/viewarticle/735242_7

49. Cheng J, Wei Z, Liu X, Li XX, Yuan Z, Zheng J, et al. The role of intestinal mucosa injury induced by intra-abdominal hypertension in the development of abdominal compartment syndrome and multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care* [Internet]. 2013 Jan [cited 2016 May 11];17(6):R283. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4057115&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

50. Rogers WK, Garcia L. Intraabdominal Hypertension, Abdominal Compartment Syndrome, and the Open Abdomen. Vol. 153, *Chest*. Elsevier Inc; 2018. p. 238–50.

51. Malbrain MLNG, Chiumello D, Pelosi P, Wilmer A, Brienza N, Malcangi V, et al. Prevalence of intra-abdominal hypertension in critically ill patients: a multicentre epidemiological study. *Intensive Care Med* [Internet]. 2004 May [cited 2013 Jan 20];30(5):822–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14758472>

52. Vidal MG, Ruiz Weisser J, Gonzalez F, Toro MA, Loudet C, Balasini C, et al. Incidence and clinical effects of intra-abdominal hypertension in critically ill patients. *Crit Care Med* [Internet]. 2008 Jun [cited 2013 Jan 20];36(6):1823–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18520642>

53. Divarci E, Karapinar B, Yalaz M, Ergun O, Celik A. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in children. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2016 Mar [cited 2017 Jan 9];51(3):503–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25783342>

54. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, Jaeschke R, Malbrain MLNG, De Keulenaer B, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med* [Internet]. 2013 Jul [cited 2019 Jun 2];39(7):1190–206. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23673399>

55. De Waele JJ, Ejike JC, Leppäniemi A, De Keulenaer BL, De Laet I, Kirkpatrick AW, et al. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in pancreatitis, paediatrics, and trauma. *Anaesthesiol Intensive Ther* [Internet]. 2015 Jul 10 [cited 2017 Jan 26];47(3):219–27. Available from: <http://czasopisma.viamedica.pl/ait/article/view/AIT.a2015.0027>

56. Lee SL, Johnsen H, Applebaum H. Cytomegalovirus enterocolitis presenting as abdominal compartment syndrome in a premature neonate. *World J Pediatr* [Internet]. 2012 Feb [cited 2013 Jan 22];8(1):80–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21633852>

57. Liu MH, Lloyd SJ-A, Gause C, Seifarth F, Deross A. Abdominal compartment syndrome associated with Norovirus infection. *J Pediatr Surg Case Reports* [Internet]. 2015 Jun [cited 2015 Aug 21]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213576615000731>

58. Gala HC, Avasthi BS, Lokeshwar MR. Dengue Shock Syndrome with Two Atypical Complications. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2012 Mar 13 [cited 2017 Jan 9];79(3):386–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21842280>

59. Reintam Blaser A, Jakob SM, Starkopf J. Gastrointestinal failure in the ICU. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22(2).

60. Rommel N, Omari TI, Selleslagh M, Kritas S, Cock C, Rosan R, et al. High-resolution manometry combined with impedance measurements discriminates the cause of dysphagia in children. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2015 Dec 24 [cited 2019 Sep 29];174(12):1629–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26105773>

61. Carlson DA, Kahrilas PJ, Lin Z, Hirano I, Gonsalves N, Listernick Z, et al. Evaluation of Esophageal Motility Utilizing the Functional Lumen Imaging Probe. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2016 [cited 2019 Sep 25];111(12):1726–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27725650>

62. Triggs J, Pandolfino J. Recent advances in dysphagia management. *F1000Research* [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 29];8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31508201>

63. Ishida S, Miyagawa T, O’Grady G, Cheng LK, Imai Y. Quantification of gastric emptying caused by impaired coordination of pyloric closure with antral contraction: a simulation study. *J R Soc Interface* [Internet]. 2019 Aug 30 [cited 2019 Sep 29];16(157):20190266. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31387481>

64. Ora M, Nazar A, Parashar A, Kheruka S, Gambhir S. Gastric emptying scintigraphy: Beyond numbers – An observational study to differentiate between various etiologies and a step toward personalized management. *Indian J Nucl Med* [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 29];34(3):194. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31293297>

65. Tume LN, Arch B, Woolfall K, Latten L, Deja E, Roper L, et al. Gastric Residual Volume Measurement in U.K. PICUs. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2019 Aug [cited 2019 Sep 29];20(8):707–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31398180>

66. Keller J, Layer P. Motilitätsstörungen des Dünndarms. *Internist (Berl)* [Internet]. 2015 Jun 9 [cited 2019 Sep 29];56(6):631–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25854121>

67. Avelar Rodriguez D, Ryan PM, Toro Monjaraz EM, Ramirez Mayans JA, Quigley EM. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Children: A State-Of-The-Art Review. *Front Pediatr* [Internet]. 2019 Sep 4 [cited 2019 Sep 29];7:363. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31552207>

68. Kim ER, Rhee P-L. How to interpret a functional or motility test - colon transit study. *J Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2012 Jan [cited 2019 Sep 29];18(1):94–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22323993>

69. Bharucha AE, Anderson B, Bouchouca M. More movement with evaluating colonic transit in humans. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2019 Feb 25 [cited 2019 Sep 29];31(2):e13541. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30681255>

70. Reintam Blaser A, Malbrain MLNG, Starkopf J, Fruhwald S, Jakob SM, De Waele 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* [Internet]. 2012 Mar 7 [cited 2014 Dec 22];38(3):384–94. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-011-2459-y>

71. Li B, Tang S, Ma Y-L, Tang J, Wang B, Wang J-R. Analysis of Bowel Sounds Application Status for Gastrointestinal Function Monitoring in the Intensive Care Unit. *Crit Care Nurs Q* [Internet]. 2014 [cited 2017 Aug 17];37(2):199–206. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24595257>

72. Inderjeeth A-J, Webberley KM, Muir J, Marshall BJ. The potential of computerised analysis of bowel sounds for diagnosis of gastrointestinal conditions: a systematic review. *Syst Rev* [Internet]. 2018 Dec 17 [cited 2019 Oct 16];7(1):124. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30115115>

73. Du X, Allwood G, Webberley KM, Inderjeeth A-J, Osseiran A, Marshall BJ. Noninvasive Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome via Bowel Sound Features: Proof of Concept. *Clin Transl Gastroenterol* [Internet]. 2019 Mar [cited 2019 Oct 16];10(3):e00017. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30908308>

74. Tomizawa M, Shinozaki F, Hasegawa R, Shirai Y, Motoyoshi Y, Sugiyama T, et al. Abdominal ultrasonography for patients with abdominal pain as a first-line diagnostic imaging modality. *Exp Ther Med* [Internet]. 2017 May [cited 2019 Sep 30];13(5):1932–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28565789>

75. Verhagen M V, Koppen IJN, Tabbers MM, Benninga MA, van Rijn RR. Functional abdominal symptoms in children: the role of the abdominal X-ray and measurement of colon transit time. *Ned Tijdschr Geneeskd* [Internet]. 2017 [cited 2019 Oct 1];161:D1428. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28831934>

76. Mishra A, Makharia GK. Techniques of functional and motility test: how to perform and interpret intestinal permeability. *J Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2012 Oct [cited 2019 Sep 23];18(4):443–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23106006>

77. U. GT, Hegde A. Intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) as a marker for acute intestinal ischemia. *Int Surg J*. 2019;6(2):374.

78. Zeissig S, Burgel N, Gunzel D, Richter J, Mankertz J, Wahnschaffe U, et al. Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease. *Gut* [Internet]. 2007 Jan 1 [cited 2019 Sep 29];56(1):61–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16822808>

79. Singh P, Silvester J, Chen X, Xu H, Sawhney V, Rangan V, et al. Serum zonulin is elevated in IBS and correlates with stool frequency in IBS-D. *United Eur*

Gastroenterol J [Internet]. 2019 Jun 19 [cited 2019 Sep 29];7(5):709–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31210949>

80. Fasano A. Intestinal Permeability and Its Regulation by Zonulin: Diagnostic and Therapeutic Implications. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2012 Oct [cited 2019 Sep 29];10(10):1096–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22902773>

81. Prattes J, Raggam RB, Vanstraelen K, Rabensteiner J, Hoegenauer C, Krause R, et al. Chemotherapy-Induced Intestinal Mucosal Barrier Damage: a Cause of Falsely Elevated Serum 1,3-Beta-d-Glucan Levels? *J Clin Microbiol* [Internet]. 2016 Mar [cited 2017 Feb 20];54(3):798–801. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26719433>

82. Jeong SJ. The role of fecal calprotectin in pediatric disease. *Korean J Pediatr* [Internet]. 2019 Aug [cited 2019 Sep 29];62(8):287–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30999729>

83. Cabedo Martinez A-I, Weinhäupl K, Lee W-K, Wolff NA, Storch B, Žerko S, et al. Biochemical and Structural Characterization of the Interaction between the Siderocalin NGAL/LCN2 (Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin/Lipocalin 2) and the N-terminal Domain of Its Endocytic Receptor SLC22A17. *J Biol Chem* [Internet]. 2016 Feb 5 [cited 2019 Sep 29];291(6):2917–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26635366>

84. Thorsvik S, Bakke I, van Beelen Granlund A, Røyset ES, Damås JK, Østvik AE, et al. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in the gut in Crohn's disease. *Cell Tissue Res* [Internet]. 2018 Nov 5 [cited 2019 Sep 29];374(2):339–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29869714>

85. Peck BCE, Sincavage J, Feinstein S, Mah AT, Simmons JG, Lund PK, et al. miR-30 Family Controls Proliferation and Differentiation of Intestinal Epithelial Cell Models by Directing a Broad Gene Expression Program That Includes SOX9 and the Ubiquitin Ligase Pathway. *J Biol Chem* [Internet]. 2016 Jul 29 [cited 2019 Sep 29];291(31):15975–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27261459>

86. Peck BCE, Weiser M, Lee SE, Gipson GR, Iyer VB, Sartor RB, et al. MicroRNAs Classify Different Disease Behavior Phenotypes of Crohn's Disease and May Have Prognostic Utility. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2015 Sep [cited 2019 Sep 29];21(9):2178–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26164662>

87. Kalabat DY, Vitsky A, Scott W, Kindt E, Hayes K, John-Baptiste A, et al. Identification and Evaluation of Novel MicroRNA Biomarkers in Plasma and Feces Associated with Drug-induced Intestinal Toxicity. *Toxicol Pathol* [Internet]. 2017 Feb 11 [cited 2019 Sep 29];45(2):302–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27189632>

88. Herrmann JR, Turner JR. Beyond Ussing's chambers: contemporary thoughts on integration of transepithelial transport. *Am J Physiol Physiol* [Internet]. 2016 Mar 15 [cited 2019 Sep 29];310(6):C423–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26702131>

89. Wilcz-Villega E, McClean S, O'Sullivan M. Reduced E-cadherin expression is associated with abdominal pain and symptom duration in a study of alternating and diarrhea predominant IBS. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2014 Mar [cited 2019 Sep 29];26(3):316–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24286617>
90. Mateer SW, Cardona J, Marks E, Goggin BJ, Hua S, Keely S. Ex Vivo Intestinal Sacs to Assess Mucosal Permeability in Models of Gastrointestinal Disease. *J Vis Exp* [Internet]. 2016 Feb 9 [cited 2019 Sep 29];(108):e53250. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26891144>
91. Capaldo CT, Powell DN, Kalman D. Layered defense: how mucus and tight junctions seal the intestinal barrier. *J Mol Med (Berl)* [Internet]. 2017 Sep [cited 2019 Sep 29];95(9):927–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28707083>
92. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* [Internet]. 2006 Jul [cited 2019 Sep 29];7(7):688–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16819463>
93. Becattini S, Taur Y, Pamer EG. Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease. *Trends Mol Med* [Internet]. 2016 [cited 2019 Sep 29];22(6):458–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27178527>
94. Yao CK, Tuck CJ. The clinical value of breath hydrogen testing. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 Mar [cited 2019 Oct 1];32:20–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28244675>
95. Ito T, Sekizuka T, Kishi N, Yamashita A, Kuroda M. Conventional culture methods with commercially available media unveil the presence of novel culturable bacteria. *Gut Microbes* [Internet]. 2019 Jan 2 [cited 2019 Oct 16];10(1):77–91. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19490976.2018.1491265>
96. Church RJ, Watkins PB. The transformation in biomarker detection and management of drug-induced liver injury. *Liver Int* [Internet]. 2017 [cited 2019 Oct 16];37(11):1582–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28386997>
97. Maina I, Rule JA, Wians FH, Poirier M, Grant L, Lee WM. α -Glutathione S -Transferase: A New Biomarker for Liver Injury? *J Appl Lab Med An AACC Publ* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2019 Oct 16];1(2):119–28. Available from: <http://jalm.aaccjnls.org/lookup/doi/10.1373/jalm.2016.020412>
98. Rahmel T, Schäfer ST, Frey UH, Adamzik M, Peters J. Increased circulating microRNA-122 is a biomarker for discrimination and risk stratification in patients defined by sepsis-3 criteria. *PLoS One* [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 16];13(5):e0197637. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29782519>
99. Eguchi A, Hasegawa H, Iwasa M, Tamai Y, Ohata K, Oikawa T, et al. Serum Liver-Type Fatty Acid-Binding Protein Is a Possible Prognostic Factor in Human Chronic Liver Diseases From Chronic Hepatitis to Liver Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma. *Hepatol Commun* [Internet]. 2019 Jun [cited 2019 Oct 16];3(6):825–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31168516>

100. Mikus M, Drobin K, Gry M, Bachmann J, Lindberg J, Yimer G, et al. Elevated levels of circulating CDH5 and FABP1 in association with human drug-induced liver injury. *Liver Int* [Internet]. 2017 [cited 2019 Oct 16];37(1):132–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27224670>
101. Pollack MM, Holubkov R, Funai T, Clark A, Moler F, Shanley T, et al. Relationship between the functional status scale and the pediatric overall performance category and pediatric cerebral performance category scales. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2014 Jul [cited 2017 Aug 3];168(7):671–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24862461>
102. Lamberti LM, Fischer Walker CL, Black RE. Systematic review of diarrhea duration and severity in children and adults in low- and middle-income countries. Vol. 12, *BMC Public Health*. BioMed Central; 2012. p. 276.
103. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. 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.
104. Funaoka H, Kanda T, Fujii H. Intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) as a new biomarker for intestinal diseases. *Rinsho Byori* [Internet]. 2010 Feb [cited 2016 Sep 19];58(2):162–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20229815>
105. Akbal E, Koçak E, Akyürek Ö, Köklü S, Batgi H, Şenes M. Liver fatty acid-binding protein as a diagnostic marker for non-alcoholic fatty liver disease. *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. 2016 Jan 2 [cited 2017 Feb 20];128(1–2):48–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25447969>
106. Raja AS, Greenberg JO, Qaseem A, Denberg TD, Fitterman N, Schuur JD. Evaluation of Patients With Suspected Acute Pulmonary Embolism: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* [Internet]. 2015 Nov 3 [cited 2017 Dec 19];163(9):701. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/M14-1772>
107. Tzanakaki G, Mastrantonio P. Aetiology of bacterial meningitis and resistance to antibiotics of causative pathogens in Europe and in the Mediterranean region. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2007 Jun [cited 2018 Aug 16];29(6):621–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17368858>
108. Logan SAE, MacMahon E. Viral meningitis. *BMJ* [Internet]. 2008 Jan 5 [cited 2017 Dec 24];336(7634):36–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18174598>
109. Kneen R, Michael BD, Menson E, Mehta B, Eastona., Hemingway C, et al. Management of suspected viral encephalitis in children - Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy, Immunology and Infection Group National Guidelines. *J Infect*. 2012;64(5):449–77.
110. Khatami A, Pollard AJ. The epidemiology of meningococcal disease and the impact of vaccines. *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 2010 Mar 9 [cited 2018 Aug 16];9(3):285–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20218857>
111. Nigrovic LE, Fine AM, Monuteaux MC, Shah SS, Neuman MI. Trends in the management of viral meningitis at United States children's hospitals. *Pediatrics*

[Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2015 Oct 6];131(4):670–6. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/131/4/670.full>

112. Jacobs DM, Yung F, Hart E, Nguyen MNH, Shaver A. Trends in pneumococcal meningitis hospitalizations following the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the United States. *Vaccine* [Internet]. 2017 Oct 27 [cited 2018 Aug 19];35(45):6160–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28951086>

113. UK Standards for Microbiology Investigations. Investigation of Viral Encephalitis and Meningitis. Vol. G 4, Clinical Guidance. 2014. p. 31.

114. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Luring AS, Sejvar J, Bitnun A, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2013 Oct [cited 2017 May 16];57(8):1114–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23861361>

115. Britton PN, Eastwood K, Paterson B, Durrheim DN, Dale RC, Cheng AC, et al. Consensus guidelines for the investigation and management of encephalitis in adults and children in Australia and New Zealand. *Intern Med J*. 2015;45(5):563–76.

116. Mount HR, Boyle SD. Aseptic and Bacterial Meningitis: Evaluation, Treatment, and Prevention. *Am Fam Physician* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2018 Aug 19];96(5):314–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28925647>

117. Davison KL, Ramsay ME. The epidemiology of acute meningitis in children in England and Wales. *Arch Dis Child*. 2003;88(8):662–4.

118. Anga G, Barnabas R, Kaminiel O, Tefuarani N, Vince J, Ripa P, et al. The aetiology, clinical presentations and outcome of febrile encephalopathy in children in Papua New Guinea. *Ann Trop Paediatr* [Internet]. 2010 Jun 18 [cited 2018 Aug 16];30(2):109–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20522297>

119. Paradowska-Stankiewicz I, Piotrowska A. Meningitis and encephalitis in Poland in 2013. *Przegl Epidemiol* [Internet]. 2015 [cited 2018 Aug 16];69(2):229–34, 353–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26233077>

120. Collard J-M, Issaka B, Zaneidou M, Hugonnet S, Nicolas P, Taha M-K, et al. Epidemiological changes in meningococcal meningitis in Niger from 2008 to 2011 and the impact of vaccination. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2013 Dec 6 [cited 2018 Aug 16];13:576. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24313998>

121. Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Grisaru-Soen G, Megged O, Greenberg D, Dagan R. Comparative incidence dynamics and serotypes of meningitis, bacteremic pneumonia and other-IPD in young children in the PCV era: Insights from Israeli surveillance studies. *Vaccine* [Internet]. 2018 Aug 28 [cited 2018 Aug 19];36(36):5477–84. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17307077>

122. Henry BM, Roy J, Ramakrishnan PK, Vikse J, Tomaszewski KA, Walocha JA. Procalcitonin as a Serum Biomarker for Differentiation of Bacterial

Meningitis From Viral Meningitis in Children. *Clin Pediatr (Phila)* [Internet]. 2016 Jul 15 [cited 2018 Jul 13];55(8):749–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378091>

123. Vincent J-L, Angus DC, Artigas A, Kalil A, Basson BR, Jamal HH, et al. Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial*. *Crit Care Med* [Internet]. 2003 Mar [cited 2017 Dec 18];31(3):834–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12626993>

124. Fingerroth JD. Herpesvirus infection of the liver. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2000 Sep 1 [cited 2017 Dec 19];14(3):689–719. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891552005701276>

125. Hassan Abro A, Abdou A, M. Ustadi A, Syeda Hussaini H, Younis N, Alhaj Saleh A, et al. Hepatic dysfunction is frequent in varicella Infection. *Rawal Med J*. 2008;33.

126. Azarkar Z. Case report: a case of severe hepatitis due to varicella zoster. *Iran J Virol* [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2017 Dec 19];3(2):34–6. Available from: <http://www.sid.ir/En/Journal/ViewPaper.aspx?FID=119220090207>

127. 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 reports J* [Internet]. 2017 [cited 2017 Dec 19];4:e23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28286789>

128. Gallegos-Orozco JF, Rakela-Brodner J. Hepatitis viruses: Not always what it seems to be. *Rev Med Chil* [Internet]. 2010 Oct [cited 2017 Dec 19];138(10):1302–11. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872010001100016&lng=en&nrm=iso&tlng=en

129. Євтушенко ВВ, Марков АІ, Крамарьов СО, Литвиненко НГ, Чемеркіна НВ, Євтушенко ОМ. Особливості гострих нейроінфекцій у клініці дитячих інфекційних хвороб м. Києва. *Актуальна інфектологія*. 2015;(4):94–7.

130. Євтушенко ВВ, Марков АІ, Крамарьов СО, Литвиненко НГ, Чемеркіна НВ. 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.

131. Марков АІ, Крамарьов СО. Ураження шлунково-кишкового тракту у дітей з інфекційними захворюваннями нервової системи, Матеріали науково-практичної конференції. «Фармакотерапія інфекційних захворювань». 2015;5:52–3.

132. Rabbani MA, Khan AA, Ali SS, Ahmad B, Baig SM, Khan MA, et al. Spectrum of complications and mortality of bacterial meningitis: an experience from a developing country. *J Pak Med Assoc* [Internet]. 2003 Dec [cited 2017 Feb 27];53(12):580–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14765936>

133. Adenot M, Frobert E, Blanchard G, Morel B, Perrot L, Floret D, et al. Clinical Presentation of Severe Viral Encephalitis With Known Causative Agents in Children. *J Child Neurol* [Internet]. 2014 Nov 23 [cited 2019 Jul 5];29(11):1508–18. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073813513330>

134. Journal RM, Mohamed A, Abdou S, Health D. Hepatic dysfunction is frequent in varicella Infection. 2015;(July).

135. Chen H, Zhang H, Li W, Wu S, Wang W. Acute gastrointestinal injury in the intensive care unit: a retrospective study. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2015 [cited 2017 Aug 21];11:1523–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26491339>

136. Hill L. Gut dysfunction in the critically ill – mechanisms and clinical implications [Internet]. Vol. 29, *Southern African Journal of Critical Care*. The Society; 2013 [cited 2017 Jun 30]. 11–15 p. Available from: <http://www.sajcc.org.za/index.php/SAJCC/article/view/148/168>

137. Allen SJ. Gastrointestinal complications and cardiac surgery. *J Extra Corpor Technol* [Internet]. 2014 Jun [cited 2014 Nov 30];46(2):142–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25208431>

138. Levy MM. Preface biomarkers in critical illness. *Crit Care Clin* [Internet]. 2011 Apr [cited 2012 Oct 26];27(2):xiii–xv. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21440196>

139. Hu B, Sun R, Wu A, Ni Y, Liu J, Guo F, et al. Severity of acute gastrointestinal injury grade is a predictor of all-cause mortality in critically ill patients: a multicenter, prospective, observational study. *Crit Care* [Internet]. 2017 Jul 14 [cited 2017 Aug 3];21(1):188. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28709443>

140. Smonig R, Wallenhorst T, Bouju P, Letheulle J, Le Tulzo Y, Tadié JM, et al. Constipation is independently associated with delirium in critically ill ventilated patients. *Intensive Care Med* [Internet]. 2016 Jan 10 [cited 2017 Aug 16];42(1):126–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-015-4050-4>

141. Nassar AP, da Silva FMQ, de Cleva R. Constipation in intensive care unit: Incidence and risk factors. *J Crit Care* [Internet]. 2009 Dec [cited 2017 Aug 16];24(4):630.e9-630.e12. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S088394410900080X>

142. van der Spoel JI, Schultz MJ, van der Voort PHJ, de Jonge E. Influence of severity of illness, medication and selective decontamination on defecation. *Intensive Care Med* [Internet]. 2006 Jun 28 [cited 2017 Aug 31];32(6):875–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16715327>

143. Kieninger M, Finzel T, Zech N, Seemann M, Bele S, Kunzig H. Frequency of Disturbed Defecation Pattern in Neurosurgical Critically Ill Patients and Influence on Intracranial Pressure and Intensive Care Treatment. *J Anesth Clin Res* [Internet]. 2015 Dec 28 [cited 2017 Aug 16];06(12):1–5. Available from: <https://www.omicsonline.org/open-access/frequency-of-disturbed-defecation-pattern-in-neurosurgical-critically-ill-patients-and-influence-on-intracranial-pressure-and-inte-2155-6148-1000588.php?aid=66175>

144. Levein NG, Thörn SE, Wattwil M. Dopamine delays gastric emptying and prolongs oro-caecal transit time in volunteers. *Eur J Anaesthesiol* [Internet]. 1999 Apr [cited 2017 Aug 21];16(4):246–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10234494>

145. Марков АІ, Крамарьов СО. Клінічне та лабораторне дослідження функції шлунково-кишкового тракту у дітей з гострими нейроінфекціями. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2017;4(193):26–31.

146. Крамарьов СО, Марков АІ. 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/>

147. Марков АІ, Крамарьов СО. Гастроінтестинальні симптоми при гострих нейроінфекціях у дітей. Здоров'є ребенка [Internet]. 2018 Mar 29 [cited 2018 Aug 19];13(1):123–8. Available from: <http://childshealth.zaslavsky.com.ua/article/view/127075>

148. Cho Y-E, Im E-J, Moon P-G, Mezey E, Song B-J, Baek M-C. Increased liver-specific proteins in circulating extracellular vesicles as potential biomarkers for drug- and alcohol-induced liver injury. PLoS One [Internet]. 2017 [cited 2018 Aug 20];12(2):e0172463. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28225807>

149. Church RJ, Watkins PB. The transformation in biomarker detection and management of drug-induced liver injury. Liver Int [Internet]. 2017 [cited 2018 Aug 20];37(11):1582–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28386997>

150. Perez-Calatayud AA, Carrillo-Esper R, Anica-Malagon ED, Briones-Garduño JC, Arch-Tirado E, Wise R, et al. Point-of-care gastrointestinal and urinary tract sonography in daily evaluation of gastrointestinal dysfunction in critically ill patients (GUTS Protocol). Anestezjol Intens Ter [Internet]. 2018 Mar 31 [cited 2018 Aug 19];50(1):40–8. Available from: https://journals.viamedica.pl/anaesthesiology_intensivetherapy/article/view/55453

151. Uzun O, Turkmen S, Eryigit U, Mentese A, Turkyilmaz S, Turedi S, et al. Can Intestinal Fatty Acid Binding Protein (I-FABP) Be A Marker in the Diagnosis of Abdominal Pathology? Turkish J Emerg Med [Internet]. 2014 Sep [cited 2017 Feb 9];14(3):99–103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27355087>

152. Piton G, Manzon C, Cypriani B, Carbonnel F, Capellier G. Acute intestinal failure in critically ill patients: is plasma citrulline the right marker? Intensive Care Med [Internet]. 2011 Jun [cited 2012 Oct 1];37(6):911–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21400011>

153. Zou L, Song X, Hong L, Shen X, Sun J, Zhang C, et al. Intestinal fatty acid-binding protein as a predictor of prognosis in postoperative cardiac surgery patients. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2018 Aug [cited 2018 Aug 20];97(33):e11782. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30113465>

154. Fragkos KC, Forbes A. Citrulline as a marker of intestinal function and absorption in clinical settings: A systematic review and meta-analysis. United Eur Gastroenterol J [Internet]. 2018 Mar [cited 2018 Aug 20];6(2):181–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29511548>

155. Schomaker S, Warner R, Bock J, Johnson K, Potter D, Van Winkle J, et al. Assessment of emerging biomarkers of liver injury in human subjects. Toxicol Sci

[Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2013 Oct 27];132(2):276–83. Available from: <http://toxsci.oxfordjournals.org/content/132/2/276.abstract>

156. Antoine DJ, Dear JW, Lewis PS, Platt V, Coyle J, Masson M, et al. Mechanistic biomarkers provide early and sensitive detection of acetaminophen-induced acute liver injury at first presentation to hospital. *Hepatology* [Internet]. 2013 Aug [cited 2014 Dec 9];58(2):777–87. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3842113&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

157. Sakamoto K, Kanda T, Bamba T, Funaoka H, Kosugi S, Yajima K, et al. Serum Intestinal Fatty Acid Binding Protein in Patients with Small Bowel Obstruction. *Surg Sci*. 2013;4(June):302–7.

158. Hess G, Horsch A, Zdunek D. TnT and H-FABP for diagnosis of cardiac damage in infection. Vol. 1. 2013. p. 1–26.

159. Sun D-L, Cen Y-Y, Li S-M, Li W-M, Lu Q-P, Xu P-Y. Accuracy of the serum intestinal fatty-acid-binding protein for diagnosis of acute intestinal ischemia: a meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2016 Sep 29 [cited 2017 Feb 20];6:34371. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27681959>

160. Skowyra A, Mikula T, Suchacz M, Skowyra A, Wiercińska-Drapało A. The role of serum I-FABP concentration in assessment of small intestine mucosa among HIV-infected patients. *Eur J Inflamm* [Internet]. 2015 Aug 28 [cited 2018 Aug 22];13(2):75–81. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1721727X15586660>

161. Thuijls G, Derikx JPM, Grootjans J, Buurman WA, van Waardenburg DA. Intestinal barrier loss in sepsis. *Netherlands J Crit Care*. 2011;15(4):199–203.

162. Khadaroo RG, Fortis S, Salim SY, Streutker C, Churchill TA, Zhang H. I-FABP as Biomarker for the Early Diagnosis of Acute Mesenteric Ischemia and Resultant Lung Injury. Gallyas F, editor. *PLoS One* [Internet]. 2014 Dec 26 [cited 2017 Feb 27];9(12):e115242. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0115242>

163. Lau E, Marques C, Pestana D, Santoalha M, Carvalho D, Freitas P, et al. The role of I-FABP as a biomarker of intestinal barrier dysfunction driven by gut microbiota changes in obesity. *Nutr Metab (Lond)* [Internet]. 2016 [cited 2017 Feb 20];13:31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27134637>

164. McIntosh AL, Huang H, Atshaves BP, Wellberg E, Kuklev D V., Smith WL, et al. Fluorescent n-3 and n-6 very long chain polyunsaturated fatty acids: Three photon imaging in living cells expressing liver fatty acid binding protein. *J Biol Chem* [Internet]. 2010 Apr 9 [cited 2017 Feb 9];285(24):jbc.M109.079897. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20382741>

165. Pelsers MMAL, Morovat A, Alexander GJM, Hermens WT, Trull AK, Glatz JFC. Liver Fatty Acid-binding Protein as a Sensitive Serum Marker of Acute Hepatocellular Damage in Liver Transplant Recipients. *Clin Chem*. 2002;48(11):2055–7.

166. Derikx JPM, Poeze M, van Bijnen AA, Buurman WA, Heineman E. Evidence for intestinal and liver epithelial cell injury in the early phase of sepsis.

Shock [Internet]. 2007 Nov [cited 2013 Jan 9];28(5):544–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17607153>

167. Koçak E, Akbal E, Köklü S, Adam G. Evaluation of serum L-FABP levels in patients with acute pancreatitis. *Turkish J Trauma Emerg Surg* [Internet]. 2015 [cited 2016 Sep 19];21(1):39–43. Available from: <http://www.tjtes.org/eng/jvi.aspx?pdire=travma&plng=eng&un=UTD-49879>

168. Bottasso Arias NM, García M, Bondar C, Guzman L, Redondo A, Chopita N, et al. Expression Pattern of Fatty Acid Binding Proteins in Celiac Disease Enteropathy. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2015 [cited 2017 Mar 5];2015:1–11. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/mi/2015/738563/>

169. Pollack MM, Holubkov R, Glass P, Dean JM, Meert KL, Zimmerman J, et al. Functional Status Scale: new pediatric outcome measure. *Pediatrics* [Internet]. 2009 Jul [cited 2018 Aug 22];124(1):e18–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19564265>

170. Piton G, Capellier G. Biomarkers of gut barrier failure in the ICU. *Curr Opin Crit Care* [Internet]. 2016 Jan [cited 2019 Mar 25];22(2):1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26808138>

171. Alqahtani MF, Smith CM, Weiss SL, Dawson S, Ralay Ranaivo H, Wainwright MS. Evaluation of New Diagnostic Biomarkers in Pediatric Sepsis: Matrix Metalloproteinase-9, Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1, Mid-Regional Pro-Atrial Natriuretic Peptide, and Adipocyte Fatty-Acid Binding Protein. Ricci Z, editor. *PLoS One* [Internet]. 2016 Apr 18 [cited 2017 Mar 1];11(4):e0153645. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0153645>

172. Wilson B, Typpo K. Nutrition: A Primary Therapy in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Front Pediatr* [Internet]. 2016 [cited 2017 Jun 30];4:108. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27790606>

173. Lima MB de, Gama LA, Hauschildt AT, Dall’Agnol DJR, Corá LA, Americo MF. Gastrointestinal Motility, Mucosal Mast Cell, and Intestinal Histology in Rats: Effect of Prednisone. *Biomed Res Int* [Internet]. 2017 Sep 19 [cited 2019 Mar 11];2017:1–8. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2017/4637621/>

174. Acyclovir Side Effects in Detail - Drugs.com [Internet]. [cited 2019 Mar 11]. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/acyclovir-side-effects.html>

175. Derikx JPM, Bijker EM, Vos GD, van Bijnen AA, Heineman E, Burman WA, et al. Gut mucosal cell damage in meningococcal sepsis in children: relation with clinical outcome. *Crit Care Med* [Internet]. 2010 Jan [cited 2012 Sep 16];38(1):133–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19730255>

176. Yoshimatsu S, Sugaya T, Hossain MI, Islam MM, Chisti MJ, Kamoda T, et al. Urinary L-FABP as a mortality predictor in 5-year-old children with sepsis in Bangladesh. *Pediatr Int* [Internet]. 2016 Mar [cited 2017 Feb 9];58(3):185–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26214495>

177. Adriaanse MPM, Mubarak A, Riedl RG, Ten Kate FJW, Damoiseaux JGMC, Burman WA, et al. Progress towards non-invasive diagnosis and follow-up of celiac disease in children; a prospective multicentre study to the usefulness of

plasma I-FABP. *Sci Rep* [Internet]. 2017 [cited 2019 Mar 27];7(1):8671. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28819290>

178. Church JA, Nyamako L, Olupot-Olupot P, Maitland K, Urban BC. Increased adhesion of *Plasmodium falciparum* infected erythrocytes to ICAM-1 in children with acute intestinal injury. *Malar J* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2019 Mar 27];15(1):54. Available from: <http://www.malariajournal.com/content/15/1/54>

179. Högberg N, Carlsson P, Hillered L, Stenbäck A, Larsson A, He L. Clinics in Surgery Intestinal Intraluminal Glycerol and Plasma I-FABP Levels In Preterm Infants with Necrotizing Enterocolitis. *Clin Surg*. 2016;1:1–6.

180. Voth M, Duchene M, Auner B, Lustenberger T, Relja B, Marzi I. I-FABP is a Novel Marker for the Detection of Intestinal Injury in Severely Injured Trauma Patients. *World J Surg* [Internet]. 2017 Dec 18 [cited 2019 Feb 20];41(12):3120–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28721572>

181. Timmermans K, Sir Ö, Kox M, Vaneker M, de Jong C, Gerretsen J, et al. Circulating iFABP Levels as a Marker of Intestinal Damage in Trauma Patients. *Shock* [Internet]. 2015 Feb [cited 2019 Mar 29];43(2):117–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25394241>

182. Piton G, Belin N, Barrot L, Belon F, Cypriani B, Navellou J-C, et al. Enterocyte Damage. *Shock* [Internet]. 2015 Nov [cited 2019 Mar 29];44(5):438–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26196845>

183. Крамарьов СО, Марков АІ. 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.

184. Крамарьов СО, Марков АІ. 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. Україна: Бюл. №23/2018; 130310, 2018.

185. 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>

186. 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>

187. Davis RP, Miller-Dorey S, Jenne CN. Platelets and coagulation in infection. *Clin Transl Immunol* [Internet]. 2016 Jul [cited 2017 Oct 22];5(7):e89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27525062>

188. Rodelo JR, De la Rosa G, Valencia ML, Ospina S, Arango CM, Gómez CI, et al. D-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2012 Nov [cited 2017 Nov 12];30(9):1991–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22795996>

189. Zhao Y, Li C. Diagnostic value of a combination of biomarkers in patients with sepsis and severe sepsis in emergency department. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* [Internet]. 2014 Mar [cited 2017 Nov 12];26(3):153–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24598287>
190. Shan-Chun G, Chuan-Wei X, Yu-Qin L, Jia-Fen W, Zhen-Wen Z. Changes in plasma levels of thrombomodulin and D-dimer in children with different types of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *CJCP* [Internet]. 2013 [cited 2017 Nov 12];15(8):619–22. Available from: <http://www.cjcp.org/EN/abstract/abstract13129.shtml>
191. Nastasijević Borovac D, Radjenović Petković T, Pejčić T, Stanković I, Janković I, Ćirić Z, et al. Role of D-dimer in predicting mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Med Glas (Zenica)* [Internet]. 2014 Feb [cited 2017 Nov 12];11(1):37–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24496339>
192. Wu H, Li R, Li Y, Yu X. Plasma D-dimer changes and prognostic implication in severe acute pancreatitis. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* [Internet]. 2012 Nov [cited 2017 Nov 12];24(11):658–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23131283>
193. Demirbağ R. Using the D-dimer test in infective endocarditis. *Turk Kardiyol Dern Ars* [Internet]. 2013 Oct [cited 2017 Nov 12];41(7):595–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24164989>
194. Cayrol J, Miguez MC, Guerrero G, Tomatis C, Simal I, Marañón R. Diagnostic accuracy and prognostic utility of D Dimer in acute appendicitis in children. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2016 Mar 12 [cited 2017 Nov 12];175(3):313–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26362537>
195. Goeijenbier M, van Wissen M, van de Weg C, Jong E, Gerdes VEA, Meijers JCM, et al. Review: Viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding. *J Med Virol* [Internet]. 2012 Oct [cited 2017 Dec 11];84(10):1680–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22930518>
196. Fattori B, Ursino F, Cristofani R, Galetta F, Nacci A. Relevance of plasma D-dimer measurement in patients with acute peripheral vertigo. *J Laryngol Otol* [Internet]. 2003 Jun 8 [cited 2017 Nov 12];117(06):467–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12818056>
197. Rollin PE, Bausch DG, Sanchez A. Blood Chemistry Measurements and D-dimer Levels Associated with Fatal and Nonfatal Outcomes in Humans Infected with Sudan Ebola Virus. *J Infect Dis* [Internet]. 2007 Nov 15 [cited 2017 Nov 12];196(s2):S364–71. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/520613>
198. van Wissen M, Keller TT, van Gorp ECM, Gerdes VE a, Meijers JCM, van Doornum GJJ, et al. Acute respiratory tract infection leads to procoagulant changes in human subjects. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2011;9(7):1432–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21605331>
199. Tilden W, Valliani S. Severe thrombocytopenia and recurrent epistaxis associated with primary Epstein-Barr virus infection. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2015

Apr 9 [cited 2018 Aug 28];2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25858924>

200. Sun D-L, Li S-M, Cen Y-Y, Xu Q-W, Li Y-J, Sun Y-B, et al. Accuracy of using serum D-dimer for diagnosis of acute intestinal ischemia: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017 Mar [cited 2017 Dec 14];96(13):e6380. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28353564>

201. Qi Y-Z, Muzhaper D. Levels and prognostic significance of serum procalcitonin and D-dimer in children with systemic inflammatory response syndrome. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* [Internet]. 2014 Apr [cited 2017 Nov 12];16(4):384–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24750835>

202. Chen M, Lu X, Hu L, Liu P, Zhao W, Yan H, et al. Development and validation of a mortality risk model for pediatric sepsis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017 May [cited 2017 Nov 12];96(20):e6923. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28514310>

203. Lendak D, Mihajlovic D, Mitic G, Ubavic M, Novakov-Mikic A, Boban J, et al. Complement component consumption in sepsis correlates better with hemostatic system parameters than with inflammatory biomarkers. *Thromb Res* [Internet]. 2018 Oct 23 [cited 2018 Sep 4];170:126–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30172999>

204. Wang D, Yin Y, Yao Y. Advances in sepsis-associated liver dysfunction. *Burn Trauma* [Internet]. 2014;2(3):97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27602369>

205. Hileman CO, Longenecker CT, Carman TL, Milne GL, Labbato DE, Storer NJ, et al. Elevated D-dimer is independently associated with endothelial dysfunction: a cross-sectional study in HIV-infected adults on antiretroviral therapy. *Antivir Ther* [Internet]. 2012 [cited 2018 Nov 20];17(7):1345–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22878464>

206. Rodelo JR, De la Rosa G, Valencia ML, Ospina S, Arango CM, Gómez CI, et al. d-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2012 Nov [cited 2017 Nov 13];30(9):1991–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22795996>

207. Марков АІ. Коагуляційні розлади при інфекційних захворюваннях у дітей та їх діагностика за допомогою показника D-димеру. *Sovrem Pediatr*. 2018;1(89):90–6.