

ПОРАЖЕНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница»²

По данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно в мире регистрируется более миллиарда диарейных заболеваний, при этом более половины случаев приходится на ранний детский возраст. Вирусные кишечные инфекции играют важную роль в инфекционной заболеваемости у детей различного возраста. Ротавирусная инфекция относится к распространённым вирусным диарейам у детей. В структуре острых кишечных инфекций доля ротавирусной инфекции составляет около 30-40%, а в структуре ОКИ с установленным возбудителем – более 50%. Ротавирусная инфекция заканчивается полным выздоровлением пациента при назначении адекватной патогенетической и симптоматической терапии. Всем хорошо известно, что для ротавирусной инфекции типичными являются кишечные проявления. Однако доказан факт генерализации инфекции с поражением различных органов и систем (нервной системы, печени, почек, сердца, поджелудочной железы). В данной статье приводятся клинические случаи, и обсуждается возможность поражения нервной системы при ротавирусной инфекции.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, ротавирусная инфекция, нервная система, судороги, дети.

E. N. Serhiyenko, A. A. Astapov, S. A. Rusanova, A. M. Kashkan, E. A. Budrik, N. L. Kluiko

LESION OF NERVOUS SYSTEM AT ROTAVIRUS INFECTION: MYTH OR REALITY?

According to the World Health Organization, more than a billion diarrheal diseases are registered worldwide each year, with more than half of those occurring in early childhood age. Viral intestinal infections play an important role in infectious diseases in children of different ages. Rotavirus infection refers to the prevalence of viral diarrhea in young children. In acute intestinal infections structure the part of rotavirus infection is about 30-40% (more than 50% amongst intestinal infections with the known agent). In most cases, rotavirus infection ends with a complete recovery of the patient with the appointment of pathogenetic and symptomatic therapy. It is well known that intestinal manifestations are typical for rotavirus infection. However, the fact of generalization of infection with the defeat of various organs and systems (nervous system, liver, kidneys, heart, pancreas) is proved. This article presents a clinical cases and discusses the possibility of damage to the nervous system during rotavirus infection.

Keywords: acute intestinal infections, rotavirus infection, nervous system, convulsive, children.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) у детей занимают одно из лидирующих позиций в структуре заболеваемости и госпитализации во всем мире. На сегодняшний день в структуре ОКИ доминируют инфекции, вызванные вирусами (рота-, норо-, адено-, калици-, коронавирусы и др.) [1]. Структура ОКИ на современном этапе отличается от таковой в первой половине XX века (ведущая роль принадлежала бактериальным возбудителям). Такие изменения обусловлены разработкой и широким внедрением в практику четких подходов к назначению антибактериальных лекарственных средств при ОКИ, появлением высокочувствительных и высокоспецифичных методов диагностики (в частности ПЦР), позволяющих более широко идентифицировать этиологию ОКИ.

Около 50-80% всех ОКИ у детей вызываются вирусами, лидирующие позиции среди них занимают ротавирусная и норовирусная инфекции. За последние 15 лет частота РВИ увеличилась почти в 2 раза, в среднем каждый ребенок из 205 детей умирает от РВИ Согласно статистическим исследованиям ВОЗ более 110 млн. случаев ротавирусного гастроэнтерита регистрируется ежегодно во всем мире, при этом

четверть случаев заболевания протекает в тяжелой форме, что требует госпитализации в стационар. Количество летальных исходов в последние годы при РВИ достигает 352-611 тыс. случаев, из которых более 80% регистрируется в странах Азии и Африки. В странах европейского региона ежегодно заболевают 2,8 млн. детей, 87 тыс. детей госпитализируются, умирают более 200 детей до 5 лет [1, 2].

Особенно подвержены риску заболевания дети в возрасте от 1,5 до 3 лет. До достижения пятилетнего возраста 85-90% детей хотя бы однократно переносят РВИ. Наиболее часто ротавирусный гастроэнтерит регистрируется в возрастной группе от 6 до 18 месяцев, особенно у детей, находящихся на искусственном вскармливании.

Долгое время основным механизмом развития диареи при РВИ считалось развитие синдрома мальабсорбции вследствие поражения эпителиальных клеток слизистой тонкого кишечника, замещения их незрелыми и функционально «неполноценными» клетками, что приводило к нарушению расщепления углеводов. Оставшиеся нерасщепленными вещества, вызывают нарушение реабсорбции воды, электролитов

и развитие диареи. Однако в ходе проведенных исследований доказана значимая роль вирусного энтеротоксина (неструктурный гликопротеин NSP4, входящий в геном ротавируса) в развитии диареи при РВИ. Было показано, что NSP4 пептид оказывает энтеротоксинподобное действие и вызывает развитие диареи. Также внутриклеточная экспрессия NSP4 приводит к нарушению структур межклеточных «плотных контактов», что снижает барьерную функцию слизистой и повышает парацеллюлярную проницаемость. Немаловажное значение в развитии диареи при ротавирусной инфекции также имеет влияние NSP4 на нервную систему кишечника, которое подобно воздействию холерного токсина [7, 8].

Как известно, РВИ у детей первых лет жизни протекает достаточно тяжело. К наиболее типичным симптомам относятся:

- Лихорадка: чаще всего, температура тела повышается до 38–39 °С, средняя продолжительность до 3-х дней. При тяжелой ротавирусной инфекции гипертермия может наблюдаться дольше недели.

- Интоксикация организма: ребенок становится вялым (крик слабый, неохотно сосет грудь и т.д.), адинамичным, капризным. Дети старшего возраста, помимо отсутствия аппетита и слабости, могут предъявлять жалобы на головную боль или головокружение.

- Диарея: у детей до 2-х лет жизни жидкий стул может быть 20 раз в сутки и чаще, как правило, он пенистый, состоит практически только из воды, может содержать небольшую примесь слизи. Диарея может сохраняться в течение 10–14 дней. Такая частая дефекация приводит к обезвоживанию организма и усиливает интоксикацию.

- Рвота: продолжается в течение 1–2-х суток, неоднократно повторяется в течение дня и способствует обезвоживанию.

- Боль в животе: выражена умеренно, может несколько усиливаться при пальпации живота.

Все перечисленные симптомы РВИ у детей могут быть выражены в разной степени. Как правило, чем старше ребенок, тем легче протекает заболевание. Тяжесть заболевания определяется степенью развития дегидратации.

Долгое время считалось, что РВИ имеет только кишечные проявления, однако, уже с 1978 г. в литературе появились сообщения о внекишечных проявлениях РВИ (поражении ЦНС, сердца, почек и печени). Наличие внекишечных проявлений подчеркивает факт вирусемии у пациентов с РВИ, а тем самым возможность генерализации процесса, что было показано и доказано в ряде исследований [2, 6, 15].

Согласно литературным данным, ротавирусный гастроэнтерит может сопровождаться неврологическими проявлениями, такими как острый энцефалит/энцефалопатия или судороги [6, 12, 14]. Причем поражение нервной системы было подтверждено обнаружением РНК вируса в спинномозговой жидкости методом ПЦР, при этом возможность контаминации образцов была исключена (РНК вируса, выделенного из фекалий и спинномозговой жидкости детей, была идентична вирусу, циркулировавшему в организме ребенка) [6]. Патология поражения нервной системы еще не полностью понята, но может быть связана с прямым вторжением в ЦНС ротавируса. Это подтверждено обнаружением РНК вируса или антигена в крови или СМЖ пациентов с ротавирусным гастроэнтеритом и неврологическими симптомами. Тем не менее, обнаружение РНК вируса или антигена в СМЖ не полностью коррелирует с неврологическими проявлениями у всех пациентов, поэтому прямое вторжение вируса в таких случаях не доказано. Другим возможным механизмом внекишечных проявлений РВИ может быть вторичное вовлечение ЦНС во время острой вирусной инфекции. Ротавирус непосредственно разрушает энтероциты через эффект неструктурного белка-4 (NSP-4). NSP-4 вызывает выброс метаболитов оксида азота (NO), которые повышаются как в ЖКТ, так и в сыво-

ротке, что объясняет нейротоксический эффект у пациентов с ротавирусным гастроэнтеритом [7, 8, 9].

Существует большое количество публикаций, посвященных поражению нервной системы в виде церебеллита у пациентов с РВИ. Рядом исследователей при проведении МРТ головного мозга пациентам с РВИ были обнаружены патологические сигналы в мозжечке, заднем отделе головного мозга и обратимая гиперинтенсивность мозолистого тела [3, 4, 5, 11]. Эти обратимые изменения могут быть расценены как умеренный энцефалит / энцефалопатия. Установлено, что неврологические проявления развиваются в среднем у 2–5% пациентов с РВИ [9, 10].

В данной статье мы приводим клинические случаи пациентов с тяжелой формой ротавирусной инфекции с поражением нервной системы (по нашим представлениям) и развитием рецидивирующих афебрильных судорог, клинических симптомов менингита.

Пациентка В., 1 год 4 месяца поступила в УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска на 3-ий день болезни. При поступлении состояние ребенка тяжелое за счет дегидратации. Из анамнеза установлено: заболевание началось с повышения температуры до 38,6 °С, мать давала жаропонижающие лекарственные средства для купирования лихорадки. В этот же день появился жидкий без патологических примесей стул 4 раза, на следующий день был 1 раз жидкий стул и однократная рвота, около 16 часов у ребенка случился приступ судорог. Бригадой скорой медицинской помощи ребенок был доставлен в ЦРБ. В стационаре у ребенка дважды отмечались приступы генерализованных судорог на фоне нормальной температуры. Был выставлен диагноз «РВИ. Вирусный энцефалит? Судорожный синдром». В стационаре были назначены: цефтриаксон, ацикловир, инфузионная терапия (ИТ). Ребенок на следующий день переведен в УЗ «ГДИКБ».

За время лечения пациенту выполнено ряд лабораторных и инструментальных исследований:

- ОАК (при поступлении в ЦРБ): лейкоциты – $7,2 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $5,56 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 123 г/л, тромбоциты – $210 \times 10^9/\text{л}$, гематокрит – 0,37, палочкоядерные нейтрофилы – 10%, сегментоядерные нейтрофилы – 42%, лимфоциты – 38%, моноциты – 10%, СОЭ – 4 мм/час.

- БАК: общий белок – 55,2 г/л, альбумины – 40,6 г/л, мочевины – 4 ммоль/л, креатинин – 28 ммоль/л, СРБ – 10,1 мг/л, глюкоза – 5 ммоль/л, билирубин – 1 мкмоль/л, щелочная фосфатаза – 1804 ЕД/л, ГГТ – 18 ЕД/л, АСТ – 64 ЕД/л, АЛТ – 49,7 ЕД/л, амилаза – 105 ЕД/л, КФК – 138 ЕД/л, КФК-МВ – 97 ЕД/л, ЛДГ – 410 ЕД/л, Са – 2,46 ммоль/л, К – 4,3 ммоль/л, Na – 140 ммоль/л, Cl – 111 ммоль/л, Fe – 7,5 мкмоль/л.

- Кал на ротавирусы (ИФА) – обнаружен антиген ротавируса, кал и мазок на ПКФ – отрицат.

- При поступлении в УЗ «ГДИКБ» ребенок был пропунктирован. СМЖ – бесцветная, прозрачная, цитоз – $2 \times 10^6/\text{л}$, лимфоциты – 100%, белок – 0,14 г/л, глюкоза – 4 ммоль/л, Cl – 117 ммоль/л.

- При микроскопии ликвора – флора не обнаружена, исследование ликвора на ВЭБ, ЦМВ, ВПГ 1,2 – отрицательное, на ротавирус (ПЦР) – обнаружена РНК вируса.

К сожалению, нашему пациенту не была выполнена МРТ головного мозга, что, возможно, позволило бы выявить дополнительные признаки поражения нервной системы.

- ЭКГ – ритм синусовый нерегулярный с ЧСС 114–120 в мин., вертикальное положение ЭОС, суправентрикулярная (из АВ-соединения) экстрасистолия.

- ЭЭГ – диффузные изменения ЭЭГ полиритмичного типа, в средне-височном отведении справа периодически регистрируются острые и полифазные волны, пароксизмальная активность не зарегистрирована.

- УЗИ сердца – ритм сердца нерегулярный. ВПС: вторичный, множественный ДМПП, с лево-правым нерестриктив-

ным сбросом крови, без признаков легочной гипертензии. Аневризматическое выпячивание МПП в сторону правого предсердия. МАС: ДХЛЖ.

• Проведение суточного холтеровского мониторирования позволило выявить наличие нарушение ритма сердца в виде суправентрикулярных экстрасистол и атриовентрикулярных блокад 1–2 ст.

Ребенок неоднократно был консультирован неврологом, кардиологом. Был выставлен клинический диагноз: «Ротавирусная инфекция, тяжелое течение. Состояние после повторных судорог. Миокардиодистрофия инфекционно-токсического генеза с нарушением ритма сердца (ЭС) и проводимости (АВ-блокада 1–2 ст.)».

Проведенное лечение: ИТ, жаропонижающие лекарственные средства, смекта, аспаркам.

Пациент Ш., 14 лет поступил в УЗ «ГДИКБ» на 2-ые сутки от начала заболевания. Заболевание начиналось с повышения температуры до 40 °С, головной боли, слабости. На следующий день сохранялась фебрильная лихорадка (39,8 °С), головная боль, была однократная рвота, не связанная с приемом пищи и приносящая незначительное облегчение. При поступлении состояние ребенка тяжелое за счет интоксикации. Пациент вялый, в сознании. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледно-розовые. По внутренним органам – без особенностей. Стул – жидковатый, без патологических примесей, 1 раз. Менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц, Кернига) – положительные. Очаговой симптоматики не выявлено.

За время лечения пациенту выполнено ряд лабораторных и инструментальных исследований:

• ОАК (при поступлении): лейкоциты – $9,01 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $4,87 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 147 г/л, тромбоциты – $192 \times 10^9/\text{л}$, гематокрит – 0,45, палочкоядерные нейтрофилы – 22%, сегментоядерные нейтрофилы – 58%, лимфоциты – 12%, моноциты – 8%, СОЭ – 6 мм/час.

• БАК: общий белок – 64,9 г/л, альбумины – 44,9 г/л, мочевины – 4,3 ммоль/л, креатинин – 70 ммоль/л, СРБ – 22,8 мг/л, щелочная фосфатаза – 1006 ЕД/л, ГГТП – 24 ЕД/л, АСТ – 18 ЕД/л, АЛТ – 13 ЕД/л, КФК – 30 ЕД/л, КФК-МВ – 127 ЕД/л, АДГ – 563 ЕД/л.

• Кал на ротавирусы (ИФА) – обнаружен антиген ротавируса, кал и мазок на ПКФ – отрицательный.

• Исследование СМЖ (при поступлении) – бесцветная, прозрачная, цитоз – $1 \times 10^6/\text{л}$, лимфоциты – 67%, нейтрофилы – 33%, белок – 0,09 г/л, глюкоза – 4,3 ммоль/л, Cl – 116 ммоль/л.

• При микроскопии ликвора – флора не обнаружена, исследование ликвора на энтеровирусы, ВЭБ, ЦМВ, ВПГ 1,2, менингококк – отрицательное, на ротавирус (ПЦР) – обнаружена РНК вируса. Посев ликвора на стерильность – стерильно.

• Микроскопия толстой капли крови – микрофлора не обнаружена.

• МРТ головного мозга – патологии со стороны структур головного мозга не выявлено.

• ЭКГ – ритм синусовый регулярный с ЧСС 66–70 в мин., вертикальное положение ЭОС.

На основании клинических данных и результатов лабораторно-инструментального обследования выставлен клинический диагноз: «Ротавирусная инфекция в форме энтерита с внекишечными проявлениями, тяжелое течение».

Приведенные клинические случаи в полной мере отражают тяжесть течения инфекции. Причем тяжесть обусловлена развитием у пациентов внекишечных проявлений РВИ. В своей практике врач любой специальности сталкивается с пациентами с РВИ и в большинстве случаев заболевание протекает как локализованная инфекция (с кишечными проявлениями), но возможность генерализации процесса существует и об этом необходимо знать и помнить практикующему врачу.

Впервые случаи ротавирусного гастроэнтерита с развитием «доброкачественных» судорог были описаны в Японии

в 1982 году. В последующем в ходе многих исследований были продемонстрированы случаи поражения нервной системы с развитием афбрильных судорог на фоне РВИ (даже без тяжелого электролитного дисбаланса или гипогликемии) [2, 6, 13].

В одном ретроспективном исследовании с участием 1937 пациентов в возрасте до 18 лет, которые были госпитализированы в стационар в течение 10 лет с диагнозом «ротавирусный гастроэнтерит» проводился анализ развития афебрильных судорог при условии отсутствия предшествующих эпизодов судорог, а также выраженных электролитных нарушений. В ходе исследования получены результаты, что частота развития афбрильных судорог в исследуемой когорте составила 2,1% (40 пациентов), возраст пациентов варьировал от 6 месяцев до 6 лет (средний – 1,9 года), в 67,5% случаев дети имели 2 и более эпизодов судорог в течение 24 часов и в 52,5% – судороги регистрировались на третий день болезни. Кроме того у пяти из 35 пациентов были выявлены аномальные результаты ЭЭГ, которая вернулась к норме у четырех пациентов в течение периода наблюдения. Большинство пациентов не нуждались в длительном противосудорожном лечении, у всех пациентов наблюдалось нормальное психомоторное развитие в последующем без рецидивов приступов судорог [13].

Мы надеемся, что приведенный клинический случай и некоторые результаты проведенных в мире исследований о внекишечных проявлениях РВИ позволят практикующим врачам по-другому взглянуть на «привычную» кишечную вирусную инфекцию и помогут своевременно диагностировать и дифференцировать возможные поражения нервной системы при РВИ.

Литература

1. Горелов, А. В. Ротавирусная инфекция у детей / А. В. Горелов, Д. В. Усенко // Вопросы современной педиатрии. – № 6, том 8. – С. 78–84.
2. Брико, Н. И. Ротавирусная инфекция: современный взгляд на проблему / Н. И. Брико, А. В. Горелов // Медицинский вестник. – № 14–15. – 2014. – С. 10–11.
3. Acute cerebellitis associated with rotavirus infection / Kato Z. [et. al] // World pediatric journal. – № 9 (1). – 2013. – P. 87–89.
4. A transient lesion in the corpus callosum during rotavirus infection / Kato Z. [et. al] // Pediatric neurological journal. – № 41. – 2009. – P.467–469.
5. Clinical and radiological features of rotavirus cerebellitis / Takanashi T. [et. al] // American journal of neuroradiology. – № 31 (9). – 2010. – P. 1591–95.
6. Nagatomi, T. Rotavirus antigenemia in children with encephalopathy accompanied by rotavirus gastroenteritis / T. Nagatomi, O. Nagatomi // Arch viral journal. – № 150. – 2005. – P. 1927–31.
7. Ramig, R. Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection / R. Ramig // Virol. journal. – № 78. – 2004. – P. 10213–20.
8. Ramig, R. F. Systemic rotavirus infection / R. Ramig // Expert rev. anti. infect. journal. – 2007. – № 4 (5). – P. 591–612.
9. Rotavirus and central nervous system symptoms: cause or contaminant? Case reports and review / Lynch M. [et. al] // Clinical infectious diseases journal. – № 33 (7). – 2001. – P. 932–938.
10. Rotavirus-associated encephalopathy with a reversible splenial lesion / Fukuda S. [et. al] // Pediatr. neurol. journal. – № 40. – 2009. – P. 133–133.
11. Rotavirus cerebellitis? / Lise E. [et. al] // Clinical infectious diseases journal. – № 8. – 2002. – P. 130–135.
12. Rotavirus encephalitis and cerebellitis with reversible magnetic resonance signal changes / Mori T. [et. al] // Pediatric int. journal. – № 53 (2). – 2011. – P. 252–255.
13. Rotavirus Gastroenteritis Associated with Afebrile Convulsion in Children: Clinical Analysis of 40 Cases / Jeng-Juh Hung [et. al] // Chang Gung Med J Vol. – № 9 (26). – 2003. – P. 654–58.
14. Rotavirus meningoencephalitis in a previously healthy child and a review of the literature / Dickey M. [et. al] // Clinical infectious diseases journal. – № 28. – 2009. – P. 318–321.
15. Systemic manifestation of rotavirus infection in children: A Report of Three Cases / Akcaboy M. [et. al] // Iranian red crescent medical journal. – № 18 (8). – 2016. – P. 233–235.

Поступила 4.08.2017 г.