

## ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ “КРЕОН” В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ АЦЕТОНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ У ДІТЕЙ

ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ “КРЕОН” В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ АЦЕТОНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ У ДІТЕЙ – У статті наведено основні патогенетичні аспекти ацетонемічного синдрому в дітей, його діагностичні критерії та принципи лікування. Показаний позитивний вплив препарату “Креон” на нормалізацію екзокринної функції підшлункової залози в комплексній терапії ацетонемічного синдрому.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА “КРЕОН” В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ АЦЕТОНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА ДЕТЕЙ – В статье приведены основные патогенетические аспекты ацетонемического синдрома в детей, его диагностические критерии и принципы лечения. Показано положительное влияние препарата “Креона” на нормализацию экзокринной функции поджелудочной железы в комплексной терапии ацетонемического синдрома.

THE USE OF “KREON” IN COMPLEX THERAPY OF ACETONEMIC SYNDROME IN CHILDREN – The paper presents the basic pathogenetic aspects of acetonemic syndrome in children and its diagnostic criteria and treatment guidelines. It is shown a positive action of “Kreon” for normalization exocrine pancreatic function in the treatment of acetonemic syndrome.

**Ключові слова:** діти, ацетонемічний синдром, препарат “Креон”.

**Ключевые слова:** дети, ацетонемический синдром, препарат “Креон”.

**Key words:** children, acetonemic syndrome, “Kreon”.

**ВСТУП** Вперше синдром циклічного ацетонемічного блювання або ацетонемічний синдром (АС) у дітей описав відомий педіатр Семуель Гі в 1882 році. Незважаючи на те, що ця патологія давно відома, виникає багато помилкових тлумачень і думок щодо цих станів, причин їх виникнення і лікування [1–8].

Ацетонемічний синдром – сукупність симптомів, які зумовлені підвищеним вмістом у крові кетонових тіл: ацетону, ацетооцтової кислоти та β-оксимасляної кислоти – продуктів неповного окиснення і розпаду жирних кислот та кетогенних амінокислот (лейцин, тирозин, фенілаланін), які утворюються при ферментації харчових мас [1, 2].

Ацетонемічний синдром поділяють на первинний та вторинний. Первинний АС – це синдром циклічного ацетонемічного блювання (СЦАБ), який характеризується нападами ацетонемічного блювання із виразними кетонемією і ацетонурією на тлі нервово-артричної аномалії конституції, в основі якої лежать порушення пуринового обміну. Первинний АС розвивається в результаті недотримання дієти внаслідок тривалого голодування або надмірного споживання жирів [1–4]. Проникаючи в центральну нервову систему, кетонів тіла чинять наркотичну дію на головний мозок, пошкоджують ліпідний бішар клітинних мембран і подразнюють блювотний центр. Також вони подразнюють слизову шлунково-кишкового тракту (ШКТ), через що виникає блювання та абдомінальний больовий синдром. Багаторазове блювання при АС спостерігають у 90 % хворих і є одним з основних клінічних

симптомів. Клінічні ознаки АС нашаровуються на прояви нервово-артричної аномалії конституції, які спостерігають відразу після народження у вигляді підвищеної збудливості, емоційної лабільності, порушення сну, лякливості. Малюки першого року життя зазвичай помітно відстають у масі від ровесників, а у нервово-психічному та інтелектуальному розвитку, навпаки, випереджають однолітків. Проте часто у поведінці проявляють упертість і негативізм. Починаючи з 2–3-річного віку в них відзначають еквіваленти подагричних нападів і кризів у вигляді транзиторного нічного болю у суглобах, спастичного болю у животі, дискінезії жовчовивідних шляхів і шлунка, непереносимості запахів, інших ідіосинкразій, мігрени, ацетонемічних кризів. Іноді простежується стійкий субфебрилітет, прояви атопічного дерматиту, кропив'янки, набряку Квінке, причому в грудному віці алергічні ураження шкіри вкрай рідкісні й проявляються, як правило, на 3–4 році життя [6–8].

Вторинний АС – це кетози, які виникають на тлі гіпертермічних та післяопераційних станів, уражень і пухлин ЦНС, інфекційних, ендокринних та соматичних хвороб, при різних поєднаних патологіях шлунково-кишкового тракту, які супроводжуються ознаками інтоксикації, холестази, токсичного ураження печінки, а також порушеннями мікрофлори кишечника, тобто це кетози, які мають чіткий провокуючий фактор. Клінічна картина АС у таких випадках визначається основним захворюванням, на яке нашаровується кетонемія [1–4].

Основні чинники формування АС: 1) посилення ліполізу; 2) дефіцит вуглеводів (відносна гіпоглікемія); 3) недостатність печінкової глюкозо-6-фосфатази; 4) низька ацетилювальна здатність ацетил-КоА, спричинена дефіцитом щавелево-оцтової кислоти (ЩОК), необхідної для залучення його в цикл Кребса; 5) порушення енергетичного обміну – всі вони ведуть до підвищеного синтезу кетонових тіл.

Причини виникнення недостатності енергії у дітей в цьому випадку можна умовно поділити на дві групи:

- посилення використання енергії (захворювання, що супроводжуються гіпертермією та інтоксикацією, післяопераційні стани, блювання різного генезу, інфекційні, ендокринні, соматичні хвороби, тяжкі фізичні або психічні травми, лікування кортикостероїдами, тіазидовими діуретиками тощо);

- порушення збалансованого надходження енерговмісних речовин (голодування, надмірне споживання жирної та білкової їжі, яка містить кетогенні амінокислоти, та дефіцит вуглеводів).

За умов недостатності вуглеводів, ЩОК використовують для синтезу глюкози, що зменшує використання ацетил-КоА в циклі Кребса. Також знижується активність ферментів, які активують ресинтез холестерину і жовчних кислот з ацетил-КоА. У результаті залишається тільки один шлях утилізації ацетил-КоА –

утворення кетонів тіл. Їх рівень перевищує функціональні можливості печінки їх утилізувати, що призводить до кетонемії [8].

Ацетонемія (кетонемія) є фізіологічною, якщо рівень концентрації кетонів тіл не перевищує 1–2 ммоль/л у крові. Підвищене нагромадження кетонів тіл у крові спричиняє кетоацидоз із подальшою кетонурією. У разі прогресування процесу із сечею виводяться, окрім кетонів тіл, і деякі мікроелементи, що призводить до дегідратації тканин – порушення гомеостазу організму. Синтезовані кетонів тіла або окиснюються, або виводяться з організму людини нирками та легенями.

Для АС характерні передвісники (фаза аури): втрата апетиту, погіршення настрою, в'ялість або, навпаки, збудження, мігреноподібний головний біль або очного яблука, нудота, біль у животі, переважно навколо пупка, запах ацетону з рота.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Метою роботи було оцінити ефективність ферментного препарату “Креон” в комплексній терапії ацетонемічного синдрому в дітей, який на сьогодні відповідає всім вимогам.

Препарат “Креон” компанії Abbott Products GmbH, Німеччина, перший і єдиний панкреатин в Україні, одобрений FDA, управлінням за контролем харчових продуктів і лікарських засобів США (Food and Drug Administration FDA), випускається в капсулах по 10 000, 25 000, 40 000. Креон 40 000 – це ферментний препарат, який використовують для замісної терапії при недостатній функції (зовнішньосекреторній) підшлункової залози. Для дітей використовують креон 10 000, який містить 10 000 МО ліпази (150 мг панкреатину), 8000 МО амілази, 600 МО протеаз. Дозують препарат з розрахунку 1000–10 000 за ліпазою/кг/добу з їжею.

Переваги креону: має високий вміст активних ферментів в оптимальній пропорції; достатньо 1/4–2 капсул на прийом; ділима форма серед панкреатичних ферментів тваринного походження; можна застосовувати дітям з раннього віку без ризику нейтралізації в кислому середовищі шлунка. Міні-мікросфери легко проковтнути навіть самому маленькому пацієнту; не містить додаткових компонентів; універсальний в показаннях, немає протипоказань до призначення; містить свинячий панкреатин, який є найбільш близьким до людського, панкреатин міститься в міні-мікросферах; рівномірне перемішування з хімусом і потрапляння в дванадцятипалу кишку синхронно з ним, і тому – відсутність пригнічення вироблення власних ферментів підшлунковою залозою; швидке і повне вивільнення ферментів при pH>5,5 у дванадцятипалій кишці. Все це забезпечує максимальну ефективність препарату.

Під нашим спостереженням перебувало 63 дітей віком від 2 до 12 років, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в Тернопільській комунальній обласній дитячій клінічній лікарні. Хлопчиків серед них було 34 (54 %), дівчаток – 29 (46 %). Верифікацію діагнозу АС проводили на основі клінічних симптомів, анамнезу хвороби та життя, даних лабораторних методів обстеження, ультразвукового дослідження внутрішніх органів черевної порожнини, даних копрограми, визначення кетонурії напівкількісним методом з нітропруссидом (100 %).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Всі обстежені скаржилися на нудоту (100 %), пе-

реймоподібний біль у животі (98 %), в'ялість (82 %), блідість шкірних покривів (87 %), сонливість (84 %), лихоманку (79 %), головний біль (83 %), блювання (88 %), анорексію (74 %), діарею (36 %). При об'єктивному обстеженні у всіх дітей виявлено помірну гепатомегалію, болючість в епігастрії (76 %), в правому (96 %) та лівому підребер'ях (38 %), за ходом товстої кишки (62 %). Повторні епізоди блювання спостерігали у 73 % дітей, ацетонурію (76 %), відмову від пиття (94 %), зниження діурезу (100 %), порушення дієти (82 %), емоційну лабільність (78 %)). Додаткові методи обстеження у всіх пацієнтів виявили кетонурію, рівень глюкози в нормі був у 82 % хворих, гіпоглікемію – 18 %, підвищення рівня лужної фосфатази – 24 %, підвищення рівня амілази – 12 %. При ультразвуковому обстеженні діагностовано збільшену в розмірах печінку у всіх хворих (100 %), розширення жовчних ходів (83 %), перегини жовчного міхура (100 %), потовщення підшлункової залози з її набряком і/або підвищення її ехогенності (100 %). При аналізі даних копрограми реакція на трипсин від'ємну або слабопозитивну спостерігали у 100 % випадків, нейтрального жиру – в 37 %, м'язових волокон – у 51 %. У 42 % обстежених АС супроводжувався урат- чи оксалатурією.

Лікування АС у дітей було направлено на ліквідацію ацетонемічного кризу з відновленням нормального обміну речовин та проведення у міжкризовому періоді заходів, які спрямовані на профілактику рецидивів ацетонемічного синдрому.

I етап. У випадках помірного кетозу без суттєвого зневоднення, водно-електролітичних розладів і неконтрольованого блювання на початку кризу показані оральна регідратація та дієтотерапія з обмеженим вмістом жирів і високим рівнем легкозасвоюваних вуглеводів. У першу добу дитині необхідно давати рідину кожні 10–15 хв по 5–10 мл у вигляді солодко-го чаю з лимоном, відвару сушені, відвару ізюму з морквою, негазованої лужної мінеральної води (“Боржомі”, “Свалява”, “Поляна Квасова” тощо), комбінованих розчинів для оральної регідратації (регідрон, гастроліт, електроліт тощо) об'ємом не менше 100 мл/кг маси тіла на добу. При початкових симптомах ацетонемічного кризу або його передвісниках доцільно очистити і промити кишечник 1–2 % розчином натрію гідрокарбонату.

З другої доби починають обережно годувати продуктами, які містять легкозасвоювані вуглеводи і мінімальну кількість жиру: рідкою манною, вівсяною або рисовою кашами, сухариками, галетним печивом, картопляним пюре на воді, овочевим супом, печеним яблуком. Споживання їжі – часте і невеликими порціями. Пізніше в раціон харчування можна ввести гречану або пшеничну кашу, парові котлети, рибу [1–4].

Медикаментозна терапія включає призначення спазмолітиків (дротаверину, дуспаталіну, ріабалу, но-ши при переймоподібних болях; метоклопраміду парентерально при блюванні не більше 1–2 раз на добу; ентеросорбентів; прокінетиків з метою відновлення нормальної моторики ШКТ; ферментних препаратів через екзокринну недостатність підшлункової залози; кофакторів вуглеводного обміну; гепатопротекторів.

При зростаючому екзикозі показано інфузійну терапію, основними принципами якої є: загальний об'єм введеної рідини становить 50–60 мл/кг/добу, з метою регідратації і корекції електролітів у крові можна використовувати реосорбілакт у дозі 10–15 мл/кг/добу, ксилат – 20 мл/кг/добу, 5 % розчин глюкози з вітаміном С, фізіологічний розчин з тіотриазоліном.

Після проведеного лікування кетонурия зникала на першу добу в 48 % хворих, на другу добу ацетонурия не визначали у 89 % обстежених, на третю – у всіх хворих, загальний стан дітей нормалізувався до 4–7 дня перебування у стаціонарі.

Всім пацієнтам у міжкризовий період призначали протирецидивну терапію:

1) режим дня; 2) адекватну дієту; 3) гепатопротектори; 4) панкреатичні ферментні препарати; 5) фіто-терапію; 6) вітаміни; 7) молочнокислі суміші [4].

Велике значення в профілактиці АС полягає у дотриманні дієти [5]. Дотримання принципів протирецидивної терапії ацетонемічного синдрому дало змогу зменшити частоту його виникнення та тяжкість перебігу в обстежених. Побічної дії використаних препаратів відмічено не було.

**ВИСНОВКИ** Підсумовуючи результати дослідження, можна твердити, що: 1. Регідратація та дієтотерапія з обмеженим вмістом жирів і високим рівнем легкозасвоюваних вуглеводів є основою лікування ацетонемічного синдрому в дітей у кризовому періоді.

2. Дотримання дієти та режиму дня дітьми в міжкризовому періоді – це запорука протирецидивного лікування ацетонемічного лікування;

3. Препарат “Креон” можна рекомендувати для відновлення екзокринної функції підшлункової залози в комплексній терапії при ацетонемічному синдромі.

**Перспективи подальших досліджень** Необхідно продовжити диспансерне спостереження та вивчення катамнезу пацієнтів з метою корекції протирецидивної терапії, а також оцінки ефективності креону у відновленні екзокринної функції підшлункової залози з врахуванням позитивної динаміки клінічних та параклінічних симптомів.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Эффективность метаболической коррекции ацетонемического синдрома у детей / В. В. Бережной, Л. В. Курило, Т. В. Марушко, М. А. Капичена // Современная терапия. – 2009. – № 5 (27). – С. 89–92.
2. Георгиянц М.А. Ацетонемические состояния в педиатрической практике / М. А. Георгиянц // Медицина неотложных состояний. – 2006. – № 4 (5). – С. 79–82.
3. Новые подходы к лечению детей с ацетонемическим синдромом / Е. Д. Дука, Т. В. Ярошевская, О. А. Недава, Н. Б. Сапа // Здоровье ребенка. – 2011. – № 3 (30). – С. 66–71.
4. Евграфова Н. Б. Особенности функционального состояния поджелудочной железы у детей с ацетонемическим синдромом в разные возрастные периоды / Н. Б. Евграфова, Л. В. Квашнина // Киевский городской детский гастроэнтерологический центр, Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины, 2004.
5. Казак С. Діагностика та дієтотерапія ацетонемічного синдрому у дітей / С. Казак, Г. Бекетова // Ліки України. – 2005. – № 1. – С. 83–86.
6. Кривоустов С.П. К вопросу об ацетонемическом синдроме у детей / С. П. Кривоустов // Дитячий лікар. – 2011. – № 3 (10). – С. 5–7.
7. Синдром циклічної блювоти у дітей: сучасні погляди і останні рекомендації щодо ведення хворих / Л. В. Пипа, Р. В. Свістільнік, В. Р. Ленґа [та ін.] // Здоровье ребенка. – 2011. – № 3 (30). – С. 105–111.
8. Тяжкая А. В. Ацетонемический синдром у детей: особенности метаболизма, реабилитация / А. В. Тяжкая, Н. Р. Бужинская // Дитячий лікар. – 2009. – № 1(1). – С. 76–80.

Отримано 19.06.12