

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ ПРИ АЦЕТОНЕМИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ У ДЕТЕЙ

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

Кафедра педиатрии №3

Марушко Ю.В., Шеф Г.Г.,

Полковниченко Л.Н., Мошкина Т.В.

РЕЗЮМЕ.

В статье приведены данные опыта применения препарата «Домрид» у детей в комплексной терапии ацетонемического синдрома в периоде ацетонемического криза.

Ключевые слова: ацетонемический синдром, дети, лечение, домперидон.

ВСТУПЛЕНИЕ

Под ацетонемическим синдромом понимают совокупность симптомов, обусловленных повышенным содержанием в крови продуктов неполного окисления жирных кислот, образующихся при распаде кетогенных аминокислот: ацетона, ацетоуксусной кислоты и β -оксимасляной кислоты [1, 3]. Различают первичный и вторичный ацетонемический синдромы.

Распространенность ацетонемического синдрома изучена мало. Первичный ацетонемический синдром встречается у 4–6% детей в популяции и у 50% детей с нервно-артритической аномалией конституции (НААК), обычно в возрасте от 1 года до 12–13 лет. Очень часто (почти в 90% случаев) в структуре кризов наблюдается многократная рвота, которая определяется как ацетонемическая [1, 3]. Дебют ацетонемического синдрома чаще приходится на возраст до 5 лет [9].

В зарубежной литературе, а также в МКБ-10 данный синдром как отдельная нозологическая единица не выделяется, но в XVIII разделе МКБ-10 под рубрикой R11 представлен синдром циклической рвоты (CVS). Патогенетически и клинически эти два синдрома весьма близки, что, по-видимому, в последующем будет способствовать их конвергенции [3, 6, 8].

Синдром циклической рвоты фигурирует под разными названиями как «периодический синдром», «ацетонемическая рвота», «автономная эпилепсия», «конвульсивный эквивалент», «мигрень, которая сопровождается тошнотой и рвотой».

Дети с НААК сразу после рождения отличаются повышенной возбудимостью, эмоциональной лабильностью, нарушением сна, пугливостью. Возможна аэрофагия и пилороспазм. К годовалому возрасту они обычно заметно отстают в массе от сверстников. Нервно-психическое развитие, напротив, опережает возрастные нормы. Дети быстро овладевают речью, проявляют любознательность, интерес к окружающему, хорошо запоминают и пересказывают услышанное, однако часто в поведении проявляют упрямство и негативизм. Начиная с 2–3-летнего возраста у них отмечаются эквиваленты

подагрических приступов и кризов в виде преходящих ночных болей в суставах, абдоминальных болей спастического характера, дискинезий желчевыводящих путей и желудка, непереносимости запахов, других идиосинкразий, мигрени, ацетонемических кризов. Иногда прослеживается стойкий субфебрилитет. Возможны тики, хореические и тикоподобные гиперкинезы, аффективные судороги, логоневроз, энурез. Нередко отмечаются респираторные и кожные аллергические проявления в виде атопической бронхиальной астмы, атопического дерматита, крапивницы, отёка Квинке, причем в возрасте до 1 года аллергические поражения кожи крайне редки и проявляются, как правило, после 2–3 лет. В патогенезе кожного синдрома имеют значение не только аллергические, но и парааллергические (неиммунные) реакции, обусловленные освобождением биологически активных веществ, уменьшением синтеза циклических нуклеотидов и мощным ингибирующим действием мочевой кислоты на аденилциклазу. Одним из типичных проявлений НААК является салурия с преимущественной уратурией. Выделение солей периодически наблюдается одновременно с дизурией, не связанной с инфекцией. Однако возможно развитие пиелонефрита, который часто присоединяется при нефролитиазе. У детей препубертатного и пубертатного возраста часто выявляется астено-невротический или психастенический тип акцентуации. У девочек проявляются истероидные черты характера. Среди неврозов преобладает неврастения. Вегетативно-сосудистая дисфункция чаще протекает по гиперкинетическому типу.

Наиболее выраженным проявлением обменных нарушений у детей с НААК, требующим интенсивной врачебной помощи, является ацетонемический криз. Его развитию может способствовать множество факторов, которые в условиях повышенной возбудимости нервной системы воздействуют стрессогенно: испуг, боль, конфликт, гиперинсоляция, физическое или психоэмоциональное напряжение, смена микросоциальной среды, пищевые погрешности (большое содержание белков и жиров) и даже положительные эмоции в «избытке». Повышенная возбудимость вегетативных центров гипоталамуса, которая имеет место при НААК, под действием стрессогенных факторов вызывает усиленный липолиз и кетогенез, вследствие чего образуется большое количество кетоновых тел. В условиях дефицита ферментов b-окислителей кетоновых тел, последние накапливаются в тканях и биологических жидкостях организма и вызывают кетоацидоз. При этом возникает раздражение рвотного центра ствола головного мозга, которое вызывает рвоту.

Ацетонемические кризы возникают внезапно или после предвестников (ауры), к которым можно отнести анорексию, вялость, возбуждение, мигренеподобную головную боль, тошноту, абдоминальные боли преимущественно в околопупочной области, ахоличный стул, запах ацетона изо рта.

Клиническая картина ацетонемического криза [5]:

- многократная или неукротимая рвота в течение 1–5 дней (попытка напоить или покормить ребёнка провоцирует рвоту);
 - дегидратация и интоксикация (бледность кожи с характерным румянцем, гиподинамия, мышечная гипотония);
 - беспокойство и возбуждение в начале криза сменяются вялостью, слабостью, сонливостью, в редких случаях возможные симптомы менингизма и судороги;
 - гемодинамические нарушения (гиповолемия, ослабление сердечных тонов, тахикардия, аритмия);
-

- спастический абдоминальный синдром (схваткообразные или упорные боли в животе, тошнота, задержка стула);
- увеличение печени на 1–2 см, сохраняющееся в течение 5–7 дней после купирования криза;
- повышение температуры тела до 37,5–38,5 градусов;
- наличие в моче, рвотных массах, выдыхаемом воздухе ацетона, в крови – повышенной концентрации кетоновых тел;
- гипохлоремия, метаболический ацидоз, гипогликемия, гиперхолестеринемия, бета-липопротеидемия;
- в периферической крови умеренный лейкоцитоз, нейтрофилёз, умеренное повышение СОЭ.

За рвотный акт отвечают две функционально различные структуры продолговатого мозга – рвотный центр в латеральной ретикулярной формации и хеморецепторная триггерная зона в ромбовидной ямке на дне четвертого желудочка, поэтому механизмов тошноты и рвоты два. Первый связан с афферентной импульсацией от органов пищеварения непосредственно рвотного центра. Вторым обусловлен стимуляцией триггерной зоны такими медиаторами, как серотонин, ангиотензин II, вазоактивный интестинальный полипептид, дофамин, антидиуретический гормон и др., а также рядом лекарственных препаратов, эндотоксинами грамположительных бактерий. Через вегетативные гипоталамические центры под воздействием стресса происходит активация жиромобилизующих гормонов (соматотропин, липотропин), что приводит к избыточному липолизу и кетогенезу, при этом образуется большое количество кетоновых тел.

Кетоновые тела относятся к токсическим веществам и тянут за собой цепочку неблагоприятных последствий для организма: метаболический ацидоз, вазоконстрикцию, гиповолемию, гипокапнию, гипогликемию. Избыток кетонов раздражает слизистую оболочку пищевого канала, модулируя спастическую абдоминальную боль и рвоту, оказывает наркотическое действие на центральную нервную систему, вызывая нарушение сознания вплоть до комы. Токсическое действие кетоновых тел дестабилизирует мембраны клеток тканей, нарушая биоэнергетические процессы, электролитный баланс и белково-липидно-углеводное соотношение. Такие неблагоприятные эффекты «одевают» маску многих заболеваний и требуют тщательной дифференциальной диагностики.

Кетоз в целом неспецифический синдром. Его проявления (кетацидоз, кетонурия) можно наблюдать, в той или иной степени выраженности, при многих заболеваниях: декомпенсированном сахарном диабете, инсулиновой гипогликемии, ренальной глюкозурии, гликогенозах, тиреотоксикозе, инфекционном токсикозе, токсическом поражении печени, гиперинсулизме, черепно-мозговой травме, опухоли мозга, болезни Иценко-Кушинга, голодании. Во всех подобных ситуациях клиническая картина определяется основным заболеванием, а кетонемия расценивается как вторичный ацетонемический синдром [1].

Одной из причин повышенного образования кетоновых тел у детей могут быть снижение концентрации глюкозы и относительно высокий уровень неэстерифицированных жирных кислот [2]. Развитию кетоза у детей также способствует врожденная или временная недостаточность ферментов, которая обуславливает α -окисление жирных кислот. Особенностью метаболизма у детей также является снижение процессов кетолиза, т.е.

утилизации кетоновых тел. Важным показателем склонности детей к кетонемии считают слабую ответную реакцию на глюкагон во время голодания, а также меньшее количество гликогена при более высоком уровне метаболизма [2, 10].

В клинической практике для обнаружения кетоновых тел используют преимущественно качественные и полуколичественные пробы, которые позволяют быстро определить патологическое увеличение концентрации кетоновых тел в моче. В соответствии с этими методиками наличие ацетоацетата в клиническом анализе мочи может изменяться от «одного плюса» (+) до четырех плюсов (++++). Определение кетоновых тел в моче – это косвенный показатель кетонемии, так как выраженность ацетонурии в «+++» соответствует повышению уровня кетоновых тел в крови в 400 раз, а «++++» – в 600 раз. [7, 10].

Лечение первичного ацетонемического синдрома у детей комплексное, проводится в три этапа и направлено на купирование ацетонемического криза, профилактику рецидивов и улучшения качества жизни пациентов. На всех этапах основными задачами лечебных мероприятий являются элиминация кетонов из организма, ликвидация гипогликемического кетоацидоза, метаболическая и водно-электролитная коррекция [1].

По данным зарубежных специалистов, практически 50% пациентов с ацетонемическим синдромом требуют внутривенного введения жидкости. Средние затраты на обследование и лечение одного больного с этой патологией в США составляют 17 тысяч долларов [11].

С учетом того, что при ацетонемическом синдроме рвота является одним из ведущих симптомов, ее нивелирование на фоне проводимой комплексной терапии представляется как важный фактор достижения успеха в лечении заболевания. В этом отношении наше внимание привлекает препарат «Домрид», действующим веществом которого является домперидон – прокинетик, антагонист рецепторов допамина. Противорвотное действие препарата обусловлено сочетанием периферического (гастрокинетического) действия и антагонизма к рецепторам допамина (D2) в триггерной зоне хеморецепторов. Домперидон повышает тонус в нижнем отделе пищевода, улучшает антродуоденальную подвижность и ускоряет опорожнение желудка. Практически не влияет на желудочную секрецию. Домперидон практически не проникает через гематоэнцефалический барьер. Удобна форма выпуска препарата в виде суспензии (в 1 мл суспензии содержится 1 мг домперидона) с хорошими вкусовыми качествами.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: анализ результатов назначения препарата «Домрид» в комплексном лечении детей с ацетонемическим синдромом в периоде ацетонемического криза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проведен анализ лечения 40 детей в возрасте от 5 до 9 лет с первичным ацетонемическим синдромом в периоде ацетонемического криза, из них 21 мальчик и 19 девочек (таблица 1). Анализировалась группа детей, которая дополнительно получала «Домрид» (основная группа), и группа детей, которая получала традиционное лечение (контрольная группа).

Диагноз установлен на основании анамнестических, клинических и лабораторных данных. Подтверждением наличия ацетона в организме детей служило наличие ацетонурии с определением кетонов с помощью качественной пробы Ланге и оценкой полученных результатов в плюсах от 1 (+) до 4 (++++).

Таблица 1. Общая характеристика больных с ацетонемическим синдромом

Показатель	Значение	
	Основная группа, n = 20	Контрольная группа, n = 20
Возраст, годы (M ± m)	6,1 ± 0,5	6,3 ± 0,4
Под (М/Д), n	11/9	10/10
Провоцирующие факторы развития заболевания, n (%)		
Инфекции	8 (40)	7 (35)
Стрессовые ситуации	7 (35)	3 (15)
Диетические погрешности	3 (15)	7 (35)
Другие причины	2 (10)	3 (15)
Виды терапии, n (%)		
Базисная терапия	20 (100)	20 (100)
С включением суспензии «Домрид»	20 (100)	-

Условные обозначения: (М/Д) – мальчики, девочки; n – количество детей.

Базисная терапия детей с ацетонемическим синдромом включала в себя: очищение кишечника 1–2% раствором бикарбоната натрия, инфузионную терапию (5% раствор глюкозы, 0,9% раствор натрия хлорида в соотношении 1:1 или 1:2), оральную регидратацию (растворы для пероральной регидратации, щелочное питье), энтеросорбенты (ентеросгель, смекта), при необходимости системные и селективные спазмолитики. Соблюдались ацетогенная диета (жидкие гречневая, геркулесовая, манная каши на воде, овощной суп, картофельное пюре, печеное яблоко, сухари, сухое печенье).

Основную группу (ОГ) составили 20 детей, которые в комплексной терапии ацетонемического криза с учетом базисной терапии, еще получали и суспензию «Домрид» по 0,25 мг (0,25 мл) на 1 кг массы тела ребенка 3 раза в сутки на голодный желудок или за 20–30 минут до еды при восстановлении энтерального питания.

В контрольную группу (КГ) включены 20 детей с ацетонемическим кризом, получившие только базисную терапию. Группы сравнения сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания.

Эффективность препарата «Домрид» оценивалась на основе динамики регресса основных проявлений ацетонемического синдрома, таких как интоксикация, рвота, боль в животе, аппетит, жажда, расправление кожной складки, степень ацетонурии с верификацией каждого из них по тяжести от 0 до 3 баллов (таблица 2).

Таблица 2. Оценка степени тяжести ацетонемического синдрома

Клинические симптомы	Клиническая трактовка в баллах			
	0	1	2	3
Симптомы интоксикации	Отсутствуют	Незначительные	Умеренные	Выраженные
Рвота	Отсутствует	От 2 до 5 раз	От 5 до 10 раз	10 и более раз
Боль в животе	Отсутствует	Слабая	Умеренная	Сильная
Аппетит	Сохранен	Сниженный	Резко сниженный	Отсутствует
Жажда	Пьет нормально	Пьет жадно	Пьет вяло	Не пьет
Кожная складка (Расправление)	< 2 секунд	2–5 секунд	5–10 секунд	> 10 секунд
Степень ацетонурии	Отсутствует (-)	Незначительная (+,++)	Умеренная (+++)	Выраженная (++++)

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До начала лечения состояние детей обеих групп было нарушенным. Так, выраженные симптомы интоксикации отмечены у 13 (65%) детей ОГ и 12 (60%) детей КГ, соответственно умеренные – у 7 (35%) и 8 (40%). Ацетонемическая рвота отмечена у всех детей с частотой более 10 раз за сутки по 3 (по 15%) детей в каждой группе, с частотой в интервале от 5 до 10 раз - у 9 (45%) детей ОГ и 8 (40%) детей КГ и частотой от 2 до 5 раз – соответственно 8 (40%) детей ОГ и 9 (45%) детей КГ. Тяжести состояния соответствовал и уровень степени ацетонурии – от (+++) до (++++).

В той или иной мере дети отмечали боли в животе с преобладанием более умеренного характера у 15 (75%) детей ОГ и 13 (65%) детей КГ. Аппетит отсутствовал или был резко снижен у 14 (70%) детей ОГ и 16 (80%) детей КГ, они неохотно или вообще не пили жидкость в 17 (85%) случаях ОГ и 15 (75%) случаях КГ, было отмечено замедление расправления кожной складки.

Провоцирующими факторами развития ацетонемического криза в большинстве случаев выступали инфекции, диетические погрешности и стрессовые ситуации (таблица 1).

В результате исследований нами установлено, что у детей при лечении ацетонемического синдрома применение в комплексной терапии препарата «Домрид» способствует более быстрой ликвидации проявлений ацетонемического криза и выздоровлению (таблица 3). В основной группе, по сравнению с контрольной, быстрее купировались симптомы интоксикации, практически с первых часов применения препарата уменьшалась и к 2–3-му дню терапии прекращалась рвота у детей (в ГК позже, до 3–5 дней), быстрее регрессировали боли в животе и быстрее восстанавливался аппетит, дети охотнее пили жидкость, восстанавливался нормальный гидробаланс.

Таблица 3. Динамика клинико-лабораторных показателей в баллах при лечении ацетонемического криза у детей основной и контрольной групп.

Симптомы	До лечения	Дни лечения			
		1	2	3	5
Основная группа, n = 20					
Симптомы интоксикации	2,65 ± 0,20	2,21 ± 0,22	1,90 ± 0,32	1,05 ± 0,18*	0,10 ± 0,07*
Рвота	2,00 ± 0,20	1,49 ± 0,18	0,88 ± 0,03*	0,20 ± 0,08*	0*
Боль в животе	2,05 ± 0,21	1,55 ± 0,22	0,85 ± 0,17*	0,61 ± 0,09*	0,20 ± 0,08*
Аппетит	1,80 ± 0,18	1,51 ± 0,17	1,28 ± 0,19	0,80 ± 0,08*	0,10 ± 0,07*
Жажда	2,20 ± 0,19	1,69 ± 0,18	1,01 ± 0,06*	0,51 ± 0,08*	0,15 ± 0,06*
Кожная складка (Расправление)	1,91 ± 0,19	1,40 ± 0,18	0,80 ± 0,08*	0,51 ± 0,08*	0*
Степень ацетонурии	2,80 ± 0,40	2,54 ± 0,21	1,66 ± 0,21*	1,10 ± 0,06*	0,15 ± 0,06*

Симптомы	До лечения	Дни лечения			
		1	2	3	5
Основная группа, n = 20					
Контрольная группа, n = 20					
Симптомы интоксикации	2,63 ± 0,21	2,31 ± 0,35	2,10 ± 0,18	1,11 ± 0,17*	0,20 ± 0,08*
Рвота	1,98 ± 0,19	1,69 ± 0,18	1,40 ± 0,18	0,82 ± 0,07*	0,10 ± 0,07*
Боль в животе	2,01 ± 0,22	1,54 ± 0,17	0,86 ± 0,07*	0,68 ± 0,08*	0,22 ± 0,07*
Аппетит	1,82 ± 0,18	1,62 ± 0,18	1,33 ± 0,18	0,81 ± 0,09*	0,20 ± 0,08*
Жажда	2,22 ± 0,20	1,82 ± 0,18	1,71 ± 0,19	0,84 ± 0,08*	0,10 ± 0,07*
Кожная складка (Расправление)	1,89 ± 0,18	1,71 ± 0,19	1,53 ± 0,18	0,80 ± 0,08*	0,10 ± 0,07*
Степень ацетонурии	2,76 ± 0,35	2,62 ± 0,18	2,11 ± 0,19	1,43 ± 0,18*	0,20 ± 0,08*

Примечание:

1. Дети основной группы получали препарат «Домрид» на фоне базисной терапии, дети контрольной группы получали только базисную терапию.

2. * - Отличия между показателями в группах вероятны ($p < 0,05$).

Статистически достоверными уже на вторые сутки комплексной терапии ацетонемического криза с использованием препарата «Домрид» были: уменьшение частоты рвоты и болей в животе. Отмечалась тенденция к восстановлению гидробаланса с улучшением питьевого режима детей, в то же время в группе контроля – только на третьи сутки.

«Домрид» хорошо переносился детьми, только у одного мальчика (5%) возникли сложности органолептического характера при использовании препарата, решением которых было разведение препарата в 100 мл воды и использование его в режиме оральной регидратации.

ВЫВОДЫ

1. Ацетонемический синдром у детей – актуальная проблема педиатрии.
2. Применение препарата «Домрид» у детей в комплексной терапии ацетонемического синдрома в периоде ацетонемического криза повышает эффективность лечебных мероприятий.

Статья опубликована в журнале «Здоровье ребенка» №1–2012.

Список литературы находится в редакции.

Домрид®

домперидон
суспензия оральная 100 мл



Препарат выбора при рвоте у детей с первых дней жизни



Нормализует моторику желудка

Информация о лекарственном средстве для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.
Домрид® РХ МЗ Украины № UA/8976/02/01 от 21.07.2012 № 596. **Состав.** Действующее вещество: domperidone. 1 мл суспензии содержит домперидона 1 мг. **Лекарственная форма.** Суспензия оральная. **Фармакопералатическая группа.** Стимуляторы перистальтики (пропульсанты). Код АТС А03F А03. **Показания.** Ослабление симптомов тошноты и рвоты. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата. Не следует применять препарат, если стимуляция двигательной функции желудка может быть опасной, например, при желудочно-кишечной кровотечении, механической непроходимости или перфорации. **Побочные реакции.** Со стороны иммунной системы: очень редко – анафилактические реакции, включая анафилактический шок, ангионевротический отек, отек лица, рук, голеней или ступней, крапивница, аллергические реакции. Со стороны эндокринной системы: редко – повышение уровня пролактина в плазме крови. **Психические расстройства:** редко – нервозность; очень редко – агитация. Со стороны нервной системы: часто – сухость во рту, головная боль; нечасто – бессонница, головокружение, жажда, вялость, раздражительность, повышенная возбудимость; редко – экстрапиримидные расстройства; очень редко – сонливость, судороги. Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – стенокардия, ощущение сердцебиения, нарушение частоты и ритма сердечных сокращений, удлинение интервала QT, желудочковые аритмии. Со стороны пищеварительного тракта: редко – гастроэстиминальные расстройства, включая абдоминальную боль в животе, диарею, регургитацию, изменение аппетита, тошноту, изжогу, запор; очень редко – кратковременные кишечные спазмы. Со стороны кожи: редко – зуд, сыпь. Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: редко – галакторея, гинекомастия, авенорек. Со стороны мочевыделительной системы: редко – частое мочеиспускание, дисурия. Со стороны опорно-двигательной системы: редко – боль в ногах, астения. **Прочие:** редко – конъюнктивит, слезотечение.

Полная информация содержится в инструкции для медицинского применения препарата.

Производитель:
«Кусум Фарм»
Украина, г. Сумы
01440 495 82 88
www.kusumfarm.com

13/73/13/03