

УДК 616.056.5+616.33-008.3-053.2-085+616.342-009.12+616.857+616.839+159.96

СИНДРОМ ЦИКЛИЧЕСКОЙ РВОТЫ У ДЕТЕЙ. КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© Андрей Гелиевич Кошавцев

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация:

Андрей Гелиевич Кошавцев — к.м.н., доцент кафедры психиатрии и наркологии, координатор направления «Психическое здоровье младенцев». E-mail: mdsppb@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0002-3861-4134>

Поступила: 28.12.2021

Одобрена: 21.02.2022

Принята к печати: 18.03.2022

Резюме. Синдром циклической рвоты (CVS) представляет собой функциональное заболевание неизвестной этиологии, которое характеризуется повторяющимися приступами рвоты между периодами полностью нормального здоровья. Средний возраст детей с дебютом синдрома циклической рвоты, абдоминальной мигрени и классической мигрени составляет 5,3 года, 10,3 года и 11,5 года соответственно, что подтверждает гипотезу прогрессирования вегетативного расстройства со сменой симптоматики. Провоцирующими факторами для CVS являются стресс (34%) и погрешности в диете, включая употребление шоколада и сыра. Позитивные события, такие как дни рождения, праздники, каникулы и школьные поездки, вызывают больше эпизодов CVS, чем негативные переживания. Фармакотерапия используется для предотвращения или уменьшения частоты эпизодов рвоты. Рекомендуется ципрогептадин в качестве лечения первой линии для детей в возрасте до пяти лет. Амитриптилин — препарат первого выбора для детей старше 5 лет и подростков.

Ключевые слова: синдром циклической рвоты; мигрень; вегетативное расстройство у детей; стресс; погрешности в диете; ципрогептадин; амитриптилин.

CYCLIC VOMITING SYNDROME IN CHILDREN. BRIEF LITERATURE REVIEW

© Andrey G. Koshchavtcev

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information:

Andrey G. Koshchavtcev — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Psychiatry and Narcology, Coordinator of the "Mental Health of Infants" direction. E-mail: mdsppb@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0002-3861-4134>

Received: 28.12.2021

Revised: 21.02.2022

Accepted: 18.03.2022

Summary. Cyclic vomiting syndrome (CVS) is a functional disorder of unknown etiology characterized by repeated bouts of vomiting between periods of completely normal health. The average age of children with the onset of cyclic vomiting syndrome, abdominal migraine and classical migraine is 5.3 years, 10.3 years and 11.5 years, respectively, which confirms the hypothesis of progression of autonomic disorder with a change in symptoms. The provoking factors for CVS are stress (34%) and inaccuracies in diet, including the consumption of chocolate and cheese. Positive events such as birthdays, holidays, vacations, and school trips may trigger more CVS episodes than negative experiences. Pharmacotherapy is used to prevent or reduce the frequency of episodes of vomiting. Cyproheptadine is recommended as a first-line treatment for children under five years of age. Amitriptyline is the first choice drug for children over 5 years of age and adolescents.

Key words: cyclic vomiting syndrome; migraine; autonomic disorders in children; stress; diet errors; cyproheptadine; amitriptyline.

Автор сообщает об отсутствии конфликта интересов.

Синдром циклической рвоты (CVS) представляет собой функциональное заболевание, которое характеризуется повторяющимися приступами

рвоты между периодами полностью нормального здоровья. Достаточно давно практикующие врачи заметили, что у некоторых пациентов синдром циклической рвоты сопровождается мигренями. Отмечено также, что у детей с CVS сначала наблюдается абдоминальная мигрень, за которой следуют

классические приступы мигрени. Показано также, что средний возраст детей с дебютом синдрома циклической рвоты, абдоминальной мигрени и классической мигрени составлял 5,3 года, 10,3 года и 11,5 года соответственно (18). Эти данные подтверждают гипотезу о том, что синдром циклической рвоты является прогрессирующим вегетативным расстройством со сменой симптоматики.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Этиология и патофизиология синдрома циклической рвоты не до конца ясны. Тем не менее исследования предполагают наличие ряда в большей степени подтвержденных механизмов, в частности связи синдрома циклической рвоты с мигренью [1, 2]. Показано, что у пациентов с синдромом циклической рвоты была высокая частота мигрени среди членов семьи (82% по сравнению с 14% контрольных субъектов). Кроме того, 28% пациентов с рвотным поведением сообщили, что их рвотные эпизоды в последующем заменились мигренозными приступами. Около 80% пациентов с синдромом циклической рвоты и семейным анамнезом мигрени отвечают на специфическое лечение против мигрени [1, 2]. Исследование 31 пациента с синдромом циклической рвоты в динамике показало, что средняя продолжительность заболевания составляла 66 месяцев, и что у 25 пациентов, обследованных в дальнейшем, развилась мигрень. Авторы также обнаружили необычно высокие уровни адренкортикотропного гормона и антидиуретического гормона у 25 пациентов с CVS. Были отмечены значимые корреляции между временем приступа и уровнями адренкортикотропных гормонов, а также временем приступа и уровнями антидиуретических гормонов [18]. В этиологии синдрома циклической рвоты (CVS), по-видимому, присутствуют мутации митохондриальной ДНК (мтДНК). Показано, что 86% детей с CVS имели матерей, страдающих мигренью [2]. У детей с CVS два полиморфизма мтДНК (16519Т и 3010А) экспрессируются с высокой частотой и могут служить признаком предрасположенности к заболеванию [3]. Полиморфизм 16519Т в шесть раз чаще встречается у детей с синдромом циклической рвоты, чем у лиц из контрольных групп [4]. Полиморфизм 3010А увеличивал риск CVS у 16519Т пациентов в 17 раз. Одно небольшое исследование показало, что синдром циклической рвоты у взрослых, в отличие от CVS у детей, не был связан с этими полиморфизмами, что свидетельствует о генетической изменчивости [2].

Вегетативная дисфункция, по-видимому, вносит свой вклад в патогенез синдрома циклической рвоты (CVS) [5]. Несколько исследований подтверждают изменения в функции вегетативной нервной системы при CVS. Показано повышение симпатического тонуса у пациентов с синдромом циклической рвоты [6]. Сообщается также об эффективном использовании дексметомидина, агониста альфа 2-адренорецепторов, при лечении CVS [7]. В небольшом исследовании 6 детей с синдромом циклической рвоты все пациенты имели симпатические вегетативные нарушения, в основном затрагивающие вазомоторную функцию [8]. Чтобы оценить связь с психовегетативным синдромом, было проведено перекрестное исследование, в котором использовался опросник по дисавтономии (ODYSA) у 21 пациента с CVS и 46 пациентов с мигренью [9]. Две группы пациентов имели схожие коморбидные состояния: фибромиалгия наблюдалась у 38% пациентов с CVS, ортостатическая непереносимость у 47% пациентов с CVS, функциональная диспепсия у 9,5% пациентов с CVS, а также региональный болевой синдром у 24% обследованных с синдромом циклической рвоты.

В другом исследовании у взрослых обнаружено, что у большинства пациентов с CVS (90%) наблюдалась постуральная тахикардия или вазомоторная дисфункция при сохранении функции парасимпатического нерва [10]. В этом исследовании у 17 из 20 взрослых субъектов с CVS и у 2 из 20 контрольных субъектов имелись отклонения в тестах на терморегуляцию и потоотделение. Кроме того, 7 пациентов с CVS и 1 контрольный пациент показали симптомы постуральной тахикардии с увеличением частоты сердечных сокращений на 30 ударов в минуту и более при клиностатической пробе. Восемнадцать субъектов с синдромом циклической рвоты имели аномальную вазомоторную активность, постуральную тахикардию или и то, и другое. Повышенные уровни адренкортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола, высокое артериальное давление у пациентов с CVS отмечались перед рвотой [11]. Возможно, фактор высвобождения кортикотропина (CRF) является медиатором при CVS, который связывает стресс и рвоту. Если эта гипотеза верна, разрабатываемые в настоящее время антагонисты рецепторов CRF могут устранить рвоту, блокируя опосредованное блуждающим нервом действие рецепторов CRF [12].

Эндоканнабиноидная система (ECS) содержит лиганды 2-AG и анандамид, а также каннабиноидные рецепторы CB1 и CB2. Считается, что эта система играет важную роль при тошноте и рвоте. Имеются убедительные доказательства того, что активация центральных и периферических каннабиноидных рецепторов CB1 подавляет тошноту и рвоту; кроме того, тошнота и рвота являются общими побочными эффектами, связанными с применением антагонистов рецептора CB1 у людей. Эти и другие детали свидетельствуют о том, что активность ECS регулирует тошноту и рвоту [13].

Межкорковые механизмы патогенеза синдрома циклической рвоты были исследованы с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (ФМРТ). Пациенты с CVS показали отчетливое изменение функциональной связанности в состоянии покоя между поясной извилиной и нижней лобной извилиной [14]. Патогенез CVS, вероятно, является многофакторным, с рядом генетических, центральных, вегетативных факторов и факторов влияния окружающей среды. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить точные причины этого расстройства.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СИНДРОМА ЦИКЛИЧЕСКОЙ РВОТЫ

Основываясь на эпидемиологических данных, Каллен и Макдональд оценили распространенность периодической рвоты в Западной Австралии в 2,3% [15]. Другие авторы отметили распространенность периодической рвоты в 1,9% детей школьного возраста в Шотландии [16]. В исследовании, проведенном в Ирландии, частота синдрома циклической рвоты составляла 3,15 случая на 100 тыс. детей. Это сопоставимо с частотой других расстройств ЖКТ у детей (например, болезни Крона) в этой же стране [17]. Средний возраст дебюта — 4,8 года; однако CVS были обнаружены как у шестидневных детей, так и у 73-летних пожилых взрослых [1]. Среднее время от появления симптомов до постановки диагноза составляет 2,7 года [1]. Женщины несколько чаще страдают синдромом циклической рвоты, чем мужчины (соотношение 57 к 43). Большинство работ показывают, что синдром циклической рвоты длится в среднем 2,5–5,5 лет и редуцируется в раннем подростковом возрасте. У некоторых пациентов симптомы сохраняются и в зрелом возрасте.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Синдром циклической рвоты (CVS) характеризуется повторяющимися эпизодами рвоты с длительными периодами нормальной жизни. Обычно циклическость составляет один эпизод рвоты в несколько недель. Ритмический характер CVS специфичен для детского возраста, у 63% взрослых со временем циклическость теряется, и они испытывают межприступные симптомы (обычно тошноту), такой феномен называют комбинацией или генерализацией синдрома циклической рвоты [22].

Римские критерии синдрома циклической рвоты IV у детей включают ряд симптомов, без двух из которых диагноз не может быть установлен [23]:

- по крайней мере, два эпизода с непрерывной тошнотой или рвотой длительностью от нескольких часов до нескольких дней в течение шести месяцев;

- период нормального состояния здоровья, который длится от нескольких недель до нескольких месяцев.

Ограничение из двух пунктов привело к значительному количеству ошибочных диагнозов, поэтому рекомендации были изменены Североамериканским обществом педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания (NASPGHAN) следующим образом (должны соблюдаться все критерии) [24]:

- минимум 5 серий или минимум 3 серии за шестимесячный период;
- сильная тошнота и рвота продолжительностью от 1 часа до 10 дней с интервалом не менее 1 недели;
- симптомы по типу клише у конкретного пациента;
- рвота во время эпизодов отмечается не менее 4 раз в час в течение не менее одного часа;
- возвращение к нормальному состоянию здоровья после эпизода рвоты;
- симптомы не могут быть вызваны другими заболеваниями.

В Римских критериях синдрома циклической рвоты без изменений оставлено два эпизода, что упрощает диагностику. Из Римских критериев также убрали симптом «тошнота», поскольку его было трудно оценить [23].

Римские критерии нарушений пищевого поведения CVS для взрослых включают следующее:

- клишированные эпизоды рвоты;
- как минимум 3 эпизода в предыдущем году;
- отсутствие тошноты и рвоты между приступами;
- отсутствие структурных или химических нарушений обмена веществ, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или центральной нервной системы (ЦНС).

Рвота при CVS отмечается чаще и более циклически, чем при гастроэзофагеальном рефлюксе. При сравнении детей с синдромом циклической рвоты с детьми с хронической рвотой, у детей с CVS регистрировалась более высокая частота эпизодов рвоты в час (12,6 по сравнению с 1,9), но значительно меньше таких эпизодов в месяц (1,5 по сравнению с 36) [1]. Критерий исключения в виде наличия по крайней мере 4 эпизодов в час и менее 2 эпизодов в неделю был в 92% чувствительным для окончательного диагноза CVS [25]. В другом исследовании больных с синдромом циклической рвоты средняя частота рвоты составляла 6 раз в час [26]. Только пищевые токсикоинфекции, ассоциированные с *Bacillus cereus*, вызывают такую высокую степень рвоты [27]. Эта интенсивная рвота (так называемая циклическая рвота) типична для пациентов с CVS. Проявления циклической рвоты обычно начинают-

ся с тошноты и бледности на продромальном этапе. Пик симптоматики отмечается в первый час, а затем рвотное поведение смягчается в следующие 4–8 часов, продолжаясь в среднем в пределах суток. Эпизоды обычно начинаются ночью или рано утром либо при пробуждении. Время восстановления после рвотного эпизода с возможностью для ребенка есть и играть занимает около 5 часов. Только половина пациентов имеет стабильную цикличность рвоты, у остальных эпизоды нерегулярны [27]. Пациенты с CVS могут также иметь другие симптомы со стороны ЖКТ. Боль в животе присутствует у 80% больных и изначально может быть достаточно сильной [26].

У большинства пациентов с синдромом циклической рвоты наблюдается рвота (79%) и тошнота (82%). Тошнота является важнейшим симптомом, она сопровождает весь эпизод и прекращается только тогда, когда ребенок заснул или приступ уже закончился [1]. Многие из защитных симптомов, обычно наблюдаемых у пациентов с CVS (например, стремление остаться одному, выключение света и телевизора), являются попытками уменьшить эту сильную тошноту [19]. Лихорадка, диарея или и то, и другое возникают примерно у трети пациентов с синдромом циклической рвоты, что затрудняет дифференциацию этого состояния от гастроэнтерита. Эти симптомы могут быть связаны с проявлениями астеновегетативного синдрома, включая слабость (93%) и бледность (91%) [19]. Вялость может быть настолько серьезной, что больные могут с трудом ходить и говорить. Можно также обнаружить обильное слюноотделение (27%) [1]. У больных с синдромом циклической рвоты отмечаются симптомы, которые подтверждают связь между мигренью и CVS. Симптомы включают головную боль (42%), светобоязнь (38%), фонофобию (30%) и головокружение (26%).

В 68% случаев возможно определить события, которые провоцируют начало приступа [26]. Обострение заболевания может вызвать инфекция (41%), особенно хронический синусит [19]. Другими провоцирующими факторами являются стресс (34%) и погрешности в диете, включая употребление шоколада и сыра. По данным вышеуказанных авторов, позитивные события, такие как дни рождения, праздники, каникулы и школьные поездки, вызывают больше эпизодов CVS, чем негативные переживания. Дебют синдрома циклической рвоты также провоцирует физическая усталость или бессонница (18%), атопические симптомы (13%), укачивание (9%) и менструации (13%) [19]. У многих пациентов летом отмечается ремиссия, когда снижается «давление» инфекций и школьного стресса [28].

Термины «синдром циклической рвоты» и «абдоминальная мигрень» часто используются как

синонимы. Действительно, за исключением рвоты основные симптомы абдоминальной мигрени аналогичны проявлениям CVS и включают следующее:

- повторяющиеся приступы критической боли в животе;
- четкая периодичность приступов;
- вегетативные симптомы;
- семейный анамнез мигрени.

У 80% детей с синдромом циклической рвоты отмечаются боли в животе, и у 50% детей с абдоминальной болью возникает рвота. Как тем, так и другим может быть поставлен диагноз CVS или абдоминальной мигрени.

Следующие три добавочных критерия помогают подтвердить диагноз синдрома циклической рвоты [27]:

- отрицательные результаты исследований для исключения заболеваний ЖКТ, гепатобилиарных, почечных, метаболических и эндокринных нарушений;
- последующее развитие мигрени;
- положительный ответ на специфические препараты от мигрени.

Хотя пациенты примерно 90% времени здоровы, во время приступа CVS больной является своего рода инвалидом по медицинским и социальным причинам. Это связано с тем, что более 50% пациентов с синдромом циклической рвоты нуждаются во внутривенном введении жидкости, по сравнению с менее чем 1% детей, например, с ротавирусным гастроэнтеритом. Дети с CVS в США пропускают в среднем 24 учебных дня в году и часто нуждаются в приходе учителя домой, а иногда и в домашнем обучении [19]. У взрослых в исследовании 41 пациента с синдромом циклической рвоты обнаружено, что треть из них были инвалидизированы на момент постановки диагноза [20]. Всего 41 пациенту было выполнено 293 процедуры, и ни у одного из них не было выявлено органической патологии. Кроме того, 17 хирургических процедур были выполнены без какой-либо терапевтической пользы.

Взрослые и дети с CVS также нуждаются в большем количестве посещений отделений неотложной помощи, и диагнозы часто не устанавливаются правильно [21].

ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ЦИКЛИЧЕСКОЙ РВОТЫ

Поскольку этиология и патогенез полностью не изучены, лечение синдрома циклической рвоты является симптоматическим [26]. Однако CVS считается «управляемым» заболеванием. Используются следующие стратегии управления [27]:

- избегание пищевых триггеров;
- профилактическое лечение и лечение, обрывающее приступ;

- поддерживающая помощь во время тяжелых эпизодов;
- семейная поддержка.

Консультация и наблюдение врача без лекарств может снизить частоту эпизодов рвоты на 70% [27]. В ряде случаев синдрома циклической рвоты отказ от некоторых пищевых продуктов, таких как шоколад, сыр и глутамат натрия, может предотвратить приступы без использования лекарств [27]. Если психотравмирующие факторы вызывают приступы, стратегии управления стрессом или бензодиазепиновые анксиолитики (такие как лоразепам или диазепам) могут быть полезны для борьбы с CVS. Сообщается также о депривации сна как о частом триггере приступа у пациентов с синдромом циклической рвоты. Соблюдение принципов гигиены сна в этом случае становится чрезвычайно актуальным. Интересно отметить, что частота приступов снизилась на 70% при консультировании и изменении образа жизни пациентов без лекарств [20].

Фармакотерапия используется для предотвращения или уменьшения частоты эпизодов рвоты, а также для остановки или прекращения приступов [29–31]. Профилактическая терапия обычно используется у пациентов с более чем одним эпизодом CVS в месяц. В список препаратов для профилактического лечения входят: ципрогептадин, amitriptilin, противосудорожные препараты (фенобарбитал, топирамат, зонисамид и леветирacetам), ипропранолол, эритромицин. Терапия, используемая для прерывания приступов, включает следующие препараты: ондансетрон, прометазин, прохлорперазин, триптаны. Препараты, используемые при лечении мигрени, такие как триптаны, эффективны в облегчении приступа. Если лечение не помогло, поддерживающие препараты, такие как ондансетрон и лоразепам или хлорпромазин и дифенгидрамин, могут снизить частоту циклической рвоты [32]. Ежедневная профилактическая фармакотерапия может использоваться для предотвращения эпизодов рвоты, которые происходят чаще одного раза в месяц или если они являются тяжелыми и изнуряющими (например, в последние 3 дня или более) [33, 34]. Большинство этих препаратов разработаны для лечения иных заболеваний, например, против мигрени, противосудорожные, антипсихотические средства. Тем не менее они высокоэффективны при синдроме циклической рвоты. Наследственная отягощенность по мигрени позволяет прогнозировать высокий уровень ответа (80%) на препараты от мигрени.

Рекомендации Североамериканского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (NASPGHAN) рекомендуют ципрогептадин в качестве лечения первой линии для детей в возрасте до пяти лет. Однако ципрогептадин может

вызвать значительное увеличение массы тела из-за повышенного аппетита. Amitriptilin — препарат первого выбора для детей старше 5 лет и подростков [27]. Хотя не существует рандомизированных контролируемых испытаний лекарств, применяемых при синдроме циклической рвоты, многие открытые испытания и ретроспективные исследования подтверждают использование amitriptilina в качестве лечения первой линии для пациентов с CVS в течение более пяти лет. В открытом исследовании, включавшее 41 пациента, которые наблюдались в течение 1–2 лет, длительное лечение трициклическим антидепрессантом значительно снизило частоту и продолжительность эпизодов, а также количество обращений в отделения неотложной помощи и больницы [35]. В этом исследовании 80% пациентов сообщили об улучшении, однако треть пациентов заявили о незначительных побочных эффектах, которые не привели к отмене препарата [35]. После 2 лет лечения частота эпизодов рвоты снизилась с 17,8 до 3,3 эпизодов в год, а продолжительность эпизодов уменьшилась с 6,7 до 2,2 дней. Среднее количество посещений отделений неотложной помощи и больниц за два года снизилось с 15 до 3,3. В исследовании 132 пациентов с синдромом циклической рвоты в течение 4-летнего периода было обнаружено, что 17 пациентов не ответили на лечение трициклическим антидепрессантом (ТЦА) [35]. По сравнению с респондентами лица, не ответившие на лечение, с большей вероятностью имели в анамнезе мигрень, неблагоприятные психические расстройства, хроническое употребление марихуаны и лекарственную зависимость. В другом исследовании использовался онлайн-опрос, выполненный пациентами с CVS или их родителями, чтобы проверить эффективность коэнзима Q10 и amitriptilina [36]. В целом 72% из 162 пациентов, получавших amitriptilin, и 68% из 22 пациентов, получавших коэнзим Q10, сообщили о снижении частоты, продолжительности или тяжести приступов как минимум на 50%. Больные, получавшие кофермент Q10, не имели побочных эффектов, в то время как половина пациентов, получавших amitriptilin, сообщали о побочных эффектах. В этом исследовании 21% пациентов, принимавших amitriptilin, прекратили лечение из-за побочных эффектов [36]. Тот же автор сообщил о высоком уровне эффективности лечения при мониторинге клиренса лекарств и титровании доз препаратов в небольшой группе пациентов [37]. Широко применялись у этих пациентов также комбинированная терапия amitriptilinom и митохондриальными БАДами, такими как коэнзим Q10 и L-карнитин.

В следующем исследовании 20 взрослых пациентов с синдромом циклической рвоты получали

зонисамид (в среднем 400 мг/день) или леветирacetам (в среднем 1000 мг/день). По крайней мере, умеренный клинический ответ был зарегистрирован у 15 пациентов (75%), из которых 4 (20%) сообщили о симптоматической ремиссии в течение $9,5 \pm 1,8$ месяцев наблюдения [38]. Было обнаружено, что новые противоэpileптические препараты столь же эффективны, как и ТЦА, примерно для трех четвертей взрослых с CVS. В исследовании с участием 101 взрослого с CVS большинство пациентов (86%) ответили на лечение ТЦА, противосудорожными средствами (топирамат), коэнзимом Q10 и L-карнитином [39]. Отсутствие ответа на лечение было связано с сопутствующими симптомами, хроническим употреблением опиатов и более тяжелым течением заболевания, характеризовавшегося более длительными эпизодами, частыми посещениями отделения неотложной помощи и несоблюдением кратности плановых осмотров. Согласно многомерному анализу, с терапевтическим ответом было связано только соблюдение режима лечения. Если превентивное лечение неэффективно или не принимается в результате редких эпизодов рвоты (менее одного в месяц), в начале приступа используется терапия с обрывающим эффектом. Эти препараты от тошноты и мигрени лучше всего вводить назально, ректально или парентерально, поскольку их обычно невозможно принимать внутрь во время неконтролируемой рвоты [27]. Суматриптан, агонист 5-гидрокситриптаминовых рецепторов 1B/1D (5-НТ 1B/1D), имеет 46% эффективность при интраназальном или подкожном введении [39]. Ондансетрон, антагонист 5-НТ 3, является мощным и эффективным противорвотным средством, воздействующим на хеморецепторы в стволе мозга. При синдроме циклической рвоты наиболее эффективен прием его высоких доз 0,3–0,4 мг/кг каждые шесть часов [27]. Высокие дозы (в/в) ондансетрона эффективны в 59% случаев и чаще облегчают приступы, чем прекращают их. Когда профилактическое лечение или abortивная терапия неэффективны, симптоматическая терапия становится важной частью лечения. Внутривенное введение жидкостей, содержащих глюкозу, может снизить тяжесть приступов на 42% [27]. Глюкоза может выступать в качестве эффективного ингредиента в предотвращении кетоза. Однако боль в животе может быть достаточно сильной, чтобы потребовать применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) или наркотиков после исключения хирургического вмешательства на брюшной полости. Седативные средства, такие как дифенгидрамин, лоразепам и хлорпромазин, вводили, чтобы вызвать сон и обеспечить временную передышку от неослабе-

вающей тошноты [27]. Комбинация лоразепама и ондансетрона оказалась более эффективной, чем один ондансетрон. Исследование, в котором изучалась взаимосвязь между тревожностью и качеством жизни, связанным со здоровьем, у детей и подростков с синдромом циклической рвоты (CVS), показало, что дети и подростки с CVS, по-видимому, подвержены более высокому риску тревожных состояний. Диагностика и лечение тревожно-депрессивных состояний у детей и подростков с синдромом циклической рвоты может положительно сказаться на качестве жизни [40].

ЛИТЕРАТУРА

1. Li B., Misiewicz L. Cyclic Vomiting Syndrome: a brain-gut disorder. *Gastroenterol. Clin. N. Am.* 2003; 32: 997–1019. [Medline].
2. Boles R., Zaki E., Lavenbarg T. et al. Are pediatric and adult-onset cyclic vomiting syndrome (CVS) biologically different conditions? Relationship of adult-onset CVS with the migraine and pediatric CVS-associated common mtDNA polymorphisms 16519T and 3010A. *Neurogastroenterol Motil.* 2009; 21(9): 936–72. [Medline].
3. Venkatesan T., Zaki E., Kumar N. et al. Quantitative pedigree analysis and mitochondrial DNA sequence variants in adults with cyclic vomiting syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2014; 14: 181. [Medline].
4. Zaki E., Freilinger T., Klopstock T. et al. Two common mitochondrial DNA polymorphisms are highly associated with migraine headache and cyclic vomiting syndrome. *Cephalalgia.* 2009; 29(7): 719–28. [Medline].
5. Gordan N. Recurrent vomiting in childhood, especially of neurological origin. *Dev. Med. Child. Neurol.* 1994; 36(5): 463–7. [Medline].
6. Rashed H., Abell T., Familoni B., Cardoso S. Autonomic function in cyclic vomiting syndrome and classic migraine. *Dig. Dis. Sci.* 1999; 44(8 Suppl): 74–8. [Medline].
7. Khasawinah T., Ramirez A., Berkenbosch J., Tobias J. Preliminary experience with dexmedetomidine in the treatment of cyclic vomiting syndrome. *Am. J. Ther.* 2003; 10(4): 303–7. [Medline].
8. Chelimsky T., Chelimsky G. Autonomic abnormalities in cyclic vomiting syndrome. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2007; 44(3): 326–30. [Medline].
9. Chelimsky G., Madan S., Alsheklee A. et al. A comparison of dysautonomias comorbid with cyclic vomiting syndrome and with migraine. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2009; 2009: 701019. [Medline] [Full Text]
10. Venkatesan T., Prieto T., Barboi A. et al. Autonomic nerve function in adults with cyclic vomiting syndrome: a prospective study. *Neurogastroenterol. Motil.* 2010; 22(12): 1303–7. [Medline].

11. Sato T. Prevalence of Syndrome of ACTH-ADH discharge in Japan. *Clin. Pediatr. Endocrinol.* 1993; 2: 7–12.
12. Zobel A., Nickel T., Kunzel H. et al. Effects of the high affinity corticotrophin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. *J. Psychiatr. Res.* 2000; 34: 171–81. [Medline].
13. Parker L., Rock E., Limebeer C. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 163(7): 1411–22. [Medline] [Full Text]
14. Samuel E., Babaei A., Patel A. et al. Cyclic Vomiting Syndrome is Associated With Alterations of Brain Connectivity. *Gastroenterology.* 2012; 142: 552–3.
15. Cullen K., MacDonald W. The periodic syndrome: its nature and prevalence. *Med. J. Aust.* 1963; 50(2): 167–73. [Medline].
16. Abu-Arafeh I., Russell G. Prevalence and clinical features of abdominal migraine compared with those of migraine headache. *Arch. Dis. Child.* 1995; 72(5): 413–7. [Full Text]
17. Fitzpatrick E., Bourke B., Drumm B., Rowland M. The incidence of cyclic vomiting syndrome in children: population-based study. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103(4): 991–5. [Medline].
18. Hikita T., Kodama H., Ogita K. et al. Cyclic Vomiting Syndrome in Infants and Children: A Clinical Follow-Up Study. *Pediatr. Neurol.* 2016. [Medline].
19. Li B., Balint J. Cyclic vomiting syndrome: evolution in our understanding of a brain-gut disorder. *Adv. Pediatr.* 2000; 47: 117–60. [Medline].
20. Fleisher D. The cyclic vomiting syndrome described. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1995; 21 (Suppl 1): S1–5. [Medline].
21. Venkatesan T., Tarbell S., Adams K. et al. A survey of emergency department use in patients with cyclic vomiting syndrome. *BMC Emerg. Med.* 2010; 10: 4. [Medline] [Full Text]
22. Fleisher D., Gornowicz B., Adams K. et al. Cyclic Vomiting Syndrome in 41 adults: the illness, the patients, and problems of management. *BMC Med.* 2005; 3: 20. [Full Text]
23. Zeevenhooven J., Koppen I., Benninga M. The New Rome IV Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders in Infants and Toddlers. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2017; 20(1): 1–13. [Medline].
24. Li B., Lefevre F., Chelimsky G. et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition consensus statement on the diagnosis and management of cyclic vomiting syndrome. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2008; 47(3): 379–93. [Medline].
25. Pfau B., Li B., Murray R. et al. Differentiating cyclic from chronic vomiting patterns in children: quantitative criteria and diagnostic implications. *Pediatrics.* 1996 Mar. 97(3): 364–8. [Medline].
26. Li B., Fleisher D. Cyclic vomiting syndrome: features to be explained by a pathophysiologic model. *Dig Dis Sci.* 1999; 44(8 Suppl.): 13–8. [Medline].
27. Li B. Cyclic vomiting syndrome and abdominal migraine: periodic syndromes with gastrointestinal symptoms. *Int. Semin. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000; 9(3): 1–8.
28. Li B. Cyclic vomiting: the pattern and syndrome paradigm. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1995; 21 (Suppl 1): 6–10. [Medline].
29. Hejazi R., McCallum R. Cyclic vomiting syndrome: treatment options. *Exp. Brain. Res.* 2014; 232(8): 2549–52. [Medline].
30. Moses J., Keilman A., Worley S. et al. Approach to the diagnosis and treatment of cyclic vomiting syndrome: a large single-center experience with 106 patients. *Pediatr. Neurol.* 2014; 50(6): 569–73. [Medline].
31. Badihian N., Saneian H., Badihian S., Yaghini O. Prophylactic Therapy of Cyclic Vomiting Syndrome in Children: Comparison of Amitriptyline and Cyproheptadine: A Randomized Clinical Trial. *Am J Gastroenterol.* 2018; 113(1): 135–40. [Medline].
32. Ozdemir H., Bulut S., Berilgen M. et al. Resistant cyclic vomiting syndrome successfully responding to chlorpromazine. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2014; 57(1): 28–9. [Medline].
33. Li B. Cyclic vomiting syndrome: a pediatric Rorschach test. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1993; 17(4): 351–3. [Medline].
34. Li B. Cyclic vomiting: new understanding of an old disorder. *Contemp. Pediatr.* 1996; 13: 48–62.
35. Hejazi R., Reddymasu S., Namin F. et al. Efficacy of tricyclic antidepressant therapy in adults with cyclic vomiting syndrome: a two-year follow-up study. *J. Clin. Gastroenterol.* 2010; 44(1): 18–21. [Medline].
36. Boles R., Lovett-Barr M., Preston A. et al. Treatment of cyclic vomiting syndrome with co-enzyme Q10 and amitriptyline, a retrospective study. *BMC Neurol.* 2010; 10: 10. [Medline] [Full Text].
37. Boles R. High degree of efficacy in the treatment of cyclic vomiting syndrome with combined co-enzyme Q10, L-carnitine and amitriptyline, a case series. *BMC Neurol.* 2011; 11: 102. [Medline] [Full Text].
38. Clouse R., Sayuk G., Lustman P., Prakash C. Zonisamide or levetiracetam for adults with cyclic vomiting syndrome: a case series. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5(1): 44–8. [Medline].
39. Kumar N., Bashar Q., Reddy N. et al. Cyclic Vomiting Syndrome (CVS): is there a difference based on onset of symptoms – pediatric versus adult? *BMC Gastroenterol.* 2012; 12(1): 52. [Medline].
40. Tarbell S., Li B. Anxiety Measures Predict Health-Related Quality of Life in Children and Adolescents with Cyclic Vomiting Syndrome. *J Pediatr.* 2015; 167(3): 633–8. [Medline].

REFERENCES

- Li B., Misiewicz L. Cyclic Vomiting Syndrome: a brain-gut disorder. *Gastroenterol. Clin. N. Am.* 2003; 32: 997–1019. [Medline].
- Boles R., Zaki E., Lavenbarg T. et al. Are pediatric and adult-onset cyclic vomiting syndrome (CVS) biologically different conditions? Relationship of adult-onset CVS with the migraine and pediatric CVS-associated common mtDNA polymorphisms 16519T and 3010A. *Neurogastroenterol Motil.* 2009; 21(9): 936–72. [Medline].
- Venkatesan T., Zaki E., Kumar N. et al. Quantitative pedigree analysis and mitochondrial DNA sequence variants in adults with cyclic vomiting syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2014; 14: 181. [Medline].
- Zaki E., Freilinger T., Klopstock T. et al. Two common mitochondrial DNA polymorphisms are highly associated with migraine headache and cyclic vomiting syndrome. *Cephalalgia.* 2009; 29(7): 719–28. [Medline].
- Gordan N. Recurrent vomiting in childhood, especially of neurological origin. *Dev. Med. Child. Neurol.* 1994; 36(5): 463–7. [Medline].
- Rashed H., Abell T., Familoni B., Cardoso S. Autonomic function in cyclic vomiting syndrome and classic migraine. *Dig. Dis. Sci.* 1999; 44(8 Suppl): 74–8. [Medline].
- Khasawinah T., Ramirez A., Berkenbosch J., Tobias J. Preliminary experience with dexmedetomidine in the treatment of cyclic vomiting syndrome. *Am. J. Ther.* 2003; 10(4): 303–7. [Medline].
- Chelimsky T., Chelimsky G. Autonomic abnormalities in cyclic vomiting syndrome. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2007; 44(3): 326–30. [Medline].
- Chelimsky G., Madan S., Alshekhlee A. et al. A comparison of dysautonomias comorbid with cyclic vomiting syndrome and with migraine. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2009; 2009: 701019. [Medline] [Full Text]
- Venkatesan T., Prieto T., Barboi A. et al. Autonomic nerve function in adults with cyclic vomiting syndrome: a prospective study. *Neurogastroenterol. Motil.* 2010; 22(12): 1303–7. [Medline].
- Sato T. Prevalence of Syndrome of ACTH-ADH discharge in Japan. *Clin. Pediatr. Endocrinol.* 1993; 2: 7–12.
- Zobel A., Nickel T., Kunzel H. et al. Effects of the high affinity corticotrophin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. *J. Psychiatr. Res.* 2000; 34: 171–81. [Medline].
- Parker L., Rock E., Limebeer C. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 163(7): 1411–22. [Medline] [Full Text]
- Samuel E., Babaei A., Patel A. et al. Cyclic Vomiting Syndrome is Associated With Alterations of Brain Connectivity. *Gastroenterology.* 2012; 142: 552–3.
- Cullen K., MacDonald W. The periodic syndrome: its nature and prevalence. *Med. J. Aust.* 1963; 50(2): 167–73. [Medline].
- Abu-Arafeh I., Russell G. Prevalence and clinical features of abdominal migraine compared with those of migraine headache. *Arch. Dis. Child.* 1995; 72(5): 413–7. [Full Text]
- Fitzpatrick E., Bourke B., Drumm B., Rowland M. The incidence of cyclic vomiting syndrome in children: population-based study. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103(4): 991–5. [Medline].
- Hikita T., Kodama H., Ogita K. et al. Cyclic Vomiting Syndrome in Infants and Children: A Clinical Follow-Up Study. *Pediatr. Neurol.* 2016. [Medline].
- Li B., Balint J. Cyclic vomiting syndrome: evolution in our understanding of a brain-gut disorder. *Adv. Pediatr.* 2000; 47: 117–60. [Medline].
- Fleisher D. The cyclic vomiting syndrome described. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1995; 21 (Suppl 1): S1–5. [Medline].
- Venkatesan T., Tarbell S., Adams K. et al. A survey of emergency department use in patients with cyclic vomiting syndrome. *BMC Emerg. Med.* 2010; 10: 4. [Medline] [Full Text]
- Fleisher D., Gornowicz B., Adams K. et al. Cyclic Vomiting Syndrome in 41 adults: the illness, the patients, and problems of management. *BMC Med.* 2005; 3: 20. [Full Text]
- Zeevenhooven J., Koppen I., Benninga M. The New Rome IV Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders in Infants and Toddlers. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2017; 20(1): 1–13. [Medline].
- Li B., Lefevre F., Chelimsky G. et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition consensus statement on the diagnosis and management of cyclic vomiting syndrome. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2008; 47(3): 379–93. [Medline].
- Pfau B., Li B., Murray R. et al. Differentiating cyclic from chronic vomiting patterns in children: quantitative criteria and diagnostic implications. *Pediatrics.* 1996 Mar. 97(3): 364–8. [Medline].
- Li B., Fleisher D. Cyclic vomiting syndrome: features to be explained by a pathophysiologic model. *Dig Dis Sci.* 1999; 44(8 Suppl.): 13–8. [Medline].
- Li B. Cyclic vomiting syndrome and abdominal migraine: periodic syndromes with gastrointestinal symptoms. *Int. Semin. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000; 9(3): 1–8.
- Li B. Cyclic vomiting: the pattern and syndrome paradigm. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1995; 21 (Suppl 1): 6–10. [Medline].
- Hejazi R., McCallum R. Cyclic vomiting syndrome: treatment options. *Exp. Brain. Res.* 2014; 232(8): 2549–52. [Medline].
- Moses J., Keilman A., Worley S. et al. Approach to the diagnosis and treatment of cyclic vomiting syn-

- drome: a large single-center experience with 106 patients. *Pediatr. Neurol.* 2014; 50(6): 569–73. [Medline].
31. Badihian N., Saneian H., Badihian S., Yaghini O. Prophylactic Therapy of Cyclic Vomiting Syndrome in Children: Comparison of Amitriptyline and Cyproheptadine: A Randomized Clinical Trial. *Am J Gastroenterol.* 2018; 113(1): 135–40. [Medline].
32. Ozdemir H., Bulut S., Berilgen M. et al. Resistant cyclic vomiting syndrome successfully responding to chlorpromazine. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2014; 57(1): 28–9. [Medline].
33. Li B. Cyclic vomiting syndrome: a pediatric Rorschach test. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1993; 17(4): 351–3. [Medline].
34. Li B. Cyclic vomiting: new understanding of an old disorder. *Contemp. Pediatr.* 1996; 13: 48–62.
35. Hejazi R., Reddymasu S., Namin F. et al. Efficacy of tricyclic antidepressant therapy in adults with cyclic vomiting syndrome: a two-year follow-up study. *J. Clin. Gastroenterol.* 2010; 44(1): 18–21. [Medline].
36. Boles R., Lovett-Barr M., Preston A. et al. Treatment of cyclic vomiting syndrome with co-enzyme Q10 and amitriptyline, a retrospective study. *BMC Neurol.* 2010; 10: 10. [Medline] [Full Text].
37. Boles R. High degree of efficacy in the treatment of cyclic vomiting syndrome with combined co-enzyme Q10, L-carnitine and amitriptyline, a case series. *BMC Neurol.* 2011; 11: 102. [Medline] [Full Text].
38. Clouse R., Sayuk G., Lustman P., Prakash C. Zonisamide or levetiracetam for adults with cyclic vomiting syndrome: a case series. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5(1): 44–8. [Medline].
39. Kumar N., Bashir Q., Reddy N. et al. Cyclic Vomiting Syndrome (CVS): is there a difference based on onset of symptoms – pediatric versus adult? *BMC Gastroenterol.* 2012; 12(1): 52. [Medline].
40. Tarbell S., Li B. Anxiety Measures Predict Health-Related Quality of Life in Children and Adolescents with Cyclic Vomiting Syndrome. *J. Pediatr.* 2015; 167(3): 633–8. [Medline].