

КЛІНІКО-МЕТАБОЛІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ У ДІТЕЙ З РЕЦИДИВУЮЧИМ СИНДРОМОМ АЦЕТОНЕМІЧНОЇ БЛЮВОТИ І КОРЕКЦІЯ ВИЯВЛЕНИХ ПОРУШЕНЬ

Г. В. Бекетова, Т. М. Гнатенко

Національна медична академія післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика, м. Київ

Вступ. Синдром ацетонемічного блювання (САБ) у дітей — це актуальна патологія дитячого віку, що маніфестує періодичними ацетонемічними кризами та часто має рецидивуючий перебіг.

Мета. Визначити ефективність застосування лікувального високоенергетичного дитячого харчування та магнезіотерапії в комплексній протирецидивній терапії САБ у дітей.

Матеріали і методи. В дослідження включено результати обстежень 94 пацієнтів з рецидивуючим САБ (основна група — I), та 30 умовно здорових дітей відповідного віку (група порівняння — II). Для визначення ефективності оптимізованої терапії пацієнтів групи I було розділено на 2 підгрупи: Ia (n = 30) — хворі, які отримували оптимізовану базисну терапію, та підгрупу Ib (n = 20) склали пацієнти тільки на базисній терапії. Всім дітям проводилися тестування по виявленню дефіциту магнію, оцінка фенотипових проявів дисплазії сполучної тканини (ДСТ), психологічне тестування. Метаболічні порушення діагностувалися методом газової хроматографії-маспетрометрії сечі. В дослідженні враховувались динаміка клінічних проявів кризи САБ та дані катамнезу через 1 та 6 місяців.

Результати. Доведено, що кризовий період САБ характеризується багатокомпонентними метаболічними порушеннями із залученням білкового (68,0 %), жирового (72,0 %) та вуглеводного (56,0 %) видів обміну речовин. Провідними компонентами кетогенезу є збільшення рівню окислення жирних кислот (72,0 %), метаболітів амінокислот (68,0 %), особливо з розгалуженим ланцюгом і зменшення активності циклу Кребса (70,0 %). Рецидивуючий САБ найчастіше (61,7 %) виявляється у дітей з фенотиповими ознаками недиференційованої ДСТ, що в 38,0 % хворих супроводжується збільшенням гідроксипроліну дипептиду. Виявлені показники-індикатори недостатності магнію (56,0 %) та вітаміну B6 (28,0 %) у хворих з САБ. Застосована програма поетапної терапії дітей з рецидивуючим САБ з включенням нутритивної підтримки спеціалізованим лікувальним високоенергетичним дитячим продуктом в кризовому періоді та корекцією дефіциту магнію і вітаміну B6, після зникнення кетонурії, дозволяє скоротити тривалість основних клінічних проявів кризи та сприяє нормалізації

обмінних порушень, покращанню психоемоційного стану, подовженню тривалості міжкризового періоду і зменшенню тяжкості його рецидивів у дітей.

Висновки. Застосування лікувального високоенергетичного дитячого харчування та магнезіотерапії в комплексній протирецидивній терапії САБ у дітей є патогенетично обґрунтованим та ефективним.

Ключові слова: синдром ацетонемічного блювання, діти, метаболічні порушення, протирецидивна терапія.

Вступ. На сьогодні в структурі захворюваності дітей в Україні є значна поширеність САБ, «омолодження патології», часта необхідність в госпіталізації хворого та рецидивуючий перебіг [1–4]. Сукупність симптомів САБ обумовлені гіперкетонемією [1–4]. Ще донедавна САБ розглядався як клінічний маркер генетично детермінованих особливостей обміну речовин, так званої нервово-артритичної аномалії конституції. В останні роки уявлення про патогенез САБ розширилися: доведена значуща роль мітохондріальної дисфункції, вегетативних порушень [2], енергодефіцитного стану [3–4] та можливого впливу ДСТ [4]. Отримані результати [1,3] свідчать про значущість явищ дизелементозу та гіповітамінозу в патогенезі САБ. Привертає увагу роль недостатності магнію, що необхідний для реалізації всіх енергозалежних процесів в організмі та вітаміну В6, який забезпечує процеси обміну білків, вуглеводів і жирних кислот, та є клітинним “фіксатором” і “транспорттером” магнію [5]. Тому сучасні дослідження спрямовані на вивчення метаболічних особливостей САБ у дітей та їх своєчасної корекції [1,2,5].

Як відомо, дієтотерапія дозволяє значимо впливати на обмінні процеси, і є однією з ключових ланок терапії ацетонемічного кризу. Основою лікування вважається гіпокетогенна дієта [1–4]. На підставі узагальнення сучасних поглядів щодо лікування дітей з САБ, результатів наших досліджень [1,3], обґрунтована та розроблена поетапна програма терапії САБ з включенням нутритивної підтримки спеціалізованим високоенергетичним лікувальним дитячим продуктом Педіа Шур 1,5 та корекції дефіциту магнію і вітаміну В6 з послідовним пероральним прийомом Магне В6 та магнієвмісної мінеральної води “Донат магній”: в 1-й місяць під час кризи САБ призначають вище вказане спеціалізоване лікувальне харчування по 1–2 флакону (200–400 мл) на добу 10 днів; після стійкого зникнення кетонурії перорально розчин магнію та вітаміну В6, 10 мл 1 раз в день 10 днів. На 2-му місяці терапії — лікувальне харчування по 1–2 флакону на добу 10 днів, магнієвмісна мінеральна вода з розрахунку 3 мл на кг маси дитини, в дегазованому стані, Т30*С за 30 хвилин до їжі, тричі

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ

на день протягом 3 тижнів. На 3-й, 4-й, 5-й, 6-й місяць прийом лікувального харчування по 1–2 флакону на добу курсом 10 днів; оптимізація харчового раціону продуктами, що містять магній (зеленолисті рослини, горіхи,).

Мета. Визначити ефективність застосування лікувального високоенергетичного дитячого харчування ПедіаШур 1,5 та магнізіотерапії в комплексній протирецидивній терапії САБ у дітей.

Матеріали і методи. В дослідження включено та проаналізовано результати обстежень 124 дітей віком від 3 до 10 років. З них 94 пацієнти з рецидивуючим САБ (не менше 2 епізодів в анамнезі) склали основну групу (група I): хлопчиків 55,3 %, дівчаток — 44,7 %, середній вік хворих $5,97 \pm 0,18$ років. Групу порівняння (група II) склали 30 умовно здорових дітей, учнів 1–3 класів м. Києва та дітей, які проходили профілактичний огляд. Середній вік дитини групи II склав $6,67 \pm 0,1$ рік, хлопчиків — 53,3 %, дівчаток — 46,7 %. Всім дітям проводилося тестування по виявленню дефіциту магнію з використанням шкали Громової О.А. (2012 рік). Вивчалися особистісні психологічні риси: рівні тривожності дошкільнят визначалися проективною методикою — тест Р. Темпла, М. Дорки, В. Амена, для дітей шкільного віку — тест Філіпса. Метаболічні порушення діагностувалися методом газової хроматографії-мас-спектрометрії сечі (ГХ-МС). Для визначення впливу удосконаленої терапії, пацієнтів групи I розділено на 2 підгрупи Ia ($n = 30$) — хворі, які на тлі базисної терапії, регламентованої Уніфікованим клінічним протокол МОЗ України № 53 (2013), отримували спеціалізоване високоенергетичне дитяче лікувальне харчування ПедіаШур 1,5 та магнійвмісні засоби (препарат Магне В6 та мінеральна вода “Донат магнію”). Підгрупу Ib ($n = 20$) склали діти, які отримували тільки базисну терапію. В дослідженні враховувались динаміка клінічних проявів кризи САБ та дані катамнезу через 1 та 6 місяців. Всі результати статистично оброблені з застосуванням програми Statistica 12.0. Дослідження було схвалене етичною комісією НМАПО імені П. Л. Шупика.

Результати. Під час кризи САБ методом ГХ-МС виявлено мультикомпонентний спектр енергетично значимих метаболічних порушень: обміну жирних кислот та кетонів (72,0 %), частота змін метаболітів циклу Кребса становила 70,0 %, метаболітів амінокислот — 68,0 %, зміни рівнів метаболітів вуглеводного обміну реєструвалися у 56,0 % хворих, відповідні показники у здорових дітей не перевищували 10 % ($p < 0,05$).

Виявлено, що у дітей I групи достовірно частіше спостерігалися фенотипові ознаки ДСТ. Середній ступінь тяжкості ДСТ згідно критеріїв Мілковска-Димитрової в модифікації Л. В. Аббакумової, реєструвався втричі частіше (61,7 %) у хворих, ніж в групі здорових дітей

(16,6 %) ($p < 0,05$). Вказане підтверджувалося високою частотою (38,0 %) порушень метаболічного маркера деградації колагену — гідроксипролінудипептиду (ГП ДП), порівняно з групою здорових (3,3 %). Середній рівень ГП ДП у пацієнтів з САБ склав $1239,0 \pm 695,4$ Umol/mmolKREA , що в 3 рази вище показника в групі здорових дітей ($417,63 \pm 216,5$ Umol/mmolKREA) ($p < 0,05$). Високі рівні ГП ДП у хворих на САБ свідчать про інтенсивність катаболічних процесів під час кризи, в той же час, виявлене порушення може бути і “метаболічним стереотипом” хворої дитини. Отримані дані підтверджують значимість ДСТ у дітей з САБ, як передбачалося в дослідженні Тяжкої О. В., Козинкевич Г.Е. (2010).

У обстежених пацієнтів виявлені також зміни метаболітів, що свідчать про дефіцит вітамінів. У 62,0 % хворих — по вітамінах В1, В3 і Р та у 56,0 % пацієнтів по вітамінах В2, В5 проти 10,0 % та 3,3 % випадків у здорових дітей відповідно ($p < 0,01$). Зміни метаболітів-індикаторів активності вітаміну В6 у 14 (28,0 %) хворих, в порівнянні з 2 (6,7 %) випадками у групі ІІ ($p < 0,05$). Метаболічні індикатори зниження активності вітаміну Д виявлені у 36,0 %, коензиму Q10 – у 58,0 %, недостатності магнію – 56,0 % хворих, порівняно з 3,3 %, 16,7 % та 10,0 % у здорових дітей ($p < 0,01$).

При психологічному тестуванні за методом Філіпса виявлено, що рівень загальної тривожності був збільшений майже у всіх хворих: у 56,3 % помірно підвищеним, а у 37,5 % пацієнтів — високим, в порівнянні з показниками здорових дітей: 33,3 % та 6,7 % відповідно ($p < 0,05$) (рис. 1).

У дошкільнят з рецидивуючим САБ також для більшості (71,0 %) пацієнтів був характерним підвищений рівень тривожності, який у 21,0 % хворих досягав високого рівня. Отримані нами дані підтверджують, що тривожність у дітей з САБ носить як особистісний, так і ситуативний характер, і може бути фактором, що сприяє виникненню його рецидивів.

Частота прогнозованого дефіциту магнію за методикою О.А. Громової була значно вищою у дітей з САБ — 86,2 % в порівнянні з 36,7 % здорових дітей ($p < 0,05$). Значимим в формуванні дефіциту магнію була менша частота вживання магнієвмісних продуктів хворими ($6,00 \pm 0,01$ бал) порівняно зі здоровими ($5,10 \pm 0,01$ бал) ($p < 0,05$).

Застосувавши оптимізовану схему терапії, виявлено, що нутритивна корекція мала позитивний вплив на клінічні прояви кризи САБ у дітей: тривалість кетонурії в групі Іа в порівнянні з групою Іб скоротилася з $2,95 \pm 0,12$ до $2,17 \pm 0,11$ доби, зменшився період блювоти з $2,20 \pm 0,10$ до $1,63 \pm 0,12$ доби ($p < 0,05$). Позитивна динаміка відмічалася і по тривалості нудоти: $2,50 \pm 0,12$ доби і $3,25 \pm 0,11$ доби відповідно ($p < 0,05$). Зменшення слабкості, відновлення активності у

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ

обстежених дітей, які отримували відкореговану терапію, відбувалося раніше — $1,90 \pm 0,04$ доби порівняно з $2,50 \pm 0,05$ доби у пацієнтів підгрупи Іб ($p < 0,05$).

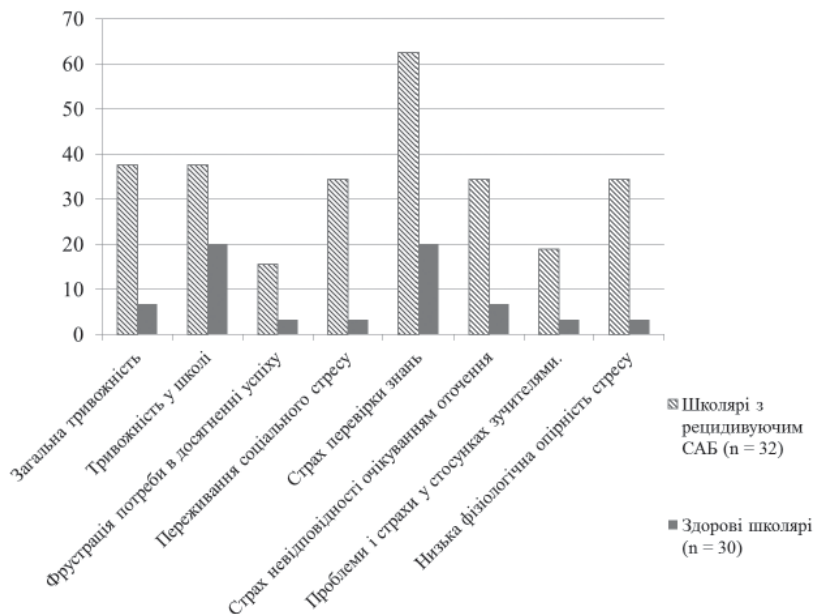


Рис.1. Частота високих рівнів тривожності дітей по методу Філіпса (%)

При контрольному дослідженні ОК сечі методом ГХ-МС виявлено, що метаболічні зміни у дітей з САБ стали менш виразними за багатьма показниками порушень (циклу Кребса, обміну сірки, окислення жирних кислот та кетогенезу, вуглеводів, індикаторів активності вітамінів D, B1, B3, PP, B2, B5, B7, Q10, C та мікроелементів Fe, Cu, Mn, Zn, Cr, V, Se; амінокислот та глутатіону в обох підгрупах ($p < 0,05$). Отримані дані свідчать про те, що ацетонемічний стан є саме метаболічною кризою, з формуванням компенсаторних механізмів в міжкризовому періоді.

В той же час, у дітей підгрупи Іа була краща динаміка по показнику ГП ДП, середній рівень якого у них був вдвічі нижчий ($581,84 \pm 285 \text{ Umol/mmolKREA}$) та не виходив за норми референтних значень, на відміну від показників хворих з підгрупи Іб ($1039,36 \pm 523 \text{ Umol/mmolKREA}$). Індикатори недостатності магнію після лікування виявлялися у дітей підгрупи Іа вдвічі рідше (20%), ніж в підгрупі Іб (40,0%), та достовірно не відрізнялася від частоти аналогічних порушень в групі ІІ (10,0% випадків)

Частота виявлення індикаторів недостатності вітаміну В6 у пацієнтів підгрупи Іа склала 15,0 %, в підгрупі Іб — 30,0 % випадків ($p < 0,05$). При цьому частота порушень в підгрупі Іа статистично не відрізнялася від показників групи здорових дітей (6,0 %), що свідчить про нормалізацію метаболізму магнію та вітаміну В6 при застосуванні розробленої терапії.

В кінці першого місяця лікування батьки хворих дітей Іа підгрупи майже вдвічі рідше відмічали болі в животі у дитини, зниження апетиту, втомлюваність (по 30,0 %,) у порівнянні з 80,0 %, 60,0 % та 65,0 % дітей підгрупи Іб. Рецидиви САБ за цей час не відмічались в обох підгрупах.

Через 6 місяців спостереження загальний стан дітей з підгрупи Іа, суттєво покращився, порівняно з підгрупою Іб, зменшилася частота гастроентерологічних скарг: порушення апетиту (16,6 %), болі в животі (16,6 %) у дітей підгрупи Іа, в порівнянні з 60,0 % та 85,0 % дітей підгрупи Іб. Втомлюваність дітей (26,0 %), неспокійний нічний сон (26,0 %), тривожність (23,3 %), транзиторні артралгії (6,6 %) відмічались у пацієнтів підгрупи Іа рідше, ніж в підгрупі Іб, де відповідні показники склали: 65,0 %, 50,0 %, 65,0 % та 20,0 % випадків ($p < 0,05$). Важливо, що рецидиви САБ в підгрупі Іа виникали втричі рідше (6,6 %), ніж в підгрупі Іб (25,0 %). Стаціонарне лікування знадобилося 15,0 % дітей з підгрупи Іб, в той час, як рецидиви у хворих з підгрупи Іа успішно проліковані амбулаторно. ($p < 0,05$).

Негативних реакцій, або побічної дії при прийомі розробленого нами терапевтичного комплексу в дослідженні не спостерігалось.

Отримані в результаті дослідження дані доводять, що оптимізована терапія САБ, що включає нутритивну корекцію високоенергетичним спеціалізованим дитячим продуктом та поетапну магнезіотерапію (препарат біоорганічного магнію та вітаміну В6, магнійвісна мінеральна вода, оптимізація раціону харчування нутрієнтами, багатими на магній) має позитивний вплив на клінічні прояви САБ у дітей та сприяє зменшенню частоти і тяжкості рецидивів.

Висновки. Кризовий період САБ характеризується багатокомпонентними метаболічними порушеннями із залученням білкового (68,0 %), жирового (72,0 %) та вуглеводного (56,0 %) видів обміну речовин. Провідними компонентами кетогенезу є збільшення рівню окислення жирних кислот, метаболітів амінокислот, зменшення активності циклу Кребса, що свідчить про виразність енергодефіцитного стану та компенсаторну мобілізацію багатьох ланок обміну речовин. Важливу роль в обмінних порушеннях у дітей з рецидивуючим САБ відіграє недостатність магнію (56,0 %) та вітаміну В6 (28,0 %), що можуть являтися епігенетичними факторами реалізації конституційно зумовлених метаболічних особливостей пацієнта та

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ

потребують своєчасної корекції. Розроблена і апробована програма поетапної терапії рецидивуючого САБ із застосуванням нутритивної підтримки лікувальним високоенергетичним дитячим продуктом та магнізіотерапії є патогенетично обґрунтованою та високоефективною, сприяє нормалізації обмінних порушень дозволяючи скоротити тривалість проявів кризи, покращанню психоемоційного стану хворих, продовженню тривалості міжкризового періоду і зменшенню тяжкості рецидивів САБ .

ЛІТЕРАТУРА

1. Бекетова Г.В., Гречанина О.Я., Гнатенко Т.М. Визначення органічних кислот в сечі методом газової хроматографії-мас-спектрометрії у дітей з синдромом ацетонемічного блювання. // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л.Шупика. — Київ. — 2016. — Випуск 26. — Книга 2. — С.16–21
2. Бачурина Е.В. Клинико- лабораторная характеристика ацетонемического синдрома у детей с патологией пищеварительной системы: автореф. дис. канд.мед.наук: 14.01.10 / Бачурина Е.В.; Харьк. мед. акад. последиплом. образования. — Харьков, 2010. — 20 с.
3. Гнатенко Т.М. До питання дієтотерапії синдрому ацетонемічного блювання у дітей./ Т.М. Гнатенко// Здоровье ребенка. -2016. — Випуск 5.1 (73.1). — С. 107–110.
4. Тяжка О.В. Зміни амінокислотного складу крові у дітей з недіабетичною кетонемією на тлі нервово-артритичної аномалії конституції / О.В. Тяжка, Г.Е. Козинкевич // XII з'їзд педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії». — 2010. — Том 2, № 4. — С.145–146.
5. Hoffmann J., Lindner M., Shahbek N., Barić I., Al Thani, Hoffmann G. Metabolic medicine: new developments in diagnosis and treatment of inborn errors of metabolism.// World J. Pediatr. — Vol 2, No 3. — 2006. — P.169–176

Клинико-метаболические особенности у детей с рецидивирующим синдромом ацетонемической рвоты и коррекция выявленных нарушений

Г. В. Бекетова, Т. Н. Гнатенко

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев

Вступление. Синдром ацетонемической рвоты (САР) это актуальная патология детского возраста, часто имеющая рецидивирующее течение.

Цель. Определить эффективность применения лечебного высокоэнергетического детского питания и магнeзиотерапии в комплексной противорецидивной терапии САР у детей.

Материалы и методы. В исследование включены результаты обследований 94 пациентов с рецидивирующим САР (основная группа — I) и 30 условно здоровых детей соответствующего возраста (группа сравнения — II). Для определения эффективности лечения пациенты группы I были разделены на 2 подгруппы: Ia (n = 30) —

больные, получающие специализированное высокоэнергетическое детское лечебное питание и магнийсодержащих средства на фоне базисной терапии. Подгруппу I б ($n = 20$) составили дети только на базисной терапии. Всем детям проводились тестирование по выявлению дефицита магния, оценка фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани (ДСТ), психологическое тестирование. Метаболические нарушения диагностировались методом газовой хроматографии-масспектрометрии мочи. В исследовании учитывались динамика клинических проявлений кризиса САБ и данные ка-тамнеза через 1 и 6 месяцев.

Результаты. Доказано, что кризисный период САР характеризуется многокомпонентными метаболическими нарушениями с вовлечением белкового (68,0 %), жирового (72,0 %) и углеводного (56,0 %) видов обмена веществ. Ведущими звеньями кетогенеза является увеличение уровня окисления жирных кислот (72,0 %), метаболитов аминокислот (68,0 %), уменьшение активности цикла Кребса (70,0 %). Рецидивирующий САР чаще всего (61,7 %) выявляется у детей с фенотипическими признаками недифференцированной ДСТ, и у 38,0 % больных сопровождался увеличением уровней гидроксипролина дипептида. Выявлены показатели-индикаторы дефицита магния (56,0 %) и витамина В6 (28,0 %) у больных САР. Применение программы поэтапной терапии САР с включенной нутритивной поддержкой специализированным лечебным высокоэнергетическим детским продуктом и магниотерапией. позволило достоверно сократить продолжительность криза, способствовало нормализации обменных нарушений, улучшению психосоматического статуса, удлинению продолжительности меж кризового периода и уменьшению тяжести рецидивов САР у детей.

Выводы. Применение лечебного высокоэнергетического детского питания и магниотерапии в комплексной противорецидивной терапии САБ у детей является патогенетически обоснованным и эффективным

Ключевые слова: синдром ацетонемической рвоты, дети, метаболические нарушения, противорецидивная терапия.

Clinical and metabolic characteristics in children with recurrent acetonemic vomiting syndrome and correction of identified disorders

G. V Beketova, T. M. Gnatenko

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

Introduction. Acetonemic vomiting syndrome (AVS) is a pressing multifactorial pathology of children.

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ

Goal. To determine the effectiveness of the high-energy children's therapeutic food and magnesium therapy in complex anti-recurrence therapy AVS.

Materials and methods. The research involved the analysis of the examination of 94 patients with recurrent AVS (the basic group — I) and 30 healthy children (comparison group — II). To determine the effectiveness of treatment the basic group was divided into 2 subgroups: Ia (n = 30) subgroup included patients who received high-energy children's therapeutic food alongside with basic treatment and magnesium therapy and Ib (n = 20) — children who received only basic therapy. The study took into account the dynamics of clinical manifestations of AVS and the data of catamnesis of the condition after 1 and 6 months.

Results. Clinical studies demonstrated that the crisis periods of AVS were characterized by metabolic disorders involving protein (68.0 %), lipid (72.0 %) and carbohydrate (56.0 %) metabolism. Increased oxidation of lipid acids (72.0 %), metabolites of aminoacids (68.0 %), decreased activity of Krebs cycle (70.0 %) are the key components of ketogenesis. In patients with AVS were identified indicators of deficiency of magnesium (56.0 %) and vitamin B6 (28.0 %). The use of phased program of therapy in children with recurrent AVS, which included specialized high-energy children's therapeutic food in a crisis period and the correction of magnesium deficiency and vitamin B6, allowed reducing the duration of crisis and helps to normalize metabolic disorders, improve the emotional condition between crisis periods and reduce the severity of recurrence in children.

Conclusions. The use of high-energy children's therapeutic nutrition and magnesium therapy in complex preventive treatment in AVS children has been pathogenetically justified and found to be effective.

Key words: acetonemic vomiting syndrome (AVS), children, metabolic disorders, anti-recurrence therapy.

Відомості про авторів:

Бекетова Галина Володимирівна — доктор медичних наук, професор, завідувача кафедрою дитячих і підліткових захворювань Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Гнатенко Тетяна Миколаївна — асистент кафедри дитячих і підліткових захворювань Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.