

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
«ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ  
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

**ГНАТЕНКО ТЕТЯНА МИКОЛАЇВНА**

УДК: 616.33-008.3-02:616.153.284]-053.2-092-036.65-039.35

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ  
ПРОТИРЕЦИДИВНОГО ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ АЦЕТОНЕМІЧНОЇ  
БЛЮВОТИ У ДІТЕЙ З СОМАТИЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ**

14.01.10 – педіатрія

Атореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Київ – 2017

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (м. Київ)

**Науковий керівник**

доктор медичних наук, професор

**БЕКЕТОВА ГАЛИНА ВОЛОДИМИРІВНА,**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (м. Київ)

завідувач кафедри дитячих і підліткових захворювань

**Офіційні опоненти:**

Доктор медичних наук, професор

**ШАДРІН ОЛЕГ ГЕННАДІЙОВИЧ,** ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (м. Київ), завідувач відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку;

Доктор медичних наук, професор

**ТЯЖКА ОЛЕКСАНДРА ВАСИЛІВНА,** Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця МОЗ України (м. Київ), професор кафедри педіатрії № 1

Захист дисертації відбудеться «29» червня 2017 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8).

Автореферат розісланий «26» травня 2017 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради



Л. В. Квашніна

## **ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Проблема ранньої діагностики, прогнозування перебігу та лікування синдрому ацетонемічної блювоти (САБ) у дітей з соматичною патологією в останні десятиріччя набула актуальності в усьому світі. Це обумовлено значною поширеністю патології (Л. В. Квашніна, 2004; О. В. Бачуріна 2010), ранньою клінічною маніфестацією синдрому, частою необхідністю госпіталізації пацієнта, схильністю до рецидивуючого перебігу ацетонемічних кризів (О. Г. Шадрін, 2014) та формуванням соціально значимої патології (подагра, метаболічний синдром, сечокам'яна та жовчнокам'яна хвороби, цукровий діабет тощо) з втратою працездатності в дорослому віці (Г. В. Бекетова; О. В. Кожухар, 2008).

В багатьох наукових публікаціях відзначається збільшення частоти САБ у дітей (О. М. Охотнікова, 2011; Г. В. Салтикова, 2016; О. Г. Шадрін, 2014). Однак сучасна поширеність і вікові аспекти захворюваності на САБ у дітей в Україні залишаються маловивченими (М. Ф. Денісова, 2015).

Найчастішими провокуючими чинниками кризових станів є вірусні інфекції, харчові похибки та психоемоційне навантаження – фактори, що через механізм стресу підвищують енергопотреби організму і, у частини дітей, супроводжуються виразним кетогенезом з розвитком ацетонемії (О. П. Волосовець, 2006; С. П. Кривопустов 2011; О. М. Сенаторова, 2010).

В останні роки уявлення про патогенез САБ розширилися: доведена значуща роль мітохондріальної дисфункції, вегетативних порушень (О. В. Бачуріна, 2010), енергодефіцитного стану (Н. Є. Зайцева, 2013) та розглядається роль дисплазії сполучної тканини (О. В. Тяжка, 2010).

За даними Л. В. Курило (2007), ацетонемічний синдром є проявом дизадаптозу дитячого організму до несприятливих екологічних факторів та нефізіологічних компонентів їжі (барвники, стабілізатори, консерванти).

Залишається дискусійним питання щодо генетично детермінованих особливостей обміну речовин при цій патології, ролі зовнішніх факторів, причин рецидивування ацетонемічних кризів. В літературних джерелах практично відсутні систематизовані, експериментально і клінічно підтвержені дані стосовно психологічних, метаболічних і нейрофізіологічних аспектів САБ залежно від віку дітей. Відкритим також є питання щодо сучасної поширеності САБ серед дітей різних вікових груп. Відсутні математичні моделі прогнозування рецидиву захворювання з урахуванням статистично значимих факторів ризику. Недостатньо розробленим є клініко-патогенетичне обґрунтування протирецидивної терапії пацієнтів з САБ. Саме цим питанням присвячене наукове дослідження.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри дитячих і підліткових захворювань Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика «Передумови формування соматичної патології у дітей і підлітків та удосконалення лікувально-реабілітаційних заходів» (номер державної реєстрації 0114U002213).

**Мета дослідження.** Удосконалити прогнозування і протирецидивне лікування синдрому ацетонемічної блювоти у дітей з соматичною патологією на основі вивчення його клінічних, психологічних та метаболічних особливостей в кризовий і міжкризовий періоди.

**Задачі дослідження**

1. З'ясувати частоту та особливості клінічно маніфестних проявів синдрому ацетонемічної блювоти у дітей різних вікових груп та статі за останні 10 років.
2. Вивчити психологічні та нейрофізіологічні особливості дітей з синдромом ацетонемічної блювоти на тлі соматичної патології.
3. Вивчити метаболічні порушення в кризовий та міжкризовий період синдрому ацетонемічної блювоти у пацієнтів із соматичними захворюваннями.
4. Визначити статистично значимі фактори ризику рецидивування синдрому ацетонемічної блювоти та розробити прогностичну математичну модель.
5. Науково обґрунтувати, розробити, оцінити ефективність та впровадити в практику закладів охорони здоров'я комплексну програму протирецидивного лікування синдрому ацетонемічної блювоти у дітей.

**Предмет дослідження:** фактори ризику, психологічний, нейрофізіологічний та метаболічний стан пацієнтів з синдромом ацетонемічної блювоти

**Об'єкт дослідження:** рецидивуючий синдром ацетонемічної блювоти у дітей

**Методи дослідження:** клініко-анамнестичний, лабораторний, хроматографічний, інструментальний, тестово-психологічний, аналітико-статистичний.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Отримані результати дослідження доповнили сучасні епідеміологічні дані щодо САБ у дітей: підтверджено збільшення частоти САБ в 5 разів за десятирічний період та виявлено феномен, так званого, «омолодження» патології.

Вперше методом газової хроматографії-маспектрометрії (ХГ-МС) сечі удосконалено діагностику метаболічних порушень при рецидивуючому САБ.

Вперше у пацієнтів в кризовому та міжкризовому періоді САБ виявлено мультикомпонентні енергетично значимі метаболічні порушення: в циклі Кребса, процесах гліколізу, окислення жирних кислот і обміні амінокислот.

Вперше у хворих з САБ комплексно вивчені рівні метаболітів-індикаторів недостатності ензимівітамінів групи В, вітаміну С, коензиму Q10, макроелементу магнію й мікроелементів (марганцю, хрому, ванадію, селену), а також розширено сучасні уявлення щодо патогенетичних механізмів рецидивування САБ.

Вперше встановлено, що рецидивуючий САБ найчастіше (61,7 %) виявляється у дітей з фенотиповими ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини (ДСТ) та характеризується в 3 рази вищими рівнями маркера деградації колагену – гідроксипроліну, ніж у здорових дітей,

Вперше науково обґрунтовано, створено і підтверджено ефективність комплексної терапевтичної програми метаболічної корекції обмінних порушень при САБ у дітей із застосуванням нутритивної підтримки спеціалізованим високоенергетичним продуктом лікувального харчування та усуненням дефіциту магнію і вітаміну В6.

Набула подальшого розвитку концепція дієтотерапії у дітей з САБ, що базується на принципах гіпокетогенності з урахуванням типу кристалурії та оптимізації раціону харчування продуктами, багатими на магній.

### **Практичне значення отриманих результатів.**

Вперше розроблений комплекс статистично значимих прогностичних факторів рецидивуючого перебігу САБ у дітей з соматичною патологією (обтяженість сімейного анамнезу по захворюваннях серцево-судинної системи (I = 1,6), сечокам'яній хворобі (I = 1,6), холелітазу (I = 1,2), загроза переривання / гормональна підтримка вагітності у матері (I = 1,7), патологія жовчовивідних шляхів після року життя (I = 2,0), скарги на болі в кінцівках / суглобах (I = 1,1); тривало знижений / вибірковий апетит у дитини (I = 1,0), гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС в ранньому віці (I = 0,8); обтяженість сімейного анамнезу по мігрени (I = 0,5) і цукровому діабету (I = 0,5), астенічна тілобудова (I = 0,5) та створена відповідна прогностична математична модель, що дає змогу формувати групи дітей з підвищеним ризиком рецидивування САБ і своєчасно застосувати протирецидивні заходи.

Вперше використана і доведена висока інформативність ГХ-МС сечі для діагностики метаболічних порушень при САБ і диференціальної діагностики вроджених захворювань обміну речовин, що супроводжуються САБ.

Вперше розроблено і доведено ефективність послідовного включення в терапію рецидивуючого САБ у дітей спеціалізованого високоенергетичного дитячого лікувального харчування, а також препарату магнію з вітаміном В6 та магнієвмісної мінеральної води, що сприяє скороченню тривалості клінічних проявів кризи, достовірно зменшує частоту рецидивів і покращує психосоматичний статус хворих протягом 6 місяців спостереження.

Практичні рекомендації згідно результатів дослідження впроваджено в практику роботи Київської обласної дитячої лікарні № 1, дитячої клінічної лікарні № 2 м. Києва, дитячої клінічної лікарні № 8 м. Києва, міської дитячої лікарні імені Б. Я. Резніка м. Одеси, дитячої клінічної лікарні № 6 м. Дніпра та дитячої обласної клінічної лікарні м. Полтави.

Результати дослідження використовуються в навчальному процесі на кафедрі дитячих і підліткових захворювань НМАПО імені П. Л. Шупика на передатестаційних циклах, циклах спеціалізації, стажування з «Педіатрії» і «Дитячої гастроентерології» та циклах тематичного удосконалення.

### **Особистий внесок здобувача.**

У процесі виконання дисертації автором особисто проаналізовано наукову і патентну літературу, визначено мету і завдання дослідження. Власноруч проведена робота з архівними матеріалами, виконані клінічні спостереження в умовах стаціонару та катамнестичні спостереження на поліклінічному етапі, самостійно проводилась оцінка й інтерпретація даних анамнестичного, загально клінічних, інструментальних та хроматографічного методів дослідження. Обґрунтована, розроблена та впроваджена в практичну діяльність лікувально-профілактичних закладів комплексна терапевтична програма протирецидивного лікування та доведена її ефективність. Проведено статистичну обробку та інтерпретацію

отриманих результатів, сформульовані основні положення, висновки та практичні рекомендації.

Автор висловлює щире подяку за консультативну допомогу в питаннях діагностики метаболічних порушень член-кореспонденту Національної академії медичних наук України, директору Харківського медико-генетичного центру, завідувачу кафедри медичної генетики Харківського державного медичного університету, доктору медичних наук, професору Гречаніній Олені Яківні.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертації було представлено та обговорено на науково-практичних конференціях: Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Сьогодення і майбутнє науки в практичній медицині» (Київ, 2014), XVI Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сидельніковські читання) (Запоріжжя, 2014), науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Медицина XXI століття» (Харків, 2014), Українській науково-практичній конференції «Медико-соціальні аспекти діагностики, лікування та реабілітації захворювань у дітей» (Київ, 2015), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інновації молодих вчених медиків і їх впровадження в практичну охорону здоров'я» (Київ, 2015), XVII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сидельніковські читання) (Дніпропетровськ, 2015), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків. Проблеми реабілітації дітей з хронічною патологією» (Харків, 2015), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених «Науково-практична діяльність молодих вчених медиків: досягнення і перспективи розвитку» (Київ, 2016), Міжрегіональній науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій пам'яті проф. Ю. В. Белоусова «Інновації в дитячій гастроентерології та нутриціології в практиці дитячого та сімейного лікаря» (Харків, 2016), VIII конгресі педіатрів країн СНД «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания» (Бішкек (Киргизстан), 2016), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Академічна школа з педіатрії» (Трускавець, 2017).

**Публікації.** Основні результати дисертаційних досліджень викладено в 14 друкованих працях: 2 статтях у наукових фахових виданнях, 6 статтях в збірниках наукових праць та 6 тез науково-практичних конференцій).

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертацію викладено на 187 сторінках машинописного тексту. Робота складається з переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій і списку використаної літератури, що включає 164 джерела і займає 17 сторінок. Роботу ілюстровано 50 таблицями і 21 рисунком, які займають 15 сторінок. Дисертація містить 9 додатків, що займають 20 сторінок.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Об'єкт та методи дослідження.** Відповідно до мети й основних задач, робота проведена в три етапи: I – ретроспективне дослідження поширеності та сучасних особливостей перебігу САБ у дітей; II – проспективне дослідження метаболічних, психологічних, нейрофізіологічних особливостей дітей з САБ на тлі соматичної патології з визначенням статистично значимих факторів ризику рецидивування САБ та розробкою прогностичної математичної моделі; III етап – обґрунтування, створення, впровадження та аналіз ефективності протирецидивної терапії САБ.

На I етапі проведений ретроспективний аналіз медичної звітної архівної документації: 1412 карт стаціонарних хворих (форма 003/о), госпіталізованих у відділення старшого дитинства ДКЛ № 9 м. Києва в 2002 і 2012 роках.

На II етапі 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), які 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 %. Дослідження виконувалося після одержання позитивного висновку біоетичної комісії при НМАПО імені П. Л. Шупика та інформованої згоди батьків дітей.

У обстежених пацієнтів клінічні діагнози верифіковані відповідно до МКХ-10. У 42,6 % хворих діагностована гостра респіраторна інфекція, у 25,4 % – гострий гастрит, у 31,9 % – функціональні порушення жовчного міхура та сфінктера Одді. Всі діти на момент обстеження мали клінічні прояви ацетонемічної кризи – блювоту або виразну нудоту і кетонурію.

Метаболічні порушення у дітей обох груп вивчали методом ХГ-МС сечі з визначенням органічних кислот (ОК) в ранковій сечі під час ацетонемічної кризи та через місяць лікування. Для селективного скринінгу порушень метаболізму були виконані експрес-тести сечі з використанням аналізатора Arkray і тест-смужок (AutionSticks AE 10) з визначенням рН, рівня глюкози, білка, питомої ваги, кетонів, нітритів. Хроматографічний аналіз виконували за допомогою газового хроматографа мас-спектрометра фірми Agilent (ГХ 6890, МС 5975С) на капілярній колонці Agilent HP-5MS 5 % PhenylMethylSiloxane в режимі температурного градієнта. Ідентифікацію та кількісний розрахунок ОК здійснювали з використанням програм «Chemstation» та «AMDIS». Перерахунок кількісних результатів виконували в перерахунку на рівень креатиніну, згідно методики, прийнятої у світовій практиці (А. Е. Shih, R.Mandel et al., 1991, М. Duran, М. Е. Blaskovics, К. М. Gibsson, 2003; О. Я. Гречаніна, І. В. Новікова, 2007). Визначення рівню креатиніну сечі проводили колориметричним методом з використанням тест-систем на біохімічному аналізаторі MicroLab 300. Отримані показники були проаналізовані сумісно з групою біохіміків Харківського медико-генетичного центру з використанням електронного каталогу «Human Metabolome Database», пов'язаного з міжнародним каталогом Мак'юсик.

Для виявлення та оцінки фенотипових проявів ДСТ застосовувались діагностичні критерії Т. Мілковскої-Димитрової в модифікації Л. М. Абакумової (2006).

Всім дітям I та II груп проводилося тестування по виявленню дефіциту магнію з використанням шкали Громової О. А. (2012).

Вивчаючи особистісні психологічні риси обстежених дітей, оцінювали рівні тривожності. Для визначення загального рівня тривожності дошкільнят застосовувалась вікова проєктивна методика Р. Теммла, М. Дорки, В. Амена, для дітей молодшого шкільного віку «Проєктивна методика для діагностики тривожності» А. М. Прихожан (1982) та тест Філіпса (1978).

Для визначення нейрофізіологічних маркерів у дітей з ацетонемічними кризами, що супроводжувалися головним болем було проведено дослідження функціонального стану головного мозку за допомогою визначення його біоелектричної активності із застосуванням спектрально-топографічного аналізу (СТА) основних ритмів ЕЕГ та побудовою мап її спектральної потужності. Дослідження здійснювалось з використанням стандартного комп'ютеризованого ЕЕГ-комплексу (НВП «DX-системи», Україна). ЕЕГ реєстрували у наступних умовах: 1) стан функціонального спокою при закритих очах; 2) проба з відкриванням очей; 3) тестування ефектів ритмічної фотостимуляції; 4) гіпервентиляційна проба.

У всіх дітей були ретельно зібрані дані сімейного анамнезу, анамнезу життя та хвороби, їх особистісних рис та харчових звичок.

На підставі отриманих даних визначені статистично значимі фактори ризику рецидивування САБ у дітей та розроблена математична прогностична модель.

На III етапі дослідження пацієнтів основної групи (I) було розділено на 2 підгрупи: Ia (n = 30) – хворі, які на тлі базисної терапії, регламентованої Уніфікованим клінічним протокол МОЗ України № 53 (2013) послідовно 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 хворі, які отримували базисну терапію.

Для оцінки ефективності терапії, динаміки клінічних проявів САБ, для кожної дитини в обох групах заповнювався створений нами опитувальник. В кінці першого місяця лікування зібрано катamnестичні дані та проведено контрольне визначення ОК сечі методом ГХ-МС. Повторне опитування батьків та тестування дітей з САБ проводилися через 6 місяців.

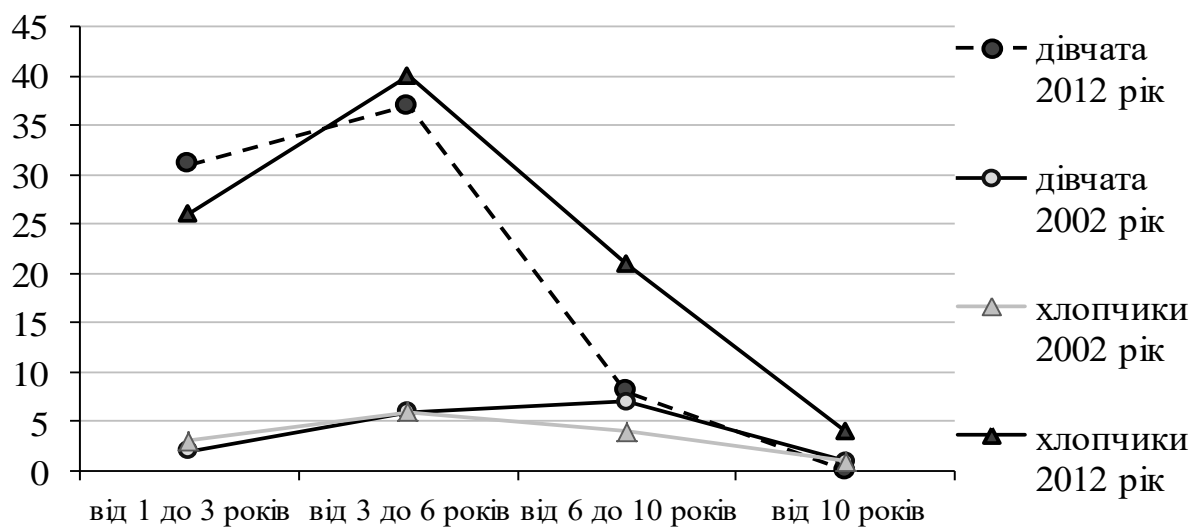
Всі дані, отримані в результаті досліджень, було оброблено за допомогою методів варіаційної статистики з розрахунком частотних характеристик досліджуваних показників (у %), середніх величин (середньої арифметичної –  $\bar{X}$ ) та оцінки їх варіабельності (стандартне відхилення –  $sd$ ). Для оцінки статистичної значимості отриманих результатів для кількісних параметрів визначалась середня похибка ( $m$ ) та 95 % довірчий інтервал. Оцінка статистичної значимості різниці між порівнюваними групами для порівняння параметрів проводилась за t-критерієм, дисперсійним аналізом (ANOVA – порівняння 3 груп), критерієм Манна-Уїтні та критерієм Вілкоксона для аналізу даних в динаміці. Порівняльний аналіз частотних



характеристик показників між групами проводили за критерієм Хі-квадрат ( $\chi^2$ ), Хі-квадрат з поправкою Йетса. Аналіз прогностичної значимості окремих ознак як предикторів прогресування (розвитку) захворювання проводили на основі розрахунку показників відношення шансів (OR—odds ratio) з 95 % довірчим інтервалом. Всі результати оцінювали при граничному рівні похибки першого роду ( $\alpha$ ) не вище 5 % –  $p < 0,05$ . Для оцінки і відбору прогностичних ознак було застосовано метод послідовної процедури Вальда (2009). Первинна база даних сформована в Excel, статистичний аналіз проводився з використанням ліцензійного пакету Statistica 12.0.

### Результати дослідження та їх обговорення.

При ретроспективному аналізі виявлено збільшення в 5 разів частоти госпіталізацій дітей з САБ за десятирічний період (з 2002 по 2012 рік) та виявлено феномен, т. з. «омолодження» патології (рис. 1).



**Рис. 1** Розподіл госпіталізованих дітей з САБ за віком і статтю (n = 197)

Середній вік пацієнта з  $5,6 \pm 0,5$  років у 2002 році зменшився до  $4,1 \pm 0,2$  років в 2012 році ( $p < 0,05$ ). Для переважної більшості хворих (78,0 %) була характерною нормоглікемія, а гіпоглікемія при САБ притаманна дітям молодшого віку. Встановлено, що до 40,0 % дітей з САБ мали порушення обміну речовин у вигляді кристалурій, з переважанням оксалурій. Отримані дані обґрунтували медико-соціальну значущість проблеми та доцільність подальшого проспективного вивчення сучасних особливостей формування САБ.

Для досягнення поставленої мети проведено проспективне дослідження. Визначаючи фактори ризику формування САБ та його рецидивування встановлено, що у 53,2 % матерів таких дітей була загроза переривання вагітності та застосовувалась її медикаментозна підтримка проти 16,7 % у матерів дітей групи II; 34,0 % пацієнтів з САБ народилися з масою тіла до 3 кг та 36,2 % їх мали прояви гіпоксично-ішемічного ураження (ГІУ) центральної нервової системи (ЦНС) проти 16,7 % дітей II групи ( $p < 0,05$ ). Вказані чинники розглядаються як пренатальні фактори ризику порушень функціонування нервової та травної систем і метаболізму,

що можуть реалізуватися при подальшому розвитку дитини.

Вивчаючи розвиток дітей з САБ виявлено, що вони частіше були на ранньому штучному вигодовуванні (26,6 % проти 6,7 % в групі ІІ); майже в 2 рази частіше, ніж у здорових відмічалися рясні зригування (33,8 % і 13,3 % відповідно), схильність до закрепів / послаблення стільця (59,6,7 % і 23,3 %) ( $p < 0,05$ ). У старшому віці у дітей з САБ домінували функціональні гастроінтестинальні порушення: дисфункції жовчного міхура (ЖМ) та сфінктеру Одді по панкреатичному типу (59,6 % і 38,3 % відповідно) і закрепи (38,3 % і 16,7 % в контролі) ( $p < 0,05$ ). Майже половина хворих (47,9 %) мали кристалурію (переважно оксалурію) та частіше, ніж в групі здорових дітей перенесли інфекції сечовивідних шляхів (17,0 % проти 3,3 % відповідно) ( $p < 0,05$ ). У 39,4 % пацієнтів відмічалися транзиторні артралгії. Вказане свідчить про наявність у дітей з САБ обмінних порушень, що узгоджується з даними авторів (Г. В. Бекетова, 2013; О. В. Тяжка, 2010).

Батьки пацієнтів з САБ достовірно частіше відмічали підвищену збудливість, емоційну лабільність (76,6 %), лякливість та тривожність (68,1 %) дітей, що свідчить про їх психоемоційні особливості. Характерними були скарги на болі в животі та зниження апетиту, що зустрічалися у хворих в 2 рази частіше (55,3 % та 56,4 %), ніж у здорових дітей (20,0 % і 23,3 % відповідно) ( $p < 0,05$ ).

Аналізуючи спадкову обтяженість виявлено, що родичі дітей з САБ майже в 4 рази частіше мали сечокам'яну (СКХ) і жовчнокам'яну хвороба (ЖКХ) (44,7 % та 39,4 % проти 10,0 % по обох нозологіях в групі порівняння,  $p < 0,05$ ), хронічні гастрити (42,6 % та 10,0 % відповідно,  $p < 0,05$ ), в 3 рази – подагру (35,1 % і 10,0 %). В 2 рази частіше зустрічалися серцево-судинні захворювання (ГХ та ІХС), цукровий діабет ІІ типу – по 48,9 %, мігрень – 28,7 % і відповідно 20,0 %, 26,7 % та 10,0 % у здорових ( $p < 0,05$ ).

На підставі вивчення анамнестичних особливостей дітей з САБ, розроблені критерії для математичної моделі прогнозування ризику рецидивів САБ, застосування якої дозволяє виявити дітей з підвищеним ризиком рецидивування САБ (див. практичні рекомендації).

При лабораторному дослідженні не виявлено суттєвих змін в показниках загального аналізу крові та сечі, окрім кристалурій (30,9 %), з яких у половині випадків була оксалурія (55,2 %) і, рідше, уратурія (20,7 %). При аналізі показників рівню глікемії у дітей з САБ гіпоглікемія (менше 3,3 ммоль/л) визначалася тільки у 10,6 % пацієнтів. Для більшості – (89,4 %) хворих на фоні ацетонемічної кризи була характерною нормоглікемія. Отримані результати узгоджуються з даними нашого ретроспективного дослідження та літературних джерел (О. В. Тяжка, 2008).

При проведенні УЗД у більшості пацієнтів (68,0 %) виявлені деформації та порушення функції жовчного міхура (ЖМ). У 24,0 % дітей відмічалися явища дисхолії (завись, осад у просвіті ЖМ). Ці особливості можуть бути фоновими і сприяти пролонгації кетонурії (В. П. Булатов, 2008).

При проведенні ЕЕГ із застосуванням СТА у дітей з САБ та головним боєм не визначено ознак генералізованої епілептиформної активності, але у 50,0 % хворих при проведенні тесту з гіпервентиляцією виявлено дифузну епілептиформну

активність в лобно-скроневих ділянках, без генералізації, з минущою міжпівкулевою асиметрією. У цих же дітей спадковість була обтяжена по мігрени, що вказує на високий ризик її розвитку та потребує динамічного спостереження хворого дитячим неврологом.

При психологічному тестуванні за методом Філіпса з'ясовано, що рівень загальної тривожності був збільшений майже у всіх обстежених дітей з рецидивуючим САБ. У 56,3 % хворих тривожність була помірно підвищеною, а у 37,5 % – високою проти третини та 6,7 % відповідно ( $p < 0,05$ ) здорових дітей молодшого шкільного віку. За окремими факторами – рівень «Загальна тривожність у школі» був підвищений у 59,4 % і високим у 37,5 % дітей з САБ, проти з 33,3 % та 20,0 % у дітей групи II відповідно ( $p < 0,05$ ). Високий рівень показника «Тривожність соціального стресу» був значно більшим у школярів з САБ – 34,4 % та 3,3 % у здорових ( $p < 0,05$ ). Визначено, що у 7-річних першокласників з САБ рівень цього показника був тільки підвищеним, в той час як у 6-річних – досяг високого рівня у 72,7 % дітей ( $p < 0,05$ ). У хворих дошкільного віку з рецидивуючим САБ також для більшості (71,0 %) пацієнтів був характерним підвищений рівень тривожності, який у 21,0 % хворих досягав високого рівня. Вказане підтверджує, що тривожність у дітей з САБ носить як особистісний, так і ситуативний характер, і може бути фактором, що сприяє виникненню його рецидивів. Отримані нами дані узгоджуються з результатами досліджень Г. С. Сенаторової (2010); О. В. Бачуріної (2010).

Оцінюючи виразність фенотипових ознак ДСТ у дітей з рецидивуючим САБ доведено, що середній ступінь їх тяжкості згідно критеріїв Мілковска-Димитрової в модифікації Л. В. Аббакумової, реєструвався втричі частіше (61,7 %), ніж в групі здорових дітей (16,6 %) ( $p < 0,05$ ).

Частота прогнозованого дефіциту магнію за методикою О. А. Громової (2012) 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 з САБ ( $6,00 \pm 0,01$  бал) порівняно зі здоровими дітьми ( $5,10 \pm 0,01$  бал) ( $p < 0,05$ ).

Методом ГХ-МС виявлено мультикомпонентний спектр енергетично значимих метаболічних порушень: обміну жирних кислот та кетонів (72,0 %), метаболітів циклу Кребса (70,0 %), амінокислот (68,0 %), вуглеводів (56,0 %), метаболітів сполучної тканини (38,0 %) порівняно з даними здорових дітей, у яких частота порушень не перевищувала 10,0 % ( $p < 0,01$ ). Виявлено, що в циклі Кребса найбільше порушувався рівень ізоцитрату й оксоглутарату – послідовних субстратів його III реакції (перетворення ізоцитрату в альфа-кетоглутарат), що каталізується ізоцитратдегідрогеназою, активність якої залежить від концентрації іонів  $Mg^{+}$  (Л. І. Гребеник, 2011).

Середні рівні 3-гідроксибутирату у хворих перевищували норму в 135 разів. Рівень ацетоацетату був підвищений у 95,0 % дітей з САБ та склав 1948,5 ммоль/креатиніну, що в 82 рази вище показників у здорових дітей. Отримані результати показують цінність методу ГХ-МС для диференційної діагностики кетонемій, оскільки реакція Легалья є напівкількісним методом і не дає точного

уявлення про рівні кетонових тіл (КТ).

У 8,0 % хворих рівні КТ були дуже високими і перевищували референтні значення по 3-гідроксибутірату в 120–170, а по ацетоацетату – в 150–187 разів. Таким пацієнтам було рекомендоване дообстеження для виключення вродженої патології системи ацилкарнітинів.

У дітей з САБ виявлена висока частота (38,0 %) порушень маркера деградації колагену – гідроксипроліну дипептиду (ГП ДП) порівняно з групою здорових (3,3 %). Середній рівень ГП ДП у дітей з САБ склав  $1239,0 \pm 695,4$  Umol/mmol KREA, що вище референтних значень на 120 % та в 3 рази вище середнього показника в групі здорових дітей ( $417,63 \pm 216,5$  Umol/mmol KREA). Збільшені рівні ГП ДП зустрічалися частіше у хворих з часто рецидивуючим САБ ( $\geq 2$  рази / рік) і середні його рівні були в 2 рази вищими ( $1242,00 \pm 685,99$  Umol/mmol KREA), ніж у дітей з нечастими рецидивами ( $544,19 \pm 283,06$  Umol/mmol KREA) ( $p < 0,05$ ). Високі рівні ГП ДП у дітей з часто рецидивуючим САБ свідчать про інтенсивність катаболічних процесів під час кризи, в той же час, порушення обміну білків може бути «метаболічним стереотипом» хворої дитини, що є як в кризовому, так і в міжкризовому періодах. Про це свідчать знижений індекс маси тіла (ІМТ), астенична тілобудова, наявність фенотипових ознак ДСТ, підвищення рівнів ГП ДП в післякризовому періоді САБ.

Виявлені також зміни рівнів метаболітів, що свідчать про недостатність вітамінів. У 62,0 % хворих – В1, В3 і Р та у 56,0 % пацієнтів по вітамінах В2, В5 проти 10,0 % і 3,3 % випадків у здорових дітей відповідно ( $p < 0,01$ ). Зміни метаболітів-індикаторів активності вітаміну В7 реєструвалися у 22 (44,0 %) хворих, в той час, як у здорових дітей ці порушення були відсутні; по вітаміну В6 у 14 (28,0 %) хворих, в порівнянні з 2 (6,7 %) випадками у групі П ( $p < 0,05$ ). Метаболічні індикатори зниження активності коензиму Q10 – у 58,0 %, недостатності магнію – 56,0 % хворих, порівняно з 16,7 % та 10,0 % у здорових дітей ( $p < 0,01$ ). Отримані результати свідчать про значущість явищ дизелементозу та гіповітамінозу в патогенезі САБ, оскільки вони обумовлюють або поглиблюють обмінні порушення на різних рівнях. Привертає увагу роль недостатності вітаміну В6, який забезпечує процеси обміну білків, вуглеводів і жирних кислот, та є клітинним «фіксатором» і «транспортером» магнію. В свою чергу, іони магнію необхідні для всіх енергозалежних процесів в організмі (Henrotte J., 1995; Pfeiffers I., 1995). Окрім цього, при дефіциті магнію зростає активність металопротеїназ та має місце надлишкова деградація сполучної тканини з формуванням клінічних проявів ДСТ (О. А. Громова, 2008). Недостатність вітаміну В6 разом з дефіцитом магнію може проявлятися оксалурією, дратівливістю, порушеннями настрою, сну та апетиту хворих, що узгоджується з даними А. А. Савченко (2013).

На підставі узагальнення сучасних поглядів щодо лікування дітей з САБ, результатів наших досліджень, обґрунтована та розроблена поетапна програма комплексної терапії САБ з включенням нутритивної підтримки спеціалізованим високоенергетичним лікувальним дитячим продуктом й усуненням дефіциту магнію (послідовний пероральний прийом магнію лактату і піридоксину гідрохлориду та

магнійвмісної мінеральної води).

В 1-й місяць удосконаленої терапії під час кризи САБ призначають вище вказане спеціалізоване лікувальне харчування високоенергетичним продуктом 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 флакони на добу, магнійвмісна мінеральна вода з розрахунку 3 мл на кг маси дитини, в дегазованому стані, при температурі 30\*С за 30 хвилин до їжі, тричі на день протягом 3 тижнів. На 3-й, 4-й, 5-й, 6-й місяць рекомендувалось лікувальне харчування по 1–2 флакону на добу курсом 10 днів; оптимізація харчового раціону продуктами, що містять магній (зеленолисті рослини, горіхи тощо).

Виявлено, що застосування нутритивної корекції в комплексній терапії мало позитивний вплив на основні клінічні прояви 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 і тривалість нудоти з  $2,50 \pm 0,12$  доби і  $3,25 \pm 0,11$  доби відповідно ( $p < 0,05$ ). Зменшення слабкості, відновлення активності у обстежених дітей підгрупи Іа відбувалося раніше –  $1,90 \pm 0,04$  доби порівняно з  $2,50 \pm 0,05$  доби у пацієнтів підгрупи Іб ( $p < 0,05$ ).

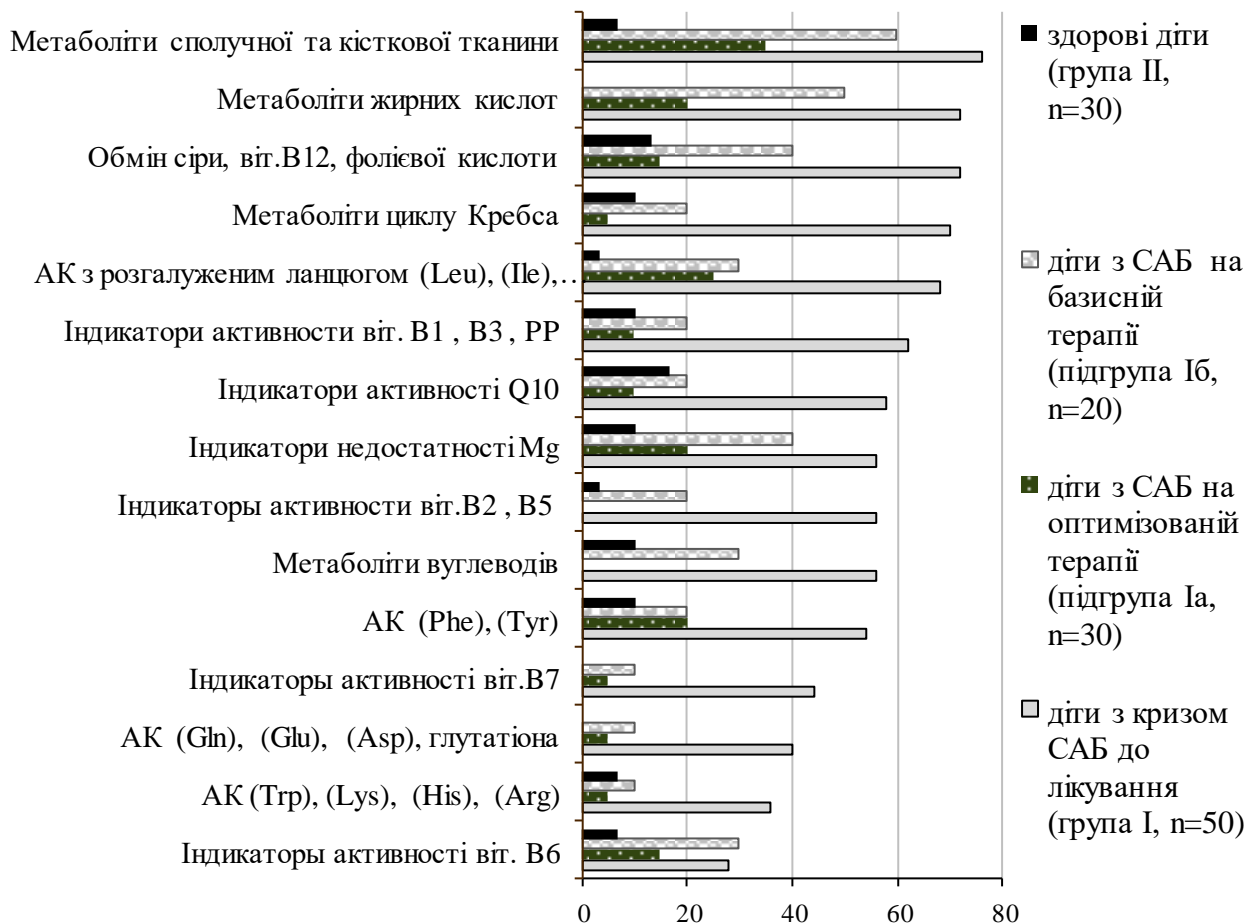
При контрольному дослідженні ОК сечі методом ГХ-МС виявлено, що метаболічні зміни у дітей з САБ стали менш виразними за багатьма показниками порушень (циклу Кребса, обміну сірки, окислення жирних кислот та кетогенезу, вуглеводів, індикаторів активності вітамінів D, В1, В3, РР, В2, В5, В7, Q10, С та мікроелементів; амінокислот: Phe, Tyr, Trp, Lys, His, Arg, Leu, Ile, Val, Gln, Glu, Asp та глутатіону в обох підгрупах ( $p < 0,05$ ). Вказане свідчить, 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 гідроксипроліну дипептиду, середній рівень якого був удвічі нижчий ( $581,84 \pm \pm 285 \text{ Umol/mmol KREA}$ ) та не виходив за норми референтних значень проти показників у підгрупі Іб ( $1039,36 \pm 523 \text{ Umol/mmol KREA}$ ) ( $p < 0,05$ ).

Індикатори недостатності магнію після лікування виявлялися у підгрупі Іа тільки у 20,0 % хворих, достовірно не відрізняючись від частоти аналогічних порушень в групі здорових дітей (10,0 % випадків), тоді як у хворих підгрупи Іб частота порушень була значно вищою (40,0 %) ( $p > 0,05$ ).

Частота виявлення індикаторів недостатності вітаміну В6 у дітей 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. Дані представлені на рис. 2.

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.



**Рис. 2 Частота порушень метаболітів при визначенні ОК методом ГХ-МС в досліджуваних групах дітей, %**

Через 6 місяців спостереження загальний стан дітей з підгрупи Іа, суттєво покращився порівняно з підгрупою Іб, за рахунок зменшення частоти гастроентерологічних скарг, частота яких склала: порушення апетиту (16,6%), болі в животі (16,6%) у дітей підгрупи Іа, в порівнянні з 60,0% та 85,0% дітей підгрупи Іб. Батьки дітей підгрупи Іа рідше скаржилися на тривожність (23,3%) та дратівливість (30,0%) дітей, ніж батьки дітей підгрупи Іб (65,0% та 75,0%) відповідно. Втомлюваність дітей (26,0%), неспокійний нічний сон (26,0%), транзиторні артралгії (6,6%) відмічалися у дітей підгрупи Іа рідше, ніж у дітей, які отримували тільки базисну терапію, де відповідні показники склали 65,0%, 50,0% та 20,0% випадків ( $p < 0,05$ ).

Високі рівні тривожності при психологічному тестуванні у дітей підгрупи Іа визначалися вдвічі рідше, ніж в підгрупі Іб (10,0% та 20,0% відповідно). Виявлено, що рецидиви САБ в підгрупі Іа виникали втричі рідше (6,6%), ніж в підгрупі Іб (25,0%). При цьому стаціонарне лікування з приводу кризи САБ знадобилося 15,0% хворим з підгрупи Іб, в той час, як діти з підгрупи Іа були успішно проліковані амбулаторно ( $p < 0,05$ ).

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

Отримані в результаті дослідження дані доводять позитивний вплив розробленої нами комплексної етапної терапевтичної програми, що включає нутритивну корекцію високоенергетичним спеціалізованим дитячим продуктом лікувального харчування та поетапне усунення дефіциту магнію (лікарський препарат магнію та вітаміну В6, магнійвмісна мінеральна вода, збагачення раціону харчування нутрієнтами, багатими на магній) при рецидивуючому САБ та фоні соматичної патології, що проявляється в покращанні психосоматичного стану хворих (зменшення скарг на болі в животі, артралгії, покращення апетиту, зниження тривожності та нормалізація сну), зменшенні частоти і тяжкості рецидивів САБ та зниженні необхідності стаціонарного лікування.

## ВИСНОВКИ

1. За десятирічний період (2002–2012 рр.) виявлено збільшення в 5 разів частоти госпіталізацій дітей з синдромом ацетонемічної блювоти, а також феномен так званого, «омолодження» патології.

2. Кризовий період САБ характеризується багатокomпонентними 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 %), що свідчить про виразність енергодефіцитного стану та компенсаторну мобілізацію багатьох ланок обміну речовин.

3. Рецидивуючий САБ найчастіше (61,7 %) виявляється у дітей з фенотиповими ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини, що в 38,0 % хворих супроводжується збільшенням в 3 рази рівня маркера деградації колагену – гідроксипроліну.

4. У дітей з частими рецидивами САБ ( $\geq 2$  разів на рік) виявлені виразніші розлади окислення жирних кислот та в 2 рази вищі рівні гідроксипроліну дипептиду, що потребує додаткового обстеження таких хворих для виключення вроджених метаболічних захворювань.

5. 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 потребують своєчасної корекції.

6. Характерними психологічними особливостями школярів з рецидивуючим САБ є помірний (56,3 %) і високий (37,5 %) рівень особистісної та ситуативної тривожності.

7. Прогностично несприятливими для розвитку рецидивів синдрому ацетонемічної блювоти є обтяженість сімейного (ішемічна хвороба серця, жовчнокам'яна і гіпертонічна хвороба, мігрень, цукровий діабет) та перинатального анамнезу (загроза переривання і гормональна підтримка вагітності, ГІУ ЦНС, патологічна неонатальна жовтяниця), дисфункція жовчного міхура та сфінктера Одді, тривало знижений або вибірковий апетит у дитини після року життя, астенична тілобудова, знижений індекс маси тіла.

8. Науково обґрунтована, розроблена та апробована програма поетапної комплексної терапії дітей з рецидивуючим САБ із застосуванням нутритивної корекції спеціалізованим високоенергетичним дитячим лікувальним продуктом харчування в кризовому періоді та корекцією дефіциту магнію і вітаміну В6 після зникнення кетонурії, послідовним прийомом препарату магнію та вітаміну В6, магнійвмісної мінеральної води та оптимізації раціону харчування продуктами, багатими магнієм, дозволяє скоротити на добу тривалість основних клінічних проявів кризи та сприяє нормалізації обмінних порушень, покращанню психоемоційного стану, зменшенню тяжкості та частоти його рецидивів втричі за досліджуваний період.

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою прогнозу виникнення рецидиву САБ у дітей 3–10 років рекомендовано застосування математичної моделі, що ґрунтується на визначенні суми статистично значимих прогностичних критеріїв (табл. 1).

Таблиця 1

#### Прогностичні критерії розвитку рецидивів САБ у дітей

| № з/п | Показники   | Групи | Прогностичні коефіцієнти | Коефіцієнт інформативності |
|-------|---|-------|--------------------------|----------------------------|
| 1.    | загроза переривання чи гормональна підтримка вагітності | ні    | -2,9                     | 1,7                        |
|       |   | так   | 2,4                      |                            |
| 2.    | ГІУ ЦНС   | ні    | -1,7                     | 0,8                        |
|       |   | так   | 3,2                      |                            |
| 3.    | маса тіла при народженні $\leq 3$ кг                    | ні    | -1,5                     | 0,6                        |
|       |   | так   | 2,8                      |                            |
| 4.    | затяжна жовтяниця в неонатальному періоді               | ні    | -1,1                     | 0                          |
|       |   | так   | 1,3                      |                            |
| 5.    | дисфункція ЖМ і сфінктера Одді                          | ні    | -3,6                     | 2,0                        |
|       |   | так   | 2,1                      |                            |
| 6.    | скарги на артралгії / болі в кінцівках                  | ні    | -1,9                     | 1,1                        |
|       |   | так   | 2,1                      |                            |
| 7.    | астенічна тілобудова                                    | ні    | -2,4                     | 0,3                        |
|       |   | так   | 0,9                      |                            |
| 8.    | тривало знижений / вибірковий апетит                    | ні    | -2,3                     | 1,0                        |
|       |   | так   | 3,7                      |                            |
| 9.    | обтяженість сімейного анамнезу по мігрени               | ні    | -1,1                     | 0,5                        |
|       |   | так   | 3,9                      |                            |
| 10.   | обтяженість сімейного анамнезу по ЦД                    | ні    | -1,6                     | 0,5                        |
|       |   | так   | 2,6                      |                            |
| 11.   | обтяженість сімейного анамнезу за ЖКХ                   | ні    | -1,8                     | 1,2                        |
|       |   | так   | 3,1                      |                            |
| 12.   | обтяженість сімейного анамнезу за СКХ                   | ні    | -2,2                     | 1,6                        |
|       |   | так   | 3,6                      |                            |
| 13.   | обтяженість сімейного анамнезу за ССЗ                   | ні    | -2,5                     | 1,6                        |
|       |   | так   | 3,8                      |                            |



При сумі прогностичних коефіцієнтів «від + 4 до + 12», або «більше + 12» – ризик виникнення рецидивів САБ вважається відповідно підвищеним та високим, що потребує динамічного спостереження за дитиною та застосування профілактичних заходів, що знижують ризики рецидивів.

2. Дітям з рецидивами САБ  $\geq 2$  рази на рік показано проведення ГХ-МС сечі на органічні кислоти та консультація генетика для виключення вроджених метаболічних захворювань.

3. Всім дітям з рецидивуючим перебігом САБ показано психологічне тестування з визначенням рівнів тривожності та застосуванням при необхідності корекційних методик.

4. Дітям з частими рецидивами САБ, підвищеною і високою тривожністю та проявами дисплазії сполучної тканини бажано рекомендувати вступ до першого класу школи не раніше 7-річного віку.

5. Для підвищення ефективності протирецидивного лікування САБ рекомендовано застосування поетапної комплексної терапії, що включає нутритивну корекцію з кризового періоду та продовженням її після зникнення кетонурії, усуненням дефіциту магнію та вітаміну В6 на фоні оптимізації способу життя та харчування дитини з урахуванням типу кристалурії.

### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Бекетова Г. В. Магний и здоровье детей: что нового? / Г. В. Бекетова, Т. М. Гнатенко // Педиатрия. Восточная Европа. – 2016. – Т. 4, № 4. – С. 604–620. *(Автором проведено пошук літературних джерел).*

2. Гнатенко Т. М. До питання дієтотерапії синдрому ацетонемічного блювання дітей / Т. М. Гнатенко // Здоровье ребенка. – 2016. – Вип. 5.1 (73.1). – С. 107–110.

3. Бекетова Г. В. Диетотерапия при синдроме ацетонемической рвоты у детей / Г. В. Бекетова, Т. Н. Гнатенко // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2013. – Вип. 22, кн. 3. – С. 438–447. *(Автором проведено пошук літературних джерел, літературний огляд).*

4. Ретроспективний аналіз особливостей перебігу синдрому ацетонемічного блювання дітей / Г. В. Бекетова, Т. М. Гнатенко, Н. І. Шпеко, Н. І. Надточій // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2014. – Вип. 23, кн. 3. – С. 250–256. *(Автором проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів досліджень).*

5. Бекетова Г. В. Сучасні особливості глікемічного профілю дітей з синдромом ацетонемічного блювання / Г. В. Бекетова, Т. М. Гнатенко, Н. І. Шпеко // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2015. – Вип. 24, кн. 3. – С. 233–239. *(Автором проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів досліджень).*

6. Бекетова Г. В. Визначення органічних кислот в сечі методом газової хроматографії-мас-спектрометрії у дітей з синдромом ацетонемічного блювання / Г. В. Бекетова, О. Я. Гречаніна, Т. М. Гнатенко // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2016. – Вип. 26. – С. 16–21. *(Автором*

*проведено набір матеріалу, аналіз та узагальнення результатів клініко-інструментальних досліджень).*

7. Бекетова Г. В. Синдром ацетонемічної блювоти у дітей: дієтотерапія в період кризи / Г. В. Бекетова, Т. М. Гнатенко // Чорнобиль: екологія та здоров'я : наук.-практ. зб. – 2016. – Вип. 4. – С. 83–93. *(Автором проведено пошук літературних джерел, зроблено літературний огляд).*

8. Гнатенко Т. М. Кристалурії як прояв обмінних порушень у дітей з синдромом ацетонемічної блювоти / Т. М. Гнатенко // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2016. – Вип. 25. – С. 546–550.

9. Гнатенко Т. М. Сучасні особливості структури вікової захворюваності дітей на синдром ацетонемічного блювання / Т. М. Гнатенко, Н. О. Ігнатенко // Медицина ХХІ століття : матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю. – К., 2014 – С. 33 *(Автором проведено набір матеріалу, аналіз та узагальнення результатів клініко-інструментальних досліджень, статистичний аналіз).*

10. Бекетова Г. В. Особливості психологічного профілю дітей з рецидивуючим синдромом ацетонемічного блювання / Г. В. Бекетова, Т. М. Гнатенко // Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю – К., 2015 – С. 11. *(Автором проведено набір матеріалу, аналіз та узагальнення результатів психологічних досліджень, статистичний аналіз).*

11. Бекетова Г. В. Особливості рівня тривожності у дітей молодшого шкільного віку з рецидивуючим синдромом ацетонемічного блювання / Г. В. Бекетова, Т. М. Гнатенко // Здоров'я суспільства. – 2016. – № 1–2. – С. 19. *(Автором проведено набір матеріалу, аналіз та узагальнення результатів клініко-інструментальних досліджень, статистичний аналіз даних).*

12. Гнатенко Т. М. Визначення органічних кислот в сечі методом газової хроматографії-маспектрометрії як інформативний метод уточнюючої діагностики метаболічних порушень у дітей з рецидивуючим синдромом ацетонемічного блювання / Т. М. Гнатенко // Науково-практична діяльність молодих вчених медиків: досягнення і перспективи розвитку : матеріали всеукр. наук.-практ. конф. – К., 2016. – С. 39–40.

13. Бекетова Г. В. К вопросу о возможностях диетотерапии при ацетонемическом синдроме у детей / Г. В. Бекетова, Т. Н. Гнатенко // Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания : материалы VIII конгресса педиатров стран СНГ. – Бишкек, 2016. – С. 10. *(Автором проведено набір матеріалу, аналіз та узагальнення результатів клініко-інструментальних досліджень, статистичний аналіз отриманих даних).*

14. Гнатенко Т. М. Синдром дисплазії сполучної тканини у дітей з рецидивуючим синдромом ацетонемічного блювання / Т. М. Гнатенко // Проблеми сьогодення в педіатрії : матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю. – Х., 2017. – С. 16 – 17.

## АНОТАЦІЯ

**Гнатенко Т. М. Клініко-патогенетичне обґрунтування протирецидивного лікування синдрому ацетонемічної блювоти у дітей з соматичними захворюваннями. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття вченого ступеню кандидата медичних наук за фахом 14.01.10 – педіатрія. – Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», Київ, 2017.

В дисертації наведені дані ретроспективного дослідження поширеності та сучасних особливостей перебігу синдрому ацетонемічної блювоти (САБ) у дітей. Підтверджено збільшення в 5 разів частоти САБ за десятирічний період часу та виявлено, так званий, феномен «помолодшання» цієї патології.

Представлені результати проспективного комплексного обстеження 94 дітей віком від 3 до 10 років з рецидивуючим САБ і соматичною патологією (основна група) та 30 умовно здорових дітей, які склали групу порівняння. Визначено прогностично значимі фактори ризику та розроблено математичну модель прогнозування рецидивів САБ для визначення дітей групи високого ризику та своєчасного застосування протирецидивної терапії.

Удосконалено діагностику метаболічних порушень при рецидивуючому САБ на підставі визначення органічних кислот сечі методом газової хроматографії – масспектрометрії. У кризовому періоді САБ виявлено низку енергетично значущих метаболічних порушень в циклі Кребса, процесах гліколізу, окислення жирних кислот та обміні амінокислот.

Встановлено, що рецидивуючий САБ найчастіше (61,7 %) виявляється у дітей з фенотиповими ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини та характеризується збільшенням в 2 рази рівня маркера деградації колагену – гідроксипроліну. Доведено, що метаболічні порушення у дітей з САБ характеризуються недостатністю макроелементу магнію та вітаміну В6.

Виявлено, що більшості хворим на САБ притаманна як особистісна, так і ситуативна тривожність, які усуваються під дією метаболічної терапії.

На основі результатів дослідження науково обґрунтована, розроблена, апробована комплексна поетапна терапія САБ із застосуванням нутритивної корекції високоенергетичним лікувальним дитячим продуктом та усуненням недостатності магнію і вітаміну В6 препаратом, що містить ці компоненти та магнійвміною мінеральною водою на тлі нормалізації способу життя та гіпокетогенної дієти з урахуванням типу кристалурії.

Порівняльне та катамнестичне спостереження підтвердило достовірно значиме скорочення тривалості і тяжкості клінічних проявів кризи САБ, нормалізацію обмінних порушень, покращення психосоматичного стану дітей, зменшення частоти і тяжкості перебігу рецидивів САБ та зниження частоти госпіталізації.

**Ключові слова:** синдром ацетонемічної блювоти, діти, метаболізм, прогнозування, лікування.

## АННОТАЦИЯ

**Гнатенко Т. Н. Клинико-патогенетическое обоснование противорецидивного лечения синдрома ацетонемичной рвоты у детей с соматическими заболеваниями.** – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10. – педиатрия. – Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». – Киев, 2017.

В диссертации приведены данные ретроспективного изучения распространенности и современных особенностей течения синдрома ацетонемичной рвоты (САР) у детей с соматической патологией (проанализировано 1412 карт стационарных больных в 2002 и 2012 годах). Подтверждено увеличение в 5 раз частоты САБ за указанный период времени и выявлен, так называемый, феномен «омоложения «этой патологии».

Представлены результаты проспективного комплексного обследования 94 детей в возрасте от 3 до 10 лет с рецидивирующим САР на фоне соматической патологии (основная группа) и 30 условно здоровых детей группы сравнения. Определены прогностически значимые факторы риска рецидивирования САБ (отягощенность семейного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям, моче- и желчнокаменной болезни, мигрени, сахарному диабету), перинатального анамнеза (угроза прерывания беременности / ее гормональная поддержка), гипоксически-ишемические поражения центральной нервной системы, функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди, продолжительно сниженный аппетит после года жизни, астеническое телосложение) и разработана математическая модель прогнозирования рецидивирующего течения САР.

Усовершенствована диагностика метаболических нарушений при рецидивирующем САБ на основании определения органических кислот мочи методом газовой хроматографии-масспектрометрии. В кризе САР выявлен ряд энергетически значимых метаболических нарушений в цикле Кребса, процессах гликолиза, окисления жирных кислот и обмене аминокислот. Установлено, что рецидивирующий САР наиболее часто (61,7 %) выявляется у детей с фенотипическими признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани и характеризуется увеличением в 2 раза уровня маркера деградации коллагена – гидроксипролина дипептида. Доказано, что важную роль в метаболических нарушениях у детей с рецидивирующим САР также играет недостаточность макроэлемента магния и витамина В6.

Доказано, что большинству больных с рецидивирующим САБ присуща высокая личностная и ситуативная тревожность, которые устраняются под действием метаболической терапии.

На основе результатов исследования научно обоснована, разработана, подтверждена эффективность и внедрена программа комплексной поэтапной терапии рецидивирующего САР у детей с применением нутритивной коррекции высокоэнергетическим специализированным лечебным продуктом детского питания и устранением недостаточности магния и витамина В6 (препарат, содержащий биоорганический магний и витамин В6 и магнийсодержащая минеральная вода) на

фоне нормализации образа жизни и гипокетогенной диеты с учётом типа кристаллурии.

Сравнительное и катамнестическое наблюдение за пациентами с рецидивирующим САР подтвердило существенное сокращение длительности и тяжести клинических проявлений криза, нормализацию обменных нарушений, улучшение психологического и соматического состояния пациентов, уменьшение частоты и тяжести рецидивов САР, снижение потребности в госпитализации.

**Ключевые слова:** синдром ацетонемичной рвоты, дети, метаболизм, прогнозирование, лечение.

## ANNOTATION

**Gnatenko T. N. Clinical and pathogenetic rationale of antirecurrent treatment of the acetonemic vomiting syndrome in children with somatic diseases.** – Manuscript.

Thesis for the candidate degree in medicine in specialty 14.01.10 – pediatrics. – The state organization «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine». – Kyiv, 2017.

Presented data retrospective study of modern features of the acetonemic vomiting syndrome (AVS) in children, approved an increase of frequency of detection of AVS in 5 times during ten years (2002–2012), and the phenomenon of the so-called «rejuvenation» of patients with AVS.

Included and analysed the results of prospective comprehensive survey of 94 children aged from 3 to 10 years with recurrent AVS and the somatic pathology (study group) and 30 healthy children in comparison group. Determined significant prognostic factors and mathematical model predicting recurrent course AVS in children. Improved diagnosis of metabolic disorders in recurrent AVS based on the definition of organic acids urine by gas chromatography/mass spectrometry. During of the AVS crisis revealed a number of significant energy metabolic disorders in the Krebs cycle, the process of glycolysis, oxidation of fatty acids and aminoacids metabolism.

Established that recurrent AVS often (61.7 %) is found in children with phenotypic features of undifferentiated connective tissue dysplasia and characterized by an increase in 2 times the level of degradation of collagen-hydroxyproline peptide. Proved that the metabolic disorders in children with AVS characterized by magnesium and vitamin B6 deficiency.

Found that most patients with AVS characterized as children with personal and situational anxiety, which eliminated under metabolic therapy.

Based on the research results scientifically proved developed, tested a comprehensive phased therapy AVS using correction with high-energy therapeutic children's nutrition and the elimination of deficiency of magnesium and vitamin B6 preparation and mineral water containing these components on the background normalization of life and hypoketogenic diet, according the type of crystalluria.

Comparative and follow-up observations have confirmed a significant reduction in the duration and severity of clinical manifestations of the AVS crisis, normalization of metabolic disorders, improved the psychosomatic condition of children and decreased the frequency and severity recurrences of AVS.

**Keywords:** Acetonemic vomiting syndrome children, metabolism, prognosis, treatment.

### **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

|         |  |
|---------|--|
| ЕЕГ     | – електроенцефалографія                |
| ГХ/МС   | – газова хроматографія/маспектрометрія |
| ГП ДП   | – гідроксипролін дипептид              |
| ГІУ ЦНС | – гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС     |
| ДСТ     | – дисплазія сполучної тканини          |
| ЖМ      | – жовчний міхур                        |
| ЖКХ     | – жовчнокам'яна хвороба                |
| ІМТ     | – індекс маси тіла                     |
| КТ      | – кетоніві тіла                        |
| МКХ     | – міжнародна класифікація хвороб       |
| ЖК      | – жирні кислоти                        |
| ОК      | – органічні кислоти                    |
| САБ     | – синдром ацетонемічної блювоти        |
| СКХ     | – сечокам'яна хвороба                  |
| ССЗ     | – серцево-судинні захворювання         |
| СТА     | – спектрально-топографічний аналіз     |
| УЗД     | – ультразвукова діагностика            |
| ЦД      | – цукровий діабет                      |
| ЦНС     | – центральна нервова система           |