

ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ В ТЕРАПИИ АЦЕТОНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

В.В. Корнева, В.Г. Козачук, Л.В. Курило, Е.А. Боярская, М.А. Капичина, М.Р. Лищинская, Н.П. Гляделова

Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев
Киевская городская детская клиническая больница №1

Цель исследования: обосновать целесообразность применения БиоГая ОРС в терапии ацетонемического синдрома у детей (АСД).

Пациенты и методы. Обследовано 72 ребенка с АСД, которые лечились как в стационарных отделениях КГДКБ №1 (65,3%), так и амбулаторно на базе консультативной поликлиники (34,7%). В первую группу вошло 42 пациента, которым оральная регидратационная терапия проводилась препаратом БиоГая ОРС. В этой группе первичный АСД (CVS) был диагностирован у 14 (33,3%) больных, вторичный АСД — у 28 (66,7%). Вторая группа составила 30 детей, которые в процессе лечения получали другие ОРС: 10 (33,3%) пациентов с первичным АСД (CVS) и 20 (66,7%) — с вторичным АСД.

Результаты. Показано, что для рационального выбора терапевтической тактики очень важно определить характер ацетонемического синдрома (первичный или вторичный). С этой целью большое значение имеет правильный сбор семейного анамнеза и детализация клинических особенностей межприступного периода. Терапевтическая тактика при АСД, особенно в первые сутки заболевания, должна быть индивидуализированной. В лечении этого состояния (как CVS, так и вторичного АСД) высокая эффективность достигается при раннем назначении регидратационной терапии с использованием препарата БиоГая ОРС, обладающего сбалансированным глюкозо-солевым компонентом, содержащим оптимальный пробиотик *Lactobacillus reuteri* и биометалл цинк.

Выводы. Высокая эффективность препарата БиоГая ОРС у детей с вторичным АСД, особенно на фоне ОРВИ с гипертермическим синдромом, дебюте вирусной диареи, у больных хроническим гастродуоденитом, позволяет дифференцированно подходить к стартовой терапии этого состояния, своевременно решить проблему лечения АСД и улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: дети, ацетонемический синдром, регидратационная терапия, пробиотики, БиоГая ОРС.

Введение

Ацетонемический синдром детей (АСД) — одно из самых распространенных заболеваний. Это болезнь преимущественно детского возраста и проявляется стереотипными повторными эпизодами рвоты, которые чередуются с периодами полного благополучия.

Большинство отечественных педиатров выделяют две разновидности АСД — первичный и вторичный [5,14,16]. Литературные данные о распространенности первичного и вторичного АСД разноречивы. Так, А.П. Волосовец, С.П. Кривоустов (2009) [5], А.С. Сенаторова, Е.В. Осипенко (2007) [16] считают, что вторичный АСД встречается у детей в 2 раза чаще, чем первичный. Однако многие зарубежные исследователи, в частности Booth I., Cunha Ferreira R., Desjeux J. F. et al (1992) [19], в своих исследованиях показали, что первичный АСД в педиатрии встречается в 2,4 раза чаще, чем вторичный ситуационный ацетонемический синдром.

В МКБ-Х ацетонемический синдром не выделяется как отдельная нозологическая форма, однако раздел XVIII под шифром R11 содержит «Синдром циклической рвоты (CVS)». Согласно Римским критериям III (2006 г.), протоколу «Синдром циклической рвоты» (приказ МЗ Украины № от 2012 г. «Протоколы диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения у детей»), это состояние четко определено в специальную педиатрическую рубрику [17].

Первичный АСД — синдром циклической рвоты (CVS) — встречается у детей с нейро-артритической аномалией конституции (мочекислым диатезом) и характеризуется нарушением пуринового обмена с избыточной продукцией мочевой кислоты и ее предшественников, неустойчивостью углеводного и липидного обмена (с склонностью к кетозу), лабильностью медиаторных функций нервной системы, определяющих особенности ее реакций.

Возникает CVS преимущественно у детей в возрасте от 2 до 10 лет и проявляется гиперурикемией и периодическими метаболическими (ацетонемическими) кризами с развитием гиперкетонемии, ацетонурии, ацидоза. При этом в происхождении АСД ведущая роль отводится особенностям обмена веществ, низкой ацетилирующей способности ацетил-коэнзима А (ацетил-КоА), тенденции к гиперурикемии, повышенной возбудимости и быстрой истощаемости нервной системы, нарушениям эндокринной регуляции. Некоторые исследователи высказывают мысль, что CVS есть проявлением митохондриальной болезни. В последние годы все чаще такие состояния продолжают встречаться и в подростковом возрасте [1,15,16].

В настоящее время предложены следующие критерии диагностики CVS:

1. Обязательные симптомы: минимум 3 типичных рецидивирующих тяжелых приступа рвоты и/или тошноты и рвоты; более чем четырехкратная рвота в фазе разгара заболевания; эпизоды длительностью от нескольких часов (в среднем 24–48 часов), минимум 2 часа, но иногда до 10 дней и более; частота приступов — менее 2 эпизодов в неделю, в среднем — каждые 2–4 недели; периоды совершенно нормального самочувствия различной длительности; отсутствие очевидной причины рвоты при обследовании.

2. Дополнительные критерии: стереотипность — для конкретного пациента каждый эпизод подобен по времени начала, интенсивности, продолжительности, частоте, ассоциированным признакам и симптомам; возможность самоликвидации — приступы могут завершаться спонтанно и без лечения; анамнез — случаи мигрени или CVS в семье; анамнестические данные о необходимости у определенной части пациентов внутривенного введения жидкости в течение приступа. Дополнительные симптомы (не у всех больных) — рвота с примесью желчи, тошнота, боль в животе, головная боль, неприятные ощущения во

время движения, повышенная чувствительность к свету и шуму [5,9].

Вторичный АСД наиболее часто возникает при: инфекционном токсикозе; сочетанной патологии желудочно-кишечного тракта, сопровождающейся симптомами интоксикации, холестаза; токсическом поражении печени; нарушении микрофлоры кишечника. Также причиной вторичного АСД может быть: голодание, декомпенсированный сахарный диабет, гиперинсулинизм, инсулиновая гипогликемия, гликогеновая болезнь, тиреотоксикоз, черепно-мозговая травма, опухоль мозга в области турецкого седла, болезнь Иценко—Кушинга, лейкемия, гемолитическая анемия и другие состояния. Клиническая картина ацетонемического синдрома в таких случаях определяется основным заболеванием, на которое наслаивается кетонемия [1,16].

Метаболической основой развития кетоацидоза является усиленный липолиз, приводящий к поступлению в печень большого количества жирных кислот. Ограниченные возможности утилизации продуктов липолиза приводят к избыточному образованию кетоновых тел — ацетона, ацетоуксусной и β -оксимасляной кислот, которые раздражают слизистую оболочку пищевого канала, что обуславливает боль в животе и рвоту.

Кетоновые тела также вызывают развитие метаболического ацидоза, что приводит к: нарушению гемодинамики (периферический вазоспазм) и вытекающая из этого относительная гиповолемия, которая в дальнейшем усиливается рвотой; наркоподобному влиянию на центральную нервную систему. Кетоновые тела провоцируют компенсаторную гипервентиляцию (гиперкапнию), появляется запах ацетона при дыхании, обнаруживаются кетоновые тела в моче. В результате формируется типичная картина ацетонемического синдрома [14].

Его развитие и течение усугубляют: нервно-артритический диатез; заболевания печени (нарушение липолиза); патология канальцевой системы почек (нарушение КОС); болезни поджелудочной железы (функциональный дефицит инсулина, нарушения экзокринной функции); изменения в легких (участие в компенсаторной одышке). Возникающая при этих состояниях рвота, перспиративные потери жидкости за счет одышки влекут выраженные нарушения электролитного баланса у детей [2].

Клиническая картина ацетонемического криза характеризуется многократной или неукротимой рвотой (попытка напоить или покормить ребенка провоцирует рвоту). Рвота, как ведущий симптом АСД, связана с нарушениями гомеостаза, метаболических процессов у пациентов. При этих состояниях в первую очередь реагируют хеморецепторы, которые располагаются в зоне, находящейся рядом с рвотным центром. Причем у детей с клиникой первичного АСД (CVS) возбудимость рвотного центра, как в приступном, так и у большинства детей в межприступном периоде, повышена. При АСД помимо

метаболических нарушений происходит потеря нутриентов, зачастую развивается острая потеря массы тела, в ряде случаев возникает синдром Маллори—Вейсса, эзофагит, возможна аспирация рвотными массами. Для клиники АСД также типично: наличие в моче, рвотных массах, выдыхаемом воздухе ацетона; дегидратация; интоксикация; бледность кожи с характерным румянцем; гиподинамия, мышечная гипотония; беспокойство и возбуждение в начале криза сменяются вялостью, слабостью, сонливостью; спастический абдоминальный синдром; повышение температуры тела. В тяжелых случаях при отсутствии адекватной терапии может развиваться ацетонемическая кома; гемодинамические нарушения (гиповолемия, ослабление сердечных тонов, тахикардия, аритмия); в редких случаях — судороги. При проведении дифференциальной диагностики синдрома ацетонемической рвоты следует, прежде всего, исключить острую хирургическую патологию и кишечные инфекции. Следует помнить о возможной ЦНС-провоцированной рвоте, интоксикационном синдроме [5,9,10,14].

Терапевтическая тактика при этом состоянии, особенно в первые часы (сутки) заболевания, должна быть индивидуализированной, в первую очередь зависеть от:

- вида ацетонемического синдрома (CVS или вторичный АСД);
- возраста, массы тела и степени обезвоживания организма;
- анамнестических данных о тактике предыдущего лечения;
- особенностей семейного анамнеза.

Дети нуждаются в щадящем, внимательном отношении к ним, адекватном выборе стартовой терапии. Рационально начинать лечение, особенно на амбулаторно-поликлиническом этапе, с оральной регидратации. В случае неэффективности такого подхода решается вопрос о немедленной госпитализации и проведении парентеральной регидратации [7,17].

В первые 6 часов лечения объем оральной регидратации составляет от 20–30 мл/кг массы тела до 40–60 мл/кг массы тела. В это количество жидкости может входить и внутривенная регидратационная терапия, так как у ряда пациентов при неукротимой рвоте, особенно при CVS, приходится комбинировать оральную регидратацию с инфузионным введением жидкости.

Суточный объем жидкости в первые один-три дня лечения составляет от 60 мл/кг до 100 мл/кг массы тела ребенка, при необходимости — еще в большем количестве.

Следует учитывать, что квота объема оральных растворов солей (ОРС) оптимально должна составлять от 70% до 100% от планируемого количества оральной регидратационной жидкости. Индивидуально возможно сочетать ОРС с употреблением других жидкостей (отваров сухофруктов, кипяченой воды, дегазированной щелочной минеральной воды). Растворы комнатной температуры

Таблица 1

Состав БиоГая ОРС

Состав	1 САШЕ (на 250 мл кипяченой воды)
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1×10^8 КФО
Глюкоза	3,75 г
Натрий	0,35 г (15 ммоль)
Хлорид	0,4 г (11 ммоль)
Калий	0,2 г (5 ммоль)
Цитрат	0,5 г (3 ммоль)
Цинк	1,5 мг (0,02 ммоль)
Осмолярность	220 мОсм/л воды

необходимо принимать в небольшом количестве (чайная — столовая ложка в зависимости от возраста) каждые 5–15 минут, затем можно постепенно повышать разовую дозу. Необходимо избегать применения растворов, содержащих сахар, поскольку высокая концентрация сахара может усилить диарею [2,14].

Исходя из приведенного выше, перед педиатрами, семейными врачами и другими специалистами постоянно возникают вопросы о тактике оптимизации регидратационной терапии при ацетонемическом синдроме у детей.

В частности, для решения этой проблемы нами было использовано современное инновационное средство — БиоГая ОРС, в состав которого, согласно инструкции, входит глюкозо-солевой комплекс, пробиотик *Lactobacillus reuteri* Protectis и цинк (табл. 1) [12].

БиоГая ОРС принимают при состояниях, сопровождающихся дегидратацией. Препарат быстро абсорбируется организмом и способствует восстановлению физиологического равновесия микрофлоры кишечника, улучшает пищеварение, обеспечивает восполнение потери жидкости и электролитов. Согласно инструкции, суточный расчет объема раствора БиоГая ОРС производится в дозировке 50–100 мл/кг массы тела. Максимальная доза раствора БиоГая ОРС не должна превышать 2400 мл в сутки. БиоГая ОРС имеет нейтральный вкус, что облегчает применение раствора у маленьких детей. Для придания раствору вкуса можно добавить 0,5 чайной ложки фруктового сока на порцию БиоГая ОРС — 250 мл. Следует отметить, что наличие цинка в составе этого препарата позволяет нейтрализовать соленый вкус раствора [30].

Согласно рекомендациям Европейского Общества детской гастроэнтерологии и питания (ESPGAN) относительно состава пероральных регидратирующих растворов, в педиатрии рекомендованы растворы с содержанием: натрия 60 ммоль/л, калия 20 ммоль/л, глюкозы 74–111 ммоль/л (13,5 г), осмолярность 200–250 мосм/л. То есть глюкозо-солевой компонент БиоГая ОРС полностью соответствует международному стандарту [20,27].

Следует отметить, что в состав БиоГая ОРС входит пробиотик, который содержит живые лактобактерии *Lactobacillus reuteri* Protectis. *L. reuteri* ATCC 55730 относится к типичным представителями нормальной кишечной флоры. Данный штамм был обнаружен у здоровых лиц в ротовой полости, желудке, тонком и толстом кишечнике, влагалище, грудном молоке. *L. reuteri* отличаются высокой устойчивостью к воздействию желудочного сока и солей желчных кислот, благодаря чему эффективно защищают пищеварительный тракт от чужеродных бактерий, в том числе хеликобактер пилори [4,26].

Синтезируемые *L. reuteri* молочная и уксусная кислоты, перекись водорода и специфические антимикробные субстанции угнетают рост патогенных микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте. *L. reuteri* продуцируют реитерициклин (производное тетрамовой кислоты) и реутерин, способные подавлять рост микроорганизмов, нечувствительных ко многим современным антибиотикам. БиоГая положительно влияет на местные и системные иммунные реакции. *L. reuteri* взаимодействуют с иммунокомпетентными клетками и стимулируют продукцию цитокинов, что особо актуально для детей, подверженных к циклическим метаболически-интоксикационным влияниям (например, ацетонемическому синдрому) [21,28].

Следует помнить, что пробиотик *Lactobacillus reuteri* эффективен при вирусной диарее, которая может в дебюте заболевания спровоцировать вторичный АСД. Так, есть исследования, которые доказывают, что при острой рота-

вирусной инфекции пробиотик *Lactobacillus reuteri* на фоне оральной регидратации способствует общему восстановлению организма пациента (Shornikova et al. 1997; Eom et al. 2005). В то же время антибактериальная терапия приводила только к уменьшению некоторых симптомов, таких как диарея (Cimperman et al. 2009; Aiello et al. 2009) [26,28].

Работами ряда авторов доказан клинический эффект применения *Lactobacillus reuteri* у детей, которые получали антибиотикотерапию по поводу *H. pylori* инфекции (Lionetti и др. 2006) [26]. Как показала в своих работах В.И. Боброва [4], пробиотическая коррекция препаратом БиоГая улучшает клинико-морфологическую картину у больных гастродуоденитом, причем ремиссия достигается в те же сроки, что и при терапии антисекреторными препаратами. При проведении морфологического исследования у детей с гастродуоденитом, получавших препарат БиоГая, не отмечено гипергастринемии и атрофии париетальных клеток слизистой оболочки желудка. Эффективность применения БиоГая у детей с хроническими гастродуоденитами обусловлена свойствами *L. reuteri*: синтезом антимикробных белков (реитерин, реитероциклин); восстановлением микробно-тканевого комплекса; снижением выработки регуляторов воспаления; синтезом короткоцепочечных жирных кислот; иммуномодулирующим действием. Благоприятное влияние препарата БиоГая способствовало у этих пациентов повышению pH желудка без развития гипоацидности; уменьшению степени воспалительных и атрофических изменений СОЖ и СО ДПК. Это позволило автору рекомендовать препарат БиоГая пациентам с диагностированным хроническим гастродуоденитом, у которых была отмечена повышенная кислотобразующая и декомпенсированная кислотонейтрализующая функция желудка [4].

Пилотное исследование эффективности БиоГая у беременных и рожениц показало, что данный препарат способствует заселению кишечника младенцев здоровой микрофлорой, а также снижает риск развития кишечных инфекций, НЭК, кишечных колик [18].

Отдельно следует остановиться еще на одном из компонентов БиоГая ОРС — цинке. Риск развития цинкдефицитных состояний подвержены 48% населения земного шара, что обуславливает такое пристальное внимание к этому микроэлементу [11].

Цинк — эссенциальный микроэлемент (биометалл), входящий в состав более 300 металлоферментов, в частности малатдегидрогеназы (ключевого фермента цикла Кребса, катализирующего лактатдегидрогеназу). Благодаря этим ценным реакциям, предупреждается развитие лактоацидоза, что немаловажно в терапии ацетонемического синдрома. Цинк обеспечивает нормальную деятельность поджелудочной железы, без него невозможен синтез инсулина. В то же время известно, что у детей, страдающих CVS, семейный риск развития сахарного диабета очень высок [6,12].

Как известно, наибольшее влияние цинк имеет на иммунную систему. Взаимодействие между поступлением микроэлемента в организм и его уровнем противoinфекционной защиты описаны следующим образом: дефицит цинка приводит к снижению активности неспецифического и специфического иммунитета; степень нарушений в иммунной системе может быть достаточной для увеличения риска заболеваемости и смертности при инфекционных заболеваниях; коррекция дефицита способствует восстановлению уровня иммунокомпетентности [13,29].

Что касается проницаемости слизистой желудочно-кишечного тракта, цинк способен регулировать процессы

образования цАМФ и цГМФ, активирующих протеинкиназу С. При дефиците цинка процесс фосфорилирования протеинкиназы влечет дефосфорилирование легких цепей миозина, что ведет к сокращению в размерах энтероцита и повышению парацеллюлярной проницаемости.

Кроме того, цинк ингибирует цАМФ-индуцированную хлоридзависимую экскрецию жидкости путем угнетения калиевых каналов, поэтому при его недостатке повышается секреция хлоридов и воды в просвет кишечника. В период обострений воспалительного процесса в слизистой оболочке кишечника повышается потребность в цинке (происходит мобилизация микроэлемента из крови), чем обеспечивается репарация и интенсивное обновление кишечного эпителия [25,29].

Высокий антидиарейный эффект цинка известен уже много лет. Так, по результатам метаанализа данных 22 соответствующих исследований, которые изучали положительный эффект приема цинка у 15 231 ребенка с острой диареей, рядом исследователей (Marek Lukacik и коллеги, Medical College of Georgia, Augusta) было отмечен явный эффект у 18,8% детей этой когорты.

Также A.S. Prasad в своих исследованиях указывает на повышение уровня ферментов щеточной каемки энтероцитов при применении цинка в условиях диареи. Доказанная противомикробная активность цинка связана также с коагуляцией белков микроорганизмов. Данный микроэлемент может повышать уровни специфических антител (такой эффект был показан у пациентов с шигеллезом) [23,29].

Интересны результаты изучения влияния цинка на характер течения ряда гастроэнтерологических заболеваний. Так, в цинкдефицитных регионах России частота хронических гастродуоденитов, как у взрослых так и у подростков, в 2–4 раза выше, чем в местностях с неизменным содержанием этого биометалла. Цинк является мощным антиоксидантом, предотвращает процессы перекисного окисления липидов и защищает, таким образом, клеточные мембраны от активных форм кислорода [11].

Цинк способен блокировать синтез оксида азота, индуцируемого ИЛ-1, а также подавлять активность ядерного фактора транскрипции NF-kB. В результате снижается продуцирование ИЛ-8, фактора некроза опухоли α и других медиаторов воспалительного процесса. Кроме влияния на иммунную систему, цинк обладает прямым противовирусным действием. Соли цинка ингибируют репликацию риновирусов, вируса полиомиелита, энтеровируса, вируса простого герпеса [23].

Согласно рекомендациям ВОЗ и ЮНИСЕФ (2004), препараты цинка должны быть включены в протоколы лечения диарейных заболеваний. По данным исследований, применение цинка снижает смертность от диареи на 23% у детей до 5 лет [23]. Следует учитывать, что применение цинка имеет и профилактический эффект — снижает вероятность развития диареи в ближайшие 2–3 месяца. В этих же работах продемонстрировано, что добавление цинка в растворы для пероральной регидратации создает благоприятный клинический эффект в терапии диарейных заболеваний [25,29].

Приведенные данные многочисленных исследований по изучению эффективности пробиотика, содержащего живые лактобактерии *Lactobacillus reuteri* *Protectis*, эссенциального микроэлемента цинка в терапии гастроинтестинальных заболеваний, соответствие международному стандарту глюкозо-солевого компонента, позволили обосновать целесообразность применения БиоГая ОРС в терапии ацетонемического синдрома у детей.

Материал и методы исследования

Работа проведена на базе Киевской городской детской клинической больницы №1 (главный врач Ю.А. Кожара), которая является клинической базой кафедры педиатрии №2 НМАПО им. П.Л. Шупика (заведующий кафедрой — профессор В.В. Бережной). Исследование проводилось в 2011–2012 гг.

Нами было обследовано 72 пациента с ацетонемическим синдромом, которые лечились как в стационарных отделениях КГДКБ №1 (квота из общего количества обследованных — 65,3%), так и в амбулаторных условиях (на базе консультативной поликлиники) — 34,7% (соответственно). В процессе лечения все пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу вошло 42 пациента, которым оральная регидратационная терапия проводилась БиоГая ОРС. В этой группе больных первичный АСД (CVS) был диагностирован у 14 (33,3%) пациентов, вторичный АСД — у 28 (66,7%) обследуемых.

Вторая группа составила 30 детей, которые в процессе лечения получали другие ОРС: 10 (33,3%) пациентов с первичным АСД (CVS) и 20 (66,7%) — с вторичным АСД. Общая пропорция первичного АСД (CVS) и вторичного АСД составила у всех обследуемых 1:2 (24 и 48 пациентов, соответственно). Возрастной состав обследуемых детей представлен в таблице 2.

В группу первичного АСД (CVS) вошли 24 пациента с клиническими проявлениями мочесолевого диатеза, с соответствующим анамнезом болезни и жизни. При проведении обследования особое внимание уделялось выяснению семейного анамнеза. У пациентов с первичным АСД при исследовании транспорта солей в 91,6% случаях были изменения, подтверждающие поставленный диагноз.

Результаты исследования и их обсуждение

Для своевременной диагностики первичного АСД очень важно обратить внимание на ведущие проявления внеприступного периода и анамнестические данные у ребенка. Нами анализировалось наличие у пациентов в анамнезе приступов рвоты, у некоторых пациентов периодически неукротимой с удовлетворительными или относительно удовлетворительными межприступными периодами; приступообразные (мигреноподобные) головные боли; приступообразные боли в животе; раздражительность, нарушение сна; снижение аппетита, плохая прибавка массы тела; «летучие» ночные боли в суставах и мышцах конечностей; склонность к атопическому дерматиту и/или аллергическому насморку энурезу и/или логоневрозу (в том числе в анамнезе). Результаты изучения у

Таблица 2

Возрастной состав обследованных больных

Группа обследованных детей	Возраст детей (в годах)		
	1-3	4-9	10-14
1 группа (n=42)	9	22	11
2 группа (n=30)	6	17	7
Всего — 72 детей	15	39	18

обследуемых детей проявлений внеприступного периода и особенностей анамнеза представлены на рис. 1. Как видно на рисунке, наличие указанных выше жалоб и клинических проявлений во внеприступном периоде, а также особенностей анамнеза было отмечено у преимущественного количества пациентов с первичным АСД, причем более чем в половине случаев — в 100% сочетании. По данным наших предыдущих исследований [7] были получены аналогичные показатели.

Анализ вышеуказанных анамнестических данных у 48 детей с вторичным ацетонемическим синдромом не показал четкой закономерности по указанным критериям. Однако в анамнезе этих пациентов была функциональная диспепсия и/или ДЖВП (45,8%), рецидивирующие гельминтозы (72,9%), пищевые аллергические реакции (14,9%). У 12 (25%) детей с вторичным АСД ранее был диагностирован хронический гастродуоденит, у 18 (37,5%) детей в анамнезе были проявления вегетативной дисфункции.

При сборе семейного анамнеза особое внимание обращалось на наличие в семье: мигрени, мочекаменной или желчнокаменной болезни, подагры, сахарного диабета, ацетонемического синдрома в детстве у членов семьи, ожирения и/или артериальной гипертензии. Частичное (более 50% встречаемости) или даже полное сочетание этих факторов риска в семейном анамнезе при синдроме

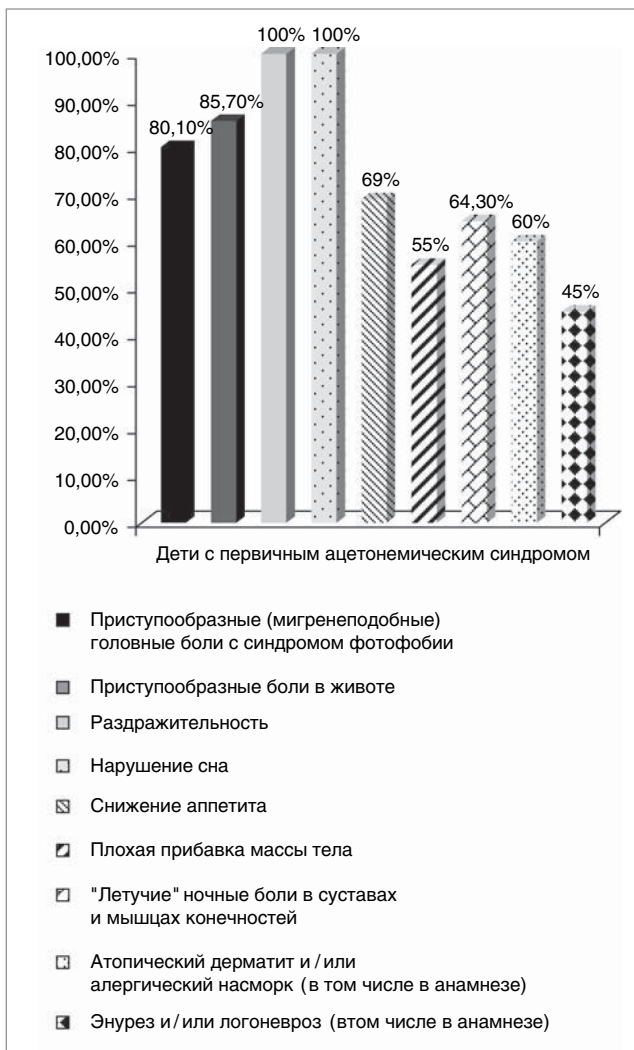


Рис. 1. Клинические симптомы внеприступного периода у пациентов при первичном ацетонемическом синдроме (CVS) (% встречаемости)



Рис. 2. Особенности семейного анамнеза детей с первичным ацетонемическим синдромом CVS (% встречаемости у членов семьи)

циклической рвоты (CVS) по нашим исследованиям, проведенным в 2010 г., составляло фактически 100% [7]. Аналогичные результаты были получены и при проведении анализа семейного анамнеза у детей с первичным ацетонемическим синдромом (CVS) в данном исследовании (рис. 2).

При вторичном АСД четкая закономерность — более 50% вышеуказанных критериев отягощенного семейного анамнеза — прослеживалась только у 12 (25%) детей из всей когорты (48 обследуемых).

У всех обследованных детей клиника ацетонемического синдрома начиналась с: рвоты (разной степени интенсивности); появления запаха ацетона; кетонурии; вялости, сонливости; бледности кожи с характерным румянцем; головной боли; резкого снижения аппетита (до отказа от еды);

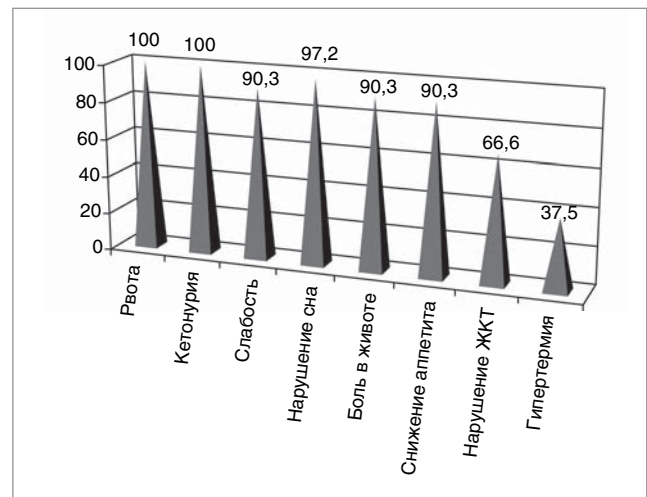


Рис. 3. Жалобы при АСД на момент начала заболевания (% встречаемости)

Таблица 3

Биохимические показатели у обследованных детей в начале возникновения ацетонемического синдрома

Показатель (M±m)	1 группа	2 группа
АЛТ (ммоль/л\ч)	0,49±0,022	0,50±0,021
АСТ (ммоль/л\ч)	0,42±0,018	0,44±0,019
Билирубин общий (мкмоль/л)	13,9±0,47	12,1±0,41
Альфа Амилаза	54,± 0,61	52,4±0,49
Глюкоза (ммоль/л)	3,9±0,069	3,8±0,072
Натрий (ммоль/л)	129±0,52	127±0,44
Калий (ммоль/л)	3,87±0,085	3,62±0,091
Кальций ионизированный(ммоль/л)	0,96±0,020	0,95±0,020
Гематокрит (об.%)	43,7±0,22	44,1±0,20

нарушения сна; боли в животе, (периодически схваткообразных); нарушения функции желудочно-кишечного тракта в виде запоров, поносов (особенно при вторичном АСД); повышения температуры, у части детей до фебрильных цифр (преимущественно при вторичном АСД); вегетативных синдромов (гипергидроз, «комок» в горле, «нехватка воздуха» и др.). Вторичный АСД в таких случаях во многом определялся основным заболеванием, на которое наслаивалась кетонемия.

Жалобы у всех обследованных детей на момент поступления представлены на рисунке 3.

Следует отметить, что параклинические показатели при поступлении в стационар или в начале амбулаторного лечения в 1 и 2 группах были близки и статистически достоверно не отличались.

Исследование биохимических показателей у детей всех групп в начале ацетонемического синдрома представлены в таблице 3. Как видно из таблицы, в начале заболевания у детей всех групп отмечено снижения уровня натрия, калия, кальция плазмы крови, отмечено повышение уровня гематокрита. Это свидетельствует об электролитных потерях, об изменениях ОЦК. Такие состояния являются основанием для проведения регидратационной и симптоматической терапии.

Питание детей в первые сутки терапии АСД было индивидуальным, щадящим, дробным, соответственно протокольным рекомендациям. У части детей (16,6%) в первый день лечения питание из-за тяжелой рвоты было невозможным.

Регидратационная терапия детям 1 группы была проведена раствором БиоГая ОРС, во 2 группе — другими регидратационными средствами.

Длительность регидратационной терапии в 1 группе составляла до 3-х дней у 28 (66,6%) детей. К 5 дню все дети этой группы не нуждались в регидратационной терапии.

Во 2 группе регидратационная терапия проводилась на протяжении 3-х дней у 13 (43,3%) детей, а к 5 дню лечения эффект был достигнут у 25 (83,3%) обследуемых.

Инфузионная терапия у пациентов 1 группы проводилась в первые 3 дня лечения у 15 (35,7%) пациентов, причем преимущественно у детей с CVS. К 5 дню терапии нужды в инфузионной терапии в этой группе пациентов не было.

Во 2 группе показатель инфузионных вмешательств в первые 3 дня лечения составил 46,6% (14 случаев), причем это лечение проводилось как при первичном, так и при вторичном АСД. К 5 дню лечения инфузионная терапия проводилась еще у 10% детей.

Большинству детей (86,1% обследуемых) в первые три дня лечения 1–2 раза в сутки делалась очистительная клизма с 1% раствором пищевой соды. При необходимости симптоматически вводились противорвотные, спазмолитические препараты, сорбенты, жаропонижающие. По мере улучшения состояния диетотерапия расширялась и соответствовала протокольным рекомендациям.

Все пациенты 1 группы хорошо переносили комбинированную терапию с использованием регидратационного средства БиоГая ОРС.

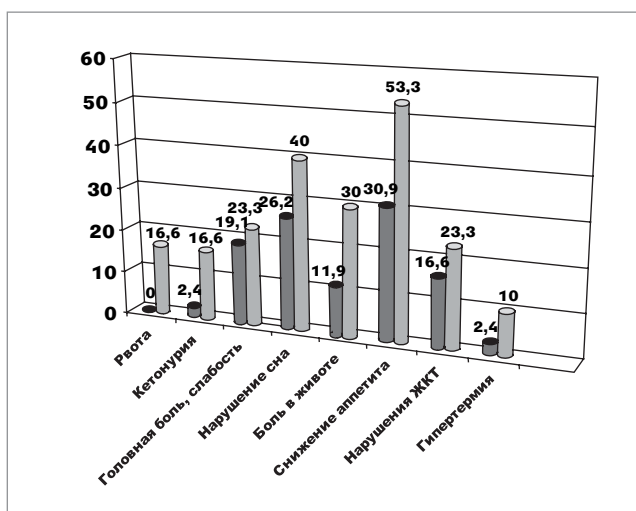


Рис. 5. Динамика основных клинических симптомов к 5 дню терапии (% встречаемости)

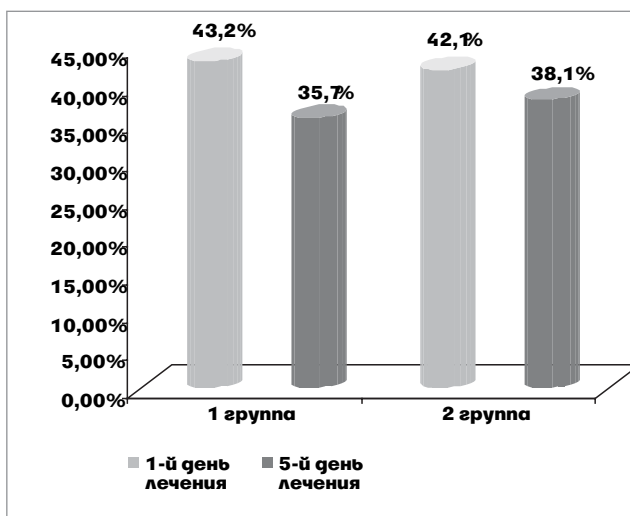


Рис. 6. Динамика показателей гематокрита у обследованных детей в процессе лечения (1 и 5 дни лечения)

Таблица 4

Динамика показателей электролитов крови у детей с ацетонемическим синдромом (5 день лечения)

Показатель (М±m)	1 группа	2 группа
Натрий (ммоль/л)	139±0,42*	134±0,78*
Калий (ммоль/л)	4,57±0,062*	4,12±0,061*
Кальций ионизированный(ммоль/л)	1,09±0,030	0,99±0,020

Примечание: * — различия между группами статистически достоверны (p<0,05).

Динамика основных клинических симптомов в процессе лечения (в частности к 5 дню терапии) представлена на рисунке 5.

Динамика обследования пациентов в процессе лечения представлена в табл. 4 и на рис. 6. Как видно из таблицы и рисунка, показатели электролитного обмена, гематокрита в процессе лечения у всех обследованных имели тенденцию к нормализации. Однако к 5 дню терапии эта позитивная динамика более четко прослеживается у пациентов 1 группы по сравнению со 2 группой.

Клинический интерес представляла подгруппа детей с вторичным ацетонемическим синдромом, который возник на фоне ОРВИ с гипертермическим синдромом, в том числе во время дебюта вирусной диареи, — 18 (37,5%) больных из 48 пациентов этой когорты. У всех детей в начале заболевания было проведено бактериологическое обследование кала, взят анализ кала на дисбактериоз. При бактериологическом обследовании кала у этих пациентов патогенной кишечной микрофлоры не выделено, но в половине случаев по микробиологическим показателям был отмечен компенсированный дисбактериоз.

В комплексной терапии двум третям пациентов с вторичным АСД (12 больным) на фоне ОРВИ с гипертермическим синдромом и не исключенным дебютом вирусной диареи назначалась оральная регидратационная терапия препаратом БиоГая ОРС. Эффект терапии был достаточно высоким. У детей, получавших БиоГая ОРС, синдром диареи и рвоты был купирован к 3 дню. В то же время у трети пациентов, получавших другие регидратационные средства, купирование диареи было отмечено только к 5 дню комплексной терапии, рвоту удалось остановить на 4 сутки лечения.

Катамnestическая динамика обследования кала на дисбактериоз (на 21-й или 28-й дни от начала заболевания) не позволила сделать определенные выводы (из-за небольшой когорты наблюдения) в отношении пациентов этих подгруппы. Однако клиническая позитивная динамика первых дней заболевания дает возможность предполагать о позитивном влиянии препарата БиоГая ОРС, как в остром периоде вторичного ацетонемического синдрома, так и в восстановительном периоде. Этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Особо следует отметить подгруппу детей (12 детей), получавших БиоГая ОРС, у которых до эпизода ацетонемического синдрома ранее был диагностирован хронический гастроудоденит, в том числе в половине случаев с рефлюксным синдромом. У всех этих пациентов, которые составили 28,5% контингента 1 группы исследования, на фоне комплексной терапии, с включением препарата БиоГая ОРС, отмечена быстрая (на протяжении 3,5 дней) стабилизация состояния. Несмотря на отягощенный гастроэнтерологический анамнез, у этих пациентов не было зарегистрировано обострения гастроудоденита в первые 3–6 месяцев катамnestического наблюдения.

Учитывая положительную динамику заболевания, 100% детей 1 группы были выписаны к 6 дню пребывания

в стационаре или в эти же сроки была закончена активная терапия в амбулаторных условиях. Средняя длительность пребывания в стационаре или активного лечения в амбулаторных условиях у детей, вошедших во 2 группу, составила 7,1 койко-дня.

Таким образом, в лечении ацетонемического синдрома детей (как в приступном, так и в восстановительном периодах) высокая эффективность достигается при раннем назначении регидратационной терапии с использованием БиоГаяОРС.

Такой эффект связан с оптимальным глюкозо-солевым компонентом БиоГая ОРС, обладающим сбалансированным регидратационным воздействием, а также обусловлен пробиотическими и протекторными свойствами *Lactobacillus reuteri*. Эффект этого микроорганизма предопределен положительным влиянием на местные и системные иммунные реакции макроорганизма. Такое позитивное влияние в первую очередь есть следствием взаимодействия *Lactobacillus reuteri* с иммунокомпетентными клетками, а также обусловлено противовоспалительным эффектом, который связан с уменьшением провоспалительных цитокинов. Эти свойства *Lactobacillus reuteri* в свою очередь во многом определяют выживаемость клеток, а также обеспечивают согласованность действия иммунной системы [22,26,28].

Эффективность БиоГая ОРС, вероятно, связана и с позитивным влиянием биометалла цинка вследствие его антиоксидантного эффекта, способности блокировать синтез оксида азота, а также подавлять активность ядерного фактора транскрипции NF-kB. В результате этого снижается продуцирование ИЛ-8, фактора некроза опухоли α и других медиаторов воспалительного процесса. Цинк способствует снижению парацеллюлярной проницаемости слизистой желудочно-кишечного канала и тем самым уменьшает риск токсических реакций, обладает прямым противовирусным действием [24,29].

Выводы

Таким образом, семейным врачам и педиатрам очень важно определить характер ацетонемического синдрома (первичный или вторичный). Это позволит дифференцированно подойти к лечению данных состояний. Для определения вида АСД у детей большое значение имеет правильный сбор семейного анамнеза и детализация клинических особенностей межприступного периода. По нашим данным, наличие тех или иных указанных выше проявлений внеприступного периода и особенностей анамнеза, в том числе семейного, отмечено у всех пациентов с синдромом циклической рвоты (первичным ацетонемическим синдромом). Причем в более чем половине случаев у этих детей выявлена их 100% комбинация.

Терапевтическая тактика при АСД, особенно в первые сутки заболевания, должна быть индивидуализированной. Если ребенок дробно пьет достаточное количество жидкости, парентеральное введение инфузионных растворов может быть полностью или частично заменено оральной регидратацией.

Наш опыт показывает, что в лечении этого состояния (как CVS, так и вторичного АСД) высокая эффективность достигается при раннем назначении регидратационной терапии с использованием препарата БиоГая ОРС, обладающего сбалансированным глюкозо-солевым компонентом, содержащим оптимальный пробиотик *Lactobacillus reuteri* и биометалл цинк. Высокая эффективность

этого препарата у детей с вторичным АСД, особенно на фоне ОРВИ с гипертермическим синдромом, дебюте вирусной диареи, у больных хроническим гастродуоденитом, позволяет дифференцированно подходить к стартовой терапии этого состояния, своевременно решить проблему лечения АСД и улучшить качество жизни этих пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Актуальні питання педіатрії : [навч.-метод. посібн. для лікарів загальної практики — сімейної медицини] / за ред. проф. В.В. Бережного. — К.: Червона Рута-Турс, 2006. — С. 477—485.
2. Белоусов Ю. В. Неотложные состояния в детской гастроэнтерологии / Ю. В. Белоусов // Здоров'я України. — 2011. — № 2. — С. 12—17.
3. Ацетонемический синдром детей — тактические шаги доктора — практика / В. В. Бережной, В. В. Корнева, В. В. Козачук [та ін.] // Совр. педиатрия. — 2012. — № 2. — С. 96—101.
4. Антисекреторні і пробіотичні паралелі при лікуванні дітей з хронічним гастродуоденітом / В. І. Боброва, С. С. Вороніна, Т. В. Рубан [та ін.] // Перинатол. и педиатрия. — 2010. — № 1. — С. 148—152.
5. Ацетонемический синдром у детей: современный взгляд на проблему / А. П. Волосовец, С. П. Кривоустов, А. Н. Кожина, Е. Н. Щербинская // Здоровье ребенка. — 2009. — № 6 (21). — С. 35—39.
6. Коржинський Ю. С. Роль цинку в нормі та при патології / Ю. С. Коржинський, А. Є. Лісний // Здоров'я дитини. — 2009. — № 1 (16). — С. 22—28.
7. Ацетонемический синдром у детей — возможности оптимизации терапии / В. В. Корнева, В. В. Козачук, Л. В. Курило [и др.] // Суч. гастроентерол. — 2011. — № 2. — С. 85—92.
8. Крамарьов С. А. Ефективність різних схем терапії рота вірусного гастроентериту у дітей / С. А. Крамарьов, В. В. Євтушенко, О. Л. Мошчич [и др.] // Совр. педиатрия. — 2012. — № 2. — С. 108—113.
9. Кривоустов С. П. К вопросу об ацетонемическом синдроме у детей / С. П. Кривоустов // Дитячий лікар. — 2011. — № 3. — С. 5—7.
10. Курило Л. В. Ацетонемический синдром: болезнь или образ жизни? / Л. В. Курило // Здоровье Украины. — 2008. — № 10. — С. 34—35.
11. Лаврова А. Е. Клиническое значение изменений содержания цинка и их коррекция у детей с хроническим гастродуоденитом при пищевой аллергии [Электронный ресурс] / А. Е. Лаврова. — Режим доступа : <http://www.remedium.ru/section/detail.php?ID=17658>. — Название с экрана.
12. Марушко Ю. В. Терапевтичні заходи при ацетонемічному синдромі у дітей / Ю. В. Марушко, Т. В. Мошкіна, Назар М. А. Аль // Совр. педиатрия. — 2011. — № 3. — С. 51—54.
13. Надрага О. Б. Препарати цинку в комплексному лікуванні гострих діарей у дітей / О. Б. Надрага, Н. М. Поцілуйко // Здоров'я дитини. — 2011. — № 4 (31). — С. 24—27.
14. Ацетонемічний синдром у педіатричній практиці: діагностична підступність і непередбачуваність / О. М. Охотнікова, Ю. І. Гладуш, Т. П. Іванова [та ін.] // Дитячий лікар. — 2011. — № 4. — С. 10—18.
15. Синдром циклічної блювоти у дітей. Сучасні погляди і останні рекомендації щодо ведення хворих / Л. В. Пипа, Р. В. Свістільник, В. Р. Ленґа [та ін.] // Здоровье ребенка. — 2011. — № 3. — С. 34—37.
16. Сенаторова А. С. Ацетонемический синдром у детей / А. С. Сенаторова, Е. В. Осипенко // Здоровье ребенка. — 2007. — № 5 (8). — С. 42—46.
17. Синдром циклічної блювоти. Протоколи діагностики та лікування захворювань органів травлення у дітей : наказ МОЗ України № від 26..2012.
18. Опыт использования препарата БиоГая у беременных / В. К. Чайка, И. Т. Говоруха, Ю. А. Батман, О. М. Бабенко // Актуальные проблемы перинатологии. Перинатология и педиатрия. — 2010. — № 1 (41). — С. 23—27.
19. Recommendations for composition of oral rehydration solution from the children of Europe. Report of an ESPGAN working group / Booth I., Cunha Ferreira R., Desjeux J. F. [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1992. — Vol. 14. — P. 113—115.
20. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition / European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children // Europe Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. — 2008. — Vol. 46. — P. 81—184.
21. Kim S. Y. The therapeutic effect of *Lactobacillus reuteri* in acute diarrhea in infants and toddlers / Kim Y-H, Eom T-H, Oh E-Y Lee H-S [et al.] // J. Ped. — 2005. — Vol. 48. — P. 986—989. B (II—III)
22. Kim S. Y. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration due to diarrhea in children: systematic review / S. Y. Kim, P. Garner // BMJ. — 2001. — Vol. 323. — P. 81—85.
23. Lukacik Marek A Meta-analysis of the Effects of Oral Zinc in the Treatment of Acute and Persistent Diarrhea / Marek Lukacik, MDa; Ronald L. Thomas, PhDb, Jacob V. Aranda, MD, PhDb // Pediatrics. — 2008. — Vol. 121 (2). — P. 326—36. A (I)
24. Apical effect of diosmectite on damage to the intestinal barrier induced by basal tumor necrosis factor / Mahraoui L., Heyman M., Plaque O. [et al.] // Gut. — 1997. — Vol. 40. — P. 339—343.
25. Powell S. R. The antioxidant properties of zinc / S. R. Powell // J. Nutr. — 2000. — Vol. 130.
26. *Lactobacillus reuteri* in children with functional abdominal pain (FAP) / Romano C. [et al.] // Journal of Paediatrics and Child Health. — 2010. — Vol. 1011.
27. Recommendations for composition of oral rehydration solutions for the children of Europe — Report of an ESPGHAN working group // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1992. — Vol. 14. — P. 113—115.
28. *Lactobacillus reuteri* (American Type Culture Collection strain ATCC 55730) versus Simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study / Savino F., Pelle E., Palumeri E. [et al.] // Pediatrics. — 2007. — Vol. 119. — P. 124—130.
29. Walker C. L., Black R. E. Zinc for the treatment of diarrhoea: effect on diarrhoea morbidity, mortality and incidence of future episodes. International Epidemiological association, 2010.
30. <http://compendium.com.ua/info/200103/biogaia/biogaja-ors>

БіоГая

ОРС 3в1

пробіотик+солі+цинк



БіоГая ОРС – комбінація пробіотика *Lactobacillus reuteri* Protectis, солей та цинку для оральної регідратації для поповнення втрат рідини та електролітів під час зневоднення, що виникає при:

- блюванні
- проносі
- ацетонемічному синдромі
- інтоксикації будь-якого походження

BioGaia®

БіоГая – пробіотик із клінічно доведеними ефектами



Від діареї та зневоднення!

Представник «Дельта Медікел»
Виробник «БіоГая АБ» Швеція
Не є лікарським засобом. На правах реклами

ІНДИВІДУАЛЬНІ ПІДХОДИ У ТЕРАПІЇ АЦЕТОНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ У ДІТЕЙ

*В.В. Корнева, В.Г. Козачук, Л.В. Курило,
Е.А. Боярська, М.А. Капичина, М.Р. Ліщинська, Н.П. Гляделова*

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна
Київська міська дитяча клінічна лікарня №1, Україна

Мета дослідження: обґрунтувати доцільність застосування БіоГаїя ОРС у терапії ацетонемічного синдрому у дітей (АСД).

Пацієнти і методи. Обстежено 72 дітей з АСД, які лікувалися у стаціонарних відділеннях КМДКЛ №1 (65,3%), так і амбулаторно на базі консультативної поліклініки (34,7%). У першу групу увійшли 42 пацієнти, яким оральна регідраційна терапія проводилась препаратом БіоГаїя ОРС. У цій групі первинний АСД (CVS) було діагностовано у 14 (33,3%) хворих, вторинний АСД — у 28 (66,7%). Другу групу склали 30 дітей, які у процесі лікування отримували інші ОРС: 10 (33,3%) пацієнтів з первинним АСД (CVS) і 20 (66,7%) — з вторинним АСД.

Результати. Показано, що для раціонального вибору терапевтичної тактики дуже важливо визначити характер ацетонемічного синдрому (первинний або вторинний). З цією метою велике значення має правильний збір сімейного анамнезу і деталізація клінічних особливостей міжпадового періоду. Терапевтична тактика при АСД, особливо у першу добу захворювання, повинна бути індивідуалізованою. У лікуванні цього стану (як CVS, так і вторинного АСД) висока ефективність досягається при ранньому призначенні регідраційної терапії із застосуванням препарату БіоГаїя ОРС, що має збалансований глюкозо-сольовий компонент, який містить оптимальний пробіотик *Lactobacillus reuteri* та біометал цинк.

Висновки. Висока ефективність препарату БіоГаїя ОРС у дітей з вторинним АСД, особливо на тлі ГРВІ з гіпертермічним синдромом, дебюті вірусної діареї, у хворих на хронічний гастродуоденіт, дозволяє диференційовано підходити до стартової терапії цього стану, своєчасно вирішити проблему лікування АСД та покращити якість життя пацієнтів.

Ключевые слова: діти, ацетонемічний синдром, регідраційна терапія, пробіотики, БіоГаїя ОРС.

INDIVIDUAL APPROACHES IN THE THERAPY OF ACETONEMIC SYNDROME IN CHILDREN

*V.V. Korneva, V.G. Kozachuk, L.V. Kurylo,
E.A. Boyarskaya, M.A. Kapichina, M.R. Lischinskaya*

P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine
Kyiv City Children Clinical Hospital № 1, Ukraine

Objective: To prove the feasibility of use of BioGaia ORS in the therapy of acetone-mic syndrome in children.

Patients and methods. A total of 72 children with acetone-mic syndrome, who are treated as in the hospital department of the Kiev City Children Clinical Hospital № 1 (65.3%) so like outpatients on the base of Advisory Clinic (34.7%) were examined. In the first group were included 42 patients, who had oral rehydration therapy with the use of BioGaia ORS. In this group, the primary acetone-mic syndrome (cyclic vomiting syndrome) was diagnosed in 14 (33.3%) patients, secondary acetone-mic syndrome — in 28 (66.7%). The second group consisted of 30 children who are during the treatment had received other ORS: 10 (33.3%) patients with a primary acetone-mic syndrome (cyclic vomiting syndrome) and 20 (66.7%) — with a secondary acetone-mic syndrome.

Results. The importance of determination of acetone-mic syndrome nature (primary or secondary) for a rational choice of therapeutic tactics is shown. With this aim, the great importance has a correct collection of the family history and details of the clinical features of the interictal period. Therapeutic tactics during the acetone-mic syndrome, especially at the first day of manifestation of disease should be individualized. In the treatment of such condition (as cyclic vomiting syndrome, and secondary acetone-mic syndrome) the high efficiency is achieved at an early appointment of rehydration therapy with the use of BioGaia ORS, which has a balanced glucose-saline component containing the best probiotic *Lactobacillus reuteri* and biometals zinc.

Conclusions. High efficacy of BioGaia ORS in children with the secondary acetone-mic syndrome, especially in the setting of acute respiratory viral infection with hyperthermia syndrome onset diarrhea virus, in patients with chronic gastro-duodenitis allows us selectively came up to initial treatment of this condition, timely to solve the problem of the treatment of acetone-mic syndrome and improve the quality of life for patients.

Key words: children, acetone-mic syndrome, rehydration therapy, probiotics, BioGaia ORS.