



УКРАЇНА

(19) UA (11) 64716 (13) U  
(51) МПК (2011.01)  
A61K 33/00ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ АЦЕТОНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ У ДІТЕЙ

1

2

(21) u201107250

(22) 08.06.2011

(24) 10.11.2011

(46) 10.11.2011, Бюл. № 21, 2011 р.

(72) МАРУШКО ЮРІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ, МОШ-  
КІНА ТЕТЯНА ВІТАЛІЙВНА(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ(57) Спосіб лікування ацетонемічного синдрому у  
дітей, що включає застосування лікарських засо-

бів, який **відрізняється** тим, що на фоні базисної терапії з 1 дня додатково призначають розчин для оральної регідrataції BioGaia ORS за схемою: перші 2 дні від початку ацетонемічного кризу - по 250 мл розчину 4-6 разів на добу, на 3 та 4 дні - по 250 мл 2-3 рази на добу, а з 5 дня - по 250 мл 1 раз на добу протягом 10 днів, загальний курс лікування 14 днів.

Корисна модель, що заявляється, належить до медицини, зокрема до педіатрії і може бути використана для лікування ацетонемічного синдрому у дітей.

Проблема ацетонемічного синдрому (АС) в сучасній педіатрії набуває все більшої актуальності. За даними різних авторів ацетонемічний синдром зустрічається у 4-6 % дітей віком від 1 до 13 років, частіше у осіб жіночої статі. Середнім віком дебюту ацетонемічного синдрому вважається 5 років. За даними зарубіжних джерел біля половини пацієнтів з ацетонемічним синдромом в момент ацетонемічного кризу (АК) потребують госпіталізації та проведення інфузійної терапії [3, 5].

Ацетонемічний синдром (синдром циклічної ацетонемічної блювоти, недіабетичний кетоацидоз, недіабетичний кетоз) - патологічний стан, основними симптомами якого є напади ацетонемічної блювоти, виражена кетонемія та ацетонурія, що розвиваються на тлі надлишкового утворення продуктів неповного окислення жирних кислот та метаболізму кетогенних амінів.

В сучасній педіатрії розрізняють первинний та вторинний ацетонемічний синдром. Вважається, що первинний (ідіопатичний) АС розвивається на тлі нервово-артритичного діатезу (НАД). НАД - це ензимодефіцитний синдром, в основі якого лежать порушення пуринового обміну з надмірною продукцією сечової кислоти та її попередників, нестійкість інших видів обміну речовин (у першу чергу вуглеводного та ліпідного) зі схильністю до кетову [6]. Вторинні АС - це кетози, що виникають на фоні інфекційних, ендокринних або соматичних захворювань, тобто мають визначений провокуючий чинник [2].

Тригерним фактором розвитку кетозу є стрес (психоемоційне напруження, інфекційні та ендокринні захворювання, токсичні агенти, аліментарні чинники), в результаті якого збільшується концентрація контринсулярів. На фоні відносної або абсолютної недостатності вуглеводів активізується ліполіз, підвищується концентрація ацетил-КоА. В умовах недостатності оксалоацетату (внаслідок дефіциту вуглеводів) включення ацетил-КоА в цикл Кребса обмежене, його утилізація іде за рахунок утворення кетонових тіл (ацетону, ацетооцтової та  $\beta$ -оксимасляної кислот). Внаслідок зміни співвідношення ацетил-КоА та дегідрогеназ, особливо малатдегідрогенази, порушуються окислювально-відновні перетворення малату та оксалоацетату, а також окислювальне декарбоксилювання малату до пірувату. За таких умов превалює анаеробний шлях гліколізу, кінцевим продуктом якого є молочна кислота [1, 2, 6].

Накопичення в організмі кетонових тіл та лактату веде до розвитку метаболічного ацидозу, що провокує гіпоглікемію, гіпокапнію, гіповолемію та вазоконстрикцію, в тому числі судин головного мозку [1, 2]. Надлишок кетонів спричиняє підсилене виведення їх із сечею (ацетонурію) та зменшення ниркової реабсорбції води, разом з цим втрачається велика кількість натрію, калію, хлору та фосфору [5]. Крім того, кетонові тіла мають прямий токсичний вплив на центральну нервову систему, та інші органи і тканини. Подразнюючи блювотний центр стовбура головного мозку та слизову оболонку шлунково-кишкового тракту вони викликають блювоту та спастичні абдомінальні болі. Збудження інших вегетативних центрів гіпоталамуса - судинно-рухового, терморегуляторного

(19) UA (11) 64716 (13) U

зумовлює виникнення наступних симптомів, характерних для АК [4]. Токсична дія кетонів тіл на тканини реалізується за рахунок їх здатності розчиняти ліпідний біслой мембран, що порушує електrolітний баланс та біоенергетичні процеси в клітині [1, 2]. На тлі зазначених порушень розвивається токсикоз-ексикоз, артеріальна та м'язова гіпотонія, зниження ударного об'єму серця, порушення ниркової фільтрації, в тяжких випадках може спостерігатися колаптоїдний стан, з грубим порушенням центральної та периферичної гемодинаміки, анурією [5].

Отже ацетонемічний криз - це важкий патологічний стан, що потребує невідкладних заходів лікування, основним напрямком яких є корекція метаболічних порушень, дегідратації та дизелектролітмії. В наш час ведеться постійний пошук нових методів та напрямків лікування АС у дітей, важливим є необхідність профілактичних заходів при АС.

Нашу увагу привернув БіоГая ОРС порошок для приготування розчину для оральної регідратації - BioGaia ORS (Oral Rehydration Solution), що виробляється фірмою "BioGaia", Іспанія. До складу даного препарату входять (крім традиційних натрію, калію, хлоридів, глюкози та цитрату), цинк та *Lactobacillus reuteri*.

Цинк є есенціальним мікроелементом, що входить до складу більш ніж 300 металоферментів, зокрема малатдегідрогенази (ключовий фермент циклу Кребса - каталізує реакцію перетворення малату в оксалацетат) та лактатдегідрогенази (каталізує окислення лактату до пірувату), а тому має здатність попереджувати розвиток лактатацидозу. Цинк забезпечує нормальну діяльність підшлункової залози, без нього неможливий синтез інсуліну. Крім того, цинк сприяє стабілізації клітинних мембран і є потужним фактором антиоксидантного захисту. Цинк є незамінним для генної експресії і метаболізму нуклеїнових кислот, а, відповідно, і всіх процесів росту і диференціації клітин. Доведена роль цинку у регуляції імунних процесів, стимулюючи Т-клітинний захист, він є важливим у боротьбі організму з вірусною, протозойною та грибковою інфекцією.

*Lactobacillus reuteri* є типовим представником нормальної мікрофлори кишечника. Завдяки своїй здатності продукувати молочну та оцтову кислоти, перекис водню, специфічні антимікробні субстанції - реутерин та рейтероциклін, *L.reuteri* пригнічує ріст патогенних мікроорганізмів, в тому числі *H. Pylori*, не впливаючи при цьому на корисну мікрофлору. Позитивний імунний вплив *L.reuteri* також обумовлений взаємодією з імунокомпетентними клітинами та стимулюванням продукції цитокінів.

Враховуючи такий склад BioGaia ORS, він може бути ефективним у комплексній терапії ацетонемічного синдрому у дітей, в тому числі і з розладами травного каналу.

Найбільш близьким до способу, що заявляється, є спосіб лікування ацетонемічного синдрому у дітей, вибраний за прототип, який включає застосування лікарських засобів [4], а саме Регідрону у комплексній терапії. Цей спосіб впливає переважно на водно-електролітний баланс, але не охоп-

лює всіх ланок патогенезу ацетонемічного синдрому.

Задача, яку вирішує спосіб, що заявляється, полягає в оптимізації лікування за рахунок впливу на патогенез розвитку кетозу та метаболічного ацидозу: нормалізації роботи цинковмісних ферментів (лактатдегідрогенази, малатдегідрогенази), активації циклу Кребса, стабілізації клітинних мембран та посилення антиоксидантного захисту.

Технічний результат, що досягається, буде полягати в швидкій регресії клінічних проявів ацетонемічного синдрому, усуненні кетонемії та кетонурії, що сприятиме одужанню пацієнтів в короткі строки.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі, який включає застосування лікарських засобів, згідно з корисною моделлю, на фоні базисної терапії з 1 дня додатково призначають розчин для оральної регідратації BioGaia ORS за схемою: перші 2 дні від початку ацетонемічного кризу - по 250 мл розчину 4-6 разів на добу, на 3 та 4 дні - по 250 мл 2-3 рази на добу, а з 5 дня - по 250 мл 1 раз на добу протягом 10 днів, загальний курс лікування 14 днів.

За відомими літературними даними такий спосіб лікування ацетонемічного синдрому у дітей невідомий.

Спосіб здійснюється наступним чином:

Під спостереженням знаходилось 50 дітей (26 дівчат та 24 хлопці) віком від 1,5 до 6 років, що перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні молодшого дитинства ДКЛ № 5 м. Києва, з гострою респіраторною вірусною інфекцією, ускладненою ацетонемічним синдромом. Діагноз встановлювали на підставі загально-клінічного та лабораторно-інструментального обстеження пацієнтів, з визначенням кетонів у сечі якісною пробою Ланге (результат оцінювали в «+»).

Ступінь важкості перебігу ацетонемічного синдрому визначали за 5-ти бальною шкалою, розробленою В.В. Бережним та співав. [1].

Всі пацієнти отримували патогенетичну терапію ацетонемічного синдрому, що включала призначення прокінетиків, ентеросорбентів, ферментативних препаратів, спазмолітиків, оральну регідратацію та очищення кишечника 1 % розчином соди, за показаннями інфузійну терапію, а також етіотропне лікування основного захворювання. Впродовж 7 днів діти підлягали ацетогенній дієті, з високим вмістом вуглеводів, що легко засвоюються, та обмеженням жирів.

Основну групу склали 30 дітей, що в комплексній терапії ацетонемічного синдрому отримували BioGaia ORS. Із них 15-ти пацієнтам за показаннями проводилась інфузійна терапія (протягом 1-2 днів глюкозо-сольовими розчинами), що зумовило розподіл дітей основної групи на дві підгрупи. До групи контролю віднесено 20 досліджуваних, що отримували препарати для оральної регідратації інших виробників. За віковим та статевим складом обидві групи були тотожними. У дітей контрольної групи показань для інфузійної терапії не спостерігалось, тому співставлення динаміки регресу симптомів АС проводилось між ними та пацієнтами II

підгрупи, що отримували тільки оральну регідратацію BioGaia ORS.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.1 (StatSoft, USA), з використанням стандартних методів варіаційної статистики (обчислення середніх, стандартного відхилення, середньої похибки), достовірність оцінювали за t-критерієм Стьюдента.

Під час обстеження дітей основної та контрольної груп оцінювали частоту клінічних проявів АС до початку лікування (таблиця № 1).

Таблиця № 1

Частота клінічних проявів АС у дітей основної та контрольної груп, у відсотках

Клінічні симптоми АС	Основна група (n=30)		Контрольна група (n=20)	
	абс.	%	абс.	%
Блювота	30	100,0	20	100,0
Анорексія або зниження апетиту	30	100,0	20	100,0
Гіпертермія	28	93,3	18	90,0
Абдомінальний біль	27	90,0	16	80,0
Інтوكсикація, гіподинамія	29	96,7	19	95,0
Ацетонурія	30	100,0	20	100,0

Дослідження показало, що в обох групах в 100 % випадків спостерігались блювота різного ступеня тяжкості та анорексія. В усіх дітей виявлена ацетонурія, за якісною пробою Ланге - від «+++» до «+++++». Також у більшості пацієнтів нами визначено такі характерні для АС явища, як підвищення температури тіла, абдомінальний біль, симптоми інтоксикації та гіподинамії. В процесі клінічного обстеження у 5 дітей основної групи

виявлено розрідження стільця, в копрограмі - кількість лейкоцитів у межах норми, слиз, елементи дріжджоподібного гриба. Також 3 дітей в цій групі скаржились на схильність до закрелів.

Тяжкість стану дітей обох груп залежала від ступеня вираженості клінічних проявів ацетонемічного синдрому, що оцінювали за 5-ти бальною шкалою (таблиця № 2).

Таблиця № 2

Клінічна характеристика симптомів АС у дітей основної та контрольної груп, у балах

Клінічні симптоми АС	Основна група		Контрольна група
	I підгрупа	II підгрупа	
Блювота	4,46±0,19	4,0±0,17	3,95±0,15
Анорексія або зниження апетиту	4,40±0,16	3,87±0,22	3,95±0,19
Абдомінальний біль	2,73±0,15	2,33±0,29	2,20±0,2
Інтоксикація, гіподинамія	4,67±0,12	3,73±0,27	3,70±0,23
Ацетонурія	4,7±0,13	4,13±0,26	4,0±0,18

Як видно з таблиці № 2, найбільша інтенсивність проявів ацетонемічного синдрому спостерігалась у 15 дітей основної групи, що обумовило виділення їх у I підгрупу, в якій проводилась інфузійна терапія. Так ступінь вираженості блювоти в зазначеній підгрупі в середньому дорівнював 4,46±0,19 балам, дещо меншими - 4,40±0,16 бала - були прояви анорексії. Максимальних значень, у осіб I підгрупи, досягали показники інтоксикації та ацетонурії - 4,67±0,12 та 4,7±0,13 балів відповідно. Натомість інші 15 дітей основної групи не мали показань до інфузійної терапії (II підгрупа), ступінь вираженості у них симптомів ацетонемічного синдрому була меншою, як і у групі контролю. Найбільш інтенсивно у II підгрупі дітей проявлялися ацетонурія (4,13±0,26 бала) та блювота (4,0±0,17 бала), приблизно таку ж вираженість цих симптомів ми спостерігали в контрольній групі, відповідно - 4,0±0,18 та 3,95±0,15 балів. Такі клінічні прояви, як абдомінальний біль, в усіх обстежуваних осіб

проявлялись не так інтенсивно, їх значення в середньому були меншими за 4 бали.

В процесі дослідження ми оцінювали динаміку регресу клінічних симптомів ацетонемічного синдрому на 1-5 добу від початку лікування (таблиця № 3). Як показали наші спостереження, вже за перші 24 години терапії з включенням BioGaia ORS, у 53,3 % дітей I підгрупи та у 46,7 % дітей II підгрупи вдалося купірувати блювоту. В той же з першої доби лікування визначалось значне зниження частоти проявів інтоксикації та анорексії - в 33,3 % та 40 % випадків у I та II підгрупі відповідно. Натомість у групі контролю ми спостерігали таку динаміку тільки у 20 % досліджуваних. Максимальне зниження частоти ацетонурії в основній групі, визначалось на 3-тю добу, коли у 60 % (I підгрупа) та 66,7 % (II підгрупа) дітей ацетон у сечі не виявлявся. В контрольній групі таку динаміку ацетонурії ми спостерігали на добу пізніше.

Таблиця № 3

Частота клінічних проявів АС у дітей основної та контрольної груп в динаміці лікування, у відсотках

Клінічні симптоми АС	Групи порівняння		Доба від початку лікування				
			1	2	3	4	5
Блювота	Основна група	I (n=15, %)	46,7	26,7	13,3	0	0
		II (n=15, %)	53,3	20,0	13,3	0	0
	Контрольна група (n=20, %)		75,0	50,0	30,0	15,0	0
Анорексія або зниження апетиту	Основна група	I (n=15, %)	66,7	53,3	33,3	13,3	0
		II (n=15, %)	60,0	46,7	20,0	13,3	0
	Контрольна група (n=20, %)		80,0	65,0	50,0	25,0	10
Гіпертермія	Основна група	I (n=15, %)	73,3	46,7	26,7	13,3	0
		II (n=15, %)	66,7	40,0	20,0	0	0
	Контрольна група (n=20, %)		70,0	45,0	30,0	10,0	0
Абдомінальний біль	Основна група	I (n=15, %)	53,3	26,7	13,3	0	0
		II (n=15, %)	53,3	33,3	13,3	0	0
	Контрольна група (n=20, %)		60,0	40,0	20,0	10,0	0
Інтоксикація, гіподинамія	Основна група	I (n=15, %)	60,0	40,0	26,7	0	0
		II (n=15, %)	66,7	46,7	20,0	0	0
	Контрольна група (n=20, %)		80,0	55,0	35,0	25,0	10
Ацетонурія	Основна група	I (n=15, %)	100,0	66,7	40,0	13,3	0
		II (n=15, %)	93,3	60,0	33,3	20,0	0
	Контрольна група (n=20, %)		100,0	80,0	50,0	35,0	10

Загалом у дітей, що отримували BioGaia ORS, визначався більш швидкий регрес проявів ацетонемічного синдрому. Так на 5-ту добу від початку лікування в основній групі ми спостерігали нормалізацію всіх клінічних параметрів, в той час як у

групі контролю у 10 % дітей ще зберігались прояви анорексії та інтоксикації, ацетонурія.

Клінічна характеристика симптомів ацетонемічного синдрому в динаміці лікування, що визначалась у балах, подана у таблиці 4.

Таблиця 4

Клінічна характеристика симптомів АС у дітей основної та контрольної груп в динаміці лікування, у балах

Клінічні симптоми АС	Групи порівняння		Доба від початку лікування			
			0	1	2	3
Блювота	Основна група	I	4,46±0,19	2,6±0,36 <sup>#</sup>	1,4±0,19	1,13±0,09
		II	4,0±0,17	2,4±0,36 <sup>#,*</sup>	1,46±0,26*	1,2±0,14
	Контрольна група		3,95±0,15	3,6±0,27	2,5±0,36	1,7±0,21
Анорексія або зниження апетиту	Основна група	I	4,40±0,16	2,8±0,35 <sup>#</sup>	1,93±0,24	1,4±0,16
		II	3,87±0,22	2,46±0,34 <sup>#</sup>	1,73±0,23	1,4±0,24
	Контрольна група		3,95±0,19	3,2±0,32	2,45±0,28	1,95±0,18
Абдомінальний біль	Основна група	I	2,73±0,15	1,8±0,2 <sup>#</sup>	1,27±0,12	1,13±0,09
		II	2,33±0,29	1,93±0,25	1,4±0,16	1,26±0,15
	Контрольна група		2,20±0,2	2,15±0,28	1,75±0,24	1,3±0,14
Інтоксикація, гіподинамія	Основна група	I	4,67±0,12	2,73±0,38 <sup>#</sup>	1,86±0,31	1,33±0,15
		II	3,73±0,27	2,53±0,32 <sup>#,*</sup>	1,8±0,26*	1,33±0,19*
	Контрольна група		3,70±0,23	3,65±0,27	2,85±0,39	2,15±0,22
Ацетонурія	Основна група	I	4,7±0,13	3,67±0,13 <sup>#</sup>	2,2±0,24	1,53±0,19
		II	4,13±0,26	3,13±0,26 <sup>#,*</sup>	2,1±0,24*	1,46±0,17*
	Контрольна група		4,0±0,18	3,95±0,17	3,0±0,26	2,2±0,21

Примітка:

<sup>#</sup> p<0,01 при порівнянні всередині груп відносно показників до початку лікування;

\* p&lt;0,05 при порівнянні із групою контролю.

Як видно з таблиці 4, вже на 1-шу добу від початку лікування у дітей I підгрупи визначалось статистично достовірне (p<0,01) зниження інтенсивності всіх клінічних проявів АС порівняно з вихідними показниками. У II підгрупі ми спостері-

гали аналогічну картину. Натомість у дітей з групи контролю ми не виявили істотного (статистично достовірної) регресу інтенсивності симптомів АС за 24 години лікування.

Також в процесі дослідження ми оцінювали динаміку клінічних проявів АС у пацієнтів, що отримували тільки оральну регідrataцію BioGaia ORS (II підгрупа), порівняно з контрольною групою. Як показали спостереження через 24, а також 48 годин від початку лікування вираженість блювоти, інтоксикації та ацетонурії була достовірно ( $p < 0,05$ ) меншою в II підгрупі, ніж у групі контролю. Достовірна різниця регресу симптомів інтоксикації та ацетонурії між зазначеними групами зберігалась і на 3-тю добу. На 5-ий день терапії в жодного з дітей основної групи клінічних симптомів АС не спостерігалось, натомість в контрольній групі ще зберігались мінімальні прояви анорексії, інтоксикації та ацетонурії. Отже при включенні у комплексну терапію АС препарату BioGaia ORS знижується як частота, так і інтенсивність клінічних проявів даної патології, і клінічний ефект від лікування досягається більш швидко.

На фоні лікування BioGaia ORS з *L.reuteri* у дітей основної групи, що скаржились на зміни стільця, спостерігалась його нормалізація вже на 3-5 день терапії. Включення до складу препарату цинку, обумовлює його здатність впливати на метаболічні процеси, завдяки чому досягається більш швидкий регрес клінічних проявів АС, порівняно з іншими препаратами для оральної регідrataції.

Присутність *L.reuteri* у складі BioGaia ORS позитивно впливає на мікробіоценоз кишечника, що особливо актуально у дітей з вторинним АС.

Слід зазначити, що в процесі спостереження не виявлено жодного випадку побічної дії BioGaia

ORS, алергічної або будь-якої іншої реакції. Препарат добре переносився пацієнтами, завдяки не дуже вираженому смаку діти вживали його більш охоче ніж інші розчини для пероральної регідrataції.

Спосіб апробовано у ДКЛ № 8, ДКЛ № 5 та Дитячій поліклініці № 4 Шевченківського району м. Києва. Апробація пройшла з позитивними результатами і даний спосіб лікування рекомендовано для широкого впровадження.

Джерела інформації:

1. Бережний В.В., Курило Л.В., Капичена М.А. Эффективность метаболической коррекции ацетонемического синдрома у детей // Современная педиатрия.-5(27)/2009 - С. 1-4.

2. Волосовець А.П., Кривопустов С.П., Кожина А.Н., Щербинська Є.Н. Ацетонемический синдром у детей: современный взгляд на проблему // Здоровье ребенка.-6(21)/2009 - С. 151-156.

3. Курило Л.В. Первичный ацетонемический синдром у детей // Medicus Amicus.-5/2002. - С. 4-7.

4. Лутай Т.І., Нечиталюк І.М., Братусь О.П., Кінча С.Д., Денісова С.Є. Аномалії конституції і ацетонемічний синдром у дітей // Практика і досвід.-2/2006. – С. 31-35.

5. Сенаторова А.С., Осипенко Е.В. Ацетонемический синдром у детей // Здоровье ребенка.-5(8)/2007 - С. 65-68.

6. Тяжка О.В. Нервово-артритичний діатез // Здоров'я України.-18/2007 - С. 31.