

## Синдром циклічного блювання: питання профілактики, діагностики та лікування

**Автори:** Марушко Т.В., Гляделова Н.П., Тараненко Т.В.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

**Рубрики:** Педіатрія/Неонатологія

**Разделы:** Справочник специалиста

### Резюме

Статья посвящена вопросам диагностики, профилактики и лечебной тактики при синдроме циклической рвоты и ацетонемическом синдроме. Рассмотрены этиологические факторы в развитии синдрома циклической рвоты и ацетонемического синдрома, патогенетические механизмы и клинические критерии диагностики, проанализированы клинические проявления, а также основные подходы к профилактике и лечению.

### Ключевые слова

синдром циклической рвоты; ацетонемический синдром; диагностика; профилактика; лечение; Триметабол



### Вступ

Синдром циклічного блювання в дітей (Cyclic Vomiting Syndrome — CVS) є однією з актуальних проблем сучасної педіатрії [1, 3]. Вважаємо за доцільне застосування сучасної термінології для визначення цієї патології з урахуванням Римських критеріїв III і IV (2006, 2016 рр.). Особливу увагу слід приділяти питанням профілактики, диференціальної діагностики й патогенетично обґрунтованому лікуванню, яке повинно бути максимально індивідуалізованим [8, 9]. CVS розглядається як досить частий представник функціональних шлунково-кишкових розладів, його поширеність — від 1,9 до 2,3 %, захворюваність — 3,15 на 100 000 дітей [11]. Окрім того, CVS також поширений у дорослих [15, 20]. Значна поширеність CVS у дітей, можливість трансформації в соматичну патологію обумовлює актуальність вивчення особливостей його перебігу в різні періоди дитячого віку, пошуку та розробки нових методів профілактики виникнення та загострень. У Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду синдром циклічного блювання відображений в розділі XVIII під шифром R11. Діагностичні критерії CVS були встановлені на першому міжнародному симпозиумі з CVS, проведеному в 1994 році [4, 10]. Незважаючи на результати численних міжнародних досліджень, проблема функціональних гастроінтестинальних розладів, у тому числі CVS, залишається актуальною й на сьогодні, про що свідчить той факт, що Римські критерії II для CVS стосувалися тільки дітей, а Римські критерії III, розроблені для функціональних розладів шлунково-кишкового тракту, включили діагностичні критерії CVS для дітей та дорослих [7, 16]. У 2016 році були не тільки переглянуті, прийняті та озвучені нові критерії діагностики функціональних порушень (Римські критерії), а й внесені суттєві зміни та доповнення в попередні критерії [4, 13].

Однією з причин синдрому циклічного блювання в педіатричній практиці є ацетонемічний синдром (АС) — симптомокомплекс, обумовлений порушенням обміну речовин (ліпідного, вуглеводного та пуринового), підвищеним рівнем у крові кетонів тіл (понад 30 мг/л): ацетону, ацетооцтової та β-оксимасляної кислот

— продуктів неповного окислення жирних кислот, що утворюються при розпаді кетогенних амінокислот. Розвитку кетозу в дітей сприяють особливості метаболізму в різні вікові періоди: 4–6 % — у дітей віком від 1 до 12–13 років, а в пубертатному періоді випадки АС припиняються [5, 7]. Останніми роками частота АС у дітей першого року життя збільшилася в 2,5 раза, число дітей з явищами первинного АС зросло в 2,1 раза, частота вторинного АС збільшилася в 4,8 раза [1].

Вітчизняні педіатри, лікарі загальної практики — сімейної медицини у своїй клінічній практиці використовують термін «ацетонемічний синдром», що характеризується гіперурикемією, кетонурією й гіперкетонемією [2, 8]. Це визначення найбільше відповідає розумінню наведених патофізіологічних основ виникнення процесів, які окремо або разом визначають особливості симптомів при даній патології. Отже, у своєму огляді серед функціональних гастроінтестинальних розладів ми будемо виділяти синдром циклічного блювання, а наявність синдрому блювання при порушенні обміну речовин (ліпідного, вуглеводного та пуринового) із підвищеним рівнем у крові кетонових тіл будемо трактувати як ацетонемічний синдром.

### **Етіологія та патогенез**

Синдром циклічного блювання вважається поліетіологічною хворобою, обумовленою порушеннями в роботі гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи зі стійкою вегетативною дисфункцією [6, 7]. З одного боку, припускається генетична єдність CVS і мігрені, з іншого боку, висловлюється думка про те, що CVS є проявом мітохондріальних хвороб у результаті мутації мітохондріальної ДНК (mtDNA 16519T та 3010A), що може спричинити кластеризацію функціональних умов до розвитку симптомів CVS в окремих осіб та членів сімей [15, 21]. Доведено, що поліморфізм мітохондріальної ДНК 16519T у 6 разів частіший у пацієнтів дитячого віку з CVS, ніж у контрольних популяціях, а додатковий поліморфізм мітохондріальної ДНК 3010A збільшує ймовірність CVS у обстежених з 16519T у 17 разів.

Вегетативна дисфункція із симпатичною гіперреактивністю також сприяє патогенезу CVS: такі симптоми, як блідість, почервоніння, лихоманка, млявість, слиновиділення, діарея, опосередковуються дисфункцією вегетативної нервової системи [12].

Для розвитку ацетонемічного синдрому провокуючими факторами стають кетогенна дієта з вживанням надмірної кількості тваринних жирів, стреси, вірусні захворювання, психофізичні перевантаження [1, 5, 6]. Надмірний ліполіз (унаслідок стресу, інтоксикації, метаболічних розладів, погіршень у харчуванні) спричиняє надмірне вироблення кетонів та ацетил-КоА. Кетони — токсичні речовини, що провокують розвиток метаболічного ацидозу, гіпоглікемії, вазоконстрикції, гіповолемії, гіпокапнії [8, 10]. Надлишок кетонових тіл подразнює слизову оболонку кишечника та викликає спастичні болі, блювання, спричиняє наркотичний вплив на центральну нервову систему, викликаючи порушення свідомості та кому; дестабілізує мембрани клітин, викликає порушення біоенергетичних процесів, порушує електролітний баланс та білково-ліпідно-вуглеводне співвідношення. Існує ряд патологій, що у своєму перебігу можуть ускладнюватися розвитком АС: декомпенсований цукровий діабет, ренальна глюкозурія, інсулінова гіпоглікемія, глікогенози, інфекційний токсикоз, тиреотоксикоз, черепно-мозкові травми, токсичні ураження печінки, хвороба Іценка — Кушинга, лейкомія тощо [8]. У таких ситуаціях АС є вторинним, тому що клінічна картина в цих випадках обумовлена основним захворюванням, на яке нашаровується кетонемія за рахунок зниженої толерантності до жирів і більшої інтенсивності процесів гліколізу та ліполізу в дитячому віці. У цьому плані АС є доволі класичним прикладом дизадаптації, тобто порушень адаптації ферментних систем організму до харчування та дії інших стресогенних факторів. Захворювання характеризується перманентною гіперурикемією, підвищеною збудливістю нервової системи й періодичними метаболічними кризами з гіпоглікемічним кетоацидозом, гіперкетонемією, кетонурією, диселектролітемією [1, 2]. У більшості випадків вторинний АС розвивається на тлі інфекційних захворювань, гельмінтозів, функціональних порушень травного тракту, ендокринних захворювань і будь-яких інших патологічних станів, що супроводжуються токсикозом і призводять до енергетичного дефіциту [8].

**Патофізіологія** CVS невідома, але дані свідчать про сильний генетичний компонент у дітей із мітохондріальною гетероплазмією, що схильні до CVS та інших подібних розладів (наприклад, ацетонемічний синдром, синдром мігрені, синдром хронічної втоми). Інші теорії включають вегетативну дисфункцію та вплив кортикотропін-релізінг-фактора, оскільки стрес, як відомо, є тригером для цих епізодів [14, 15].

### **Класифікація**

Відповідно до Римських критеріїв IV серед функціональних шлунково-кишкові розладів — розладів взаємодії кишечника з головним мозком у блоці H «Дитячі шлунково-шлункові розлади: дитина/підліток» виділяється «Синдром циклічного блювання (CVS)» під пунктом H1a [13].

Ацетонемічний синдром класифікується за причинами виникнення:

- ідіопатичний (первинний) АС — розвивається в дітей із полігенно успадкованою аномалією обміну речовин, в основі якої лежать порушення пуринового обміну з надлишковою продукцією сечової кислоти, порушення вуглеводного і ліпідного обміну зі схильністю до кетозу й порушення медіаторних функцій нервової системи, що визначають особливості її реакції;
- вторинний АС (входить до структури того чи іншого захворювання: тиреотоксикоз, токсикоз на фоні інфекційних захворювань, голодування, гемолітична анемія, токсичні ураження печінки, запальні захворювання шлунково-кишкового тракту тощо) [10].

## Клінічна картина

Синдром циклічного блювання часто починається з продрому — нудоти, симптомів інтоксикації. Явища блювання при CVS зазвичай починаються на світанку й вранці. Епізоди блювання повторюються 4–12 разів на рік, у кожного пацієнта за своєю програмою, як мінімум 4 блювання на годину протягом перших годин, зазвичай тривають від 2 годин до 10 днів. Незважаючи на термін «циклічне блювання», лише половина пацієнтів має стійку періодичність блювання, інші мають випадкові епізоди [12, 14]. Крім блювання, виявляються інші симптоми: відрижка (79 %), нудота (82 %), біль в епігастрії, біль у животі спостерігається у 80 % хворих і може спочатку бути досить інтенсивним, навіть імітує «гострий живіт» [15, 16]. Напади блювання можуть викликати інфекційні, психологічні, фізичні впливи, стреси. Перед початком блювання спостерігається значне збільшення рівня адренкортикотропного гормону й кортикотропіну. Виділяють два види механізмів нудоти й блювання [16, 17]. Перший пов'язаний з аферентними імпульсами від органів травлення безпосередньо до блювотного центру. Другий обумовлений стимуляцією критичної зони ендотоксинами бактерій, ендогенним медіаторами (серотонін, ангіотензин II, вазоактивний інтестинальний поліпептид, дофамін, антидіуретичний гормон), а також рядом лікарських препаратів (антибактеріальні препарати, глюкокортикоїди тощо).

## Діагностичні критерії, що дозволяють виставити діагноз CVS, відповідно до Римських критеріїв III (2006)

### Обов'язкові симптоми:

- мінімум 3 типові рецидивуючі тяжкі напади блювання і/або нудоти та блювання;
- більше ніж чотириразове блювання у фазі розпалу захворювання;
- епізоди тривалістю від декількох годин (у середньому 24–48 годин), мінімум 2 години, але іноді до 10 днів і більше;
- частота нападів менше від 2 епізодів на тиждень, у середньому кожні 2–4 тижні;
- періоди абсолютно нормального самопочуття різної тривалості;
- відсутність очевидної причини блювання при обстеженні.

### Додаткові критерії:

- стереотипність: для конкретного пацієнта епізоди подібні за часом початку, інтенсивністю, тривалістю, частотою, асоційованими ознаками й симптомами;
- можливість самоліквідації: напади можуть завершуватися спонтанно і без лікування;
- анамнез: випадки мігрені або CVS у сім'ї;
- анамнестичні дані про необхідність внутрішньовенного введення рідини протягом нападу;
- додаткові симптоми (не у всіх хворих): нудота, блювання з домішкою жовчі, біль у животі, головний біль, неприємні відчуття під час руху, підвищена чутливість до світла й шуму.

Клінічні ознаки АС можуть спостерігатися з 1–3-річного віку [5, 8]. У стадії клінічного загострення характерні напади блювання, при цьому воно багаторазове, нестримне, тривале, проявляється не тільки при спробах поїсти, але навіть при питті рідини. Це блювання суттєво впливає на стан дитини, може приводити до серйозних ознак зневоднення, дисбалансу електролітів із клінічними проявами останніх.

Перебіг ацетонемічного синдрому характеризується такими ознаками:

- підвищення температури тіла до 37,5–38,5 °С;
- млявість, слабкість, сонливість;
- аура (анорексія, нудота, абдомінальні болі, фруктовий запах із рота);
- гастроінтестинальний синдром (нудота, багаторазове блювання, абдомінальні болі спастичного характеру, запори);
- симптоми інтоксикації, дегідратація, гемодинамічні порушення;
- ацетонемія, ацетонурія, запах ацетону в повітрі, що видихає дитина;
- гіпохлоремія, гіпокаліємія, гіпоглікемічний кетоацидоз, транзиторне підвищення трансаміназ, сечовини, креатиніну.

**Диференціальна діагностика.** Циклічне блювання виникає не тільки у хворих на CVS, але і при інших органічних захворюваннях, що клінічно імітують CVS. Тому діагноз CVS слід встановлювати дуже ретельно, виключаючи всі можливі органічні причини циклічного блювання. При виключенні органічної, метаболічної, ендокринної патології, ферментопатій лікар може виставляти діагноз «синдром циклічного блювання» за наявності основних його діагностичних критеріїв [7].

При підозрі на ацетонемічний синдром перш за все слід провести диференціальну діагностику первинного та вторинного АС [8]. Причиною АС можуть стати комбінована патологія шлунково-кишкового тракту, цукровий діабет, тиреотоксикоз, інфекційний токсикоз, черепно-мозкові травми, токсичне ураження печінки, лейкемія, гемолітична анемія, гострий апендицит, прийом антибіотиків, вітамінів тощо. Для швидкої й домашньої діагностики ацетонемічного синдрому та наявності ацетону в сечі можна провести експрес-аналіз зі спеціальними діагностичними тест-смужками. Вони реагують на концентрацію ацетону сечі зміною кольору та його інтенсивності. За ступенем забарвлення судять приблизно про рівень ацетону сечі. Ця діагностика допомагає тільки приблизно оцінити ступінь тяжкості нападу й почати лікування.

В умовах стаціонару в крові кількість ацетону вимірюють в одиницях або моль/л. У клінічному аналізі сечі рівень кетонів позначають плюсами від одного до чотирьох, і за цим рівнем визначають ступінь тяжкості перебігу ацетонемічного синдрому. Високий рівень кетонів становить небезпеку для здоров'я

дитини: може призвести до тяжкого нейротоксикозу, ураження мозку з формуванням коми й набряку мозку.

**Прогноз при CVS та AC** сприятливий — частота епізодів з віком зменшується, а після 10–12 років вони можуть зникнути. Слід враховувати, що діти з AC у подальшому входять у групу ризику розвитку різних соматичних патологій (холе- та нефролітіаз, подагра, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, тиреотоксикоз).

### **Лікування**

Програма лікування при CVS та AC створюється відповідно до уніфікованого клінічного протоколу [9].

Коли в дітей з діагнозом CVS починають проявлятися продромальні симптоми, для запобігання нападу блювотного епізоду можуть застосовуватися різні терапевтичні проби. Профілактичні заходи в продромальному періоді включають контроль стресового стилю життя (усамітнитись у темному, тихому середовищі, прийняти теплу ванну), пиття напоїв із високим вмістом вуглеводів, призначення протизапальних засобів (ондансетрон, гранісетрон), антиалергічних препаратів (лоразепам), антимігренозних препаратів (суматриптан, золмітриптан). Проте ефективність цих запобіжних заходів не була доведена через відсутність великої когорти досліджень.

Основні підходи при лікуванні AC направлені на купірування ацетонемічного кризу та нормалізацію обмінних процесів. Необхідною умовою лікування AC є корекція харчового раціону. Діти мають вживати значну кількість рідини з переважанням лужних напоїв (негазована слабомінеральна лужна вода, лимонні напої, зелений чай, узвар із сухофруктів). З раціону виключають концентровані м'ясні, кісткові, рибні та грибні бульйони, м'ясо молодих тварин і птиці, жирні сорти м'яса, субпродукти, сметану та ряжанку, помідори, баклажани, цвітну капусту у вареному вигляді, бобові, шоколад, апельсини, напої, що містять кофеїн, холодні та газовані напої, а також модифіковані продукти. У раціоні хворого з кетозом мають переважати гречана, геркулесова, манна каші, зварені на воді, овочевий (круп'яний) суп, картопляне пюре, печені яблука, галетне печиво, молоко та молочні продукти. Популярна дієта BRAT (Bananas — банани, Rice — рис, Applesauce — пюре з печеного яблука, Toast — підсушений хліб), або BRATT (плюс чай), або BRATTY (плюс йогурт), яку треба призначати залежно від стану дитини та віку.

Призначення медикаментозної терапії залежить від стадії розвитку ацетонемічного синдрому:

— лікування, що застосовується при початкових симптомах, включає оральну регідrataцію (часте, дробне пиття), очищення кишечника 1–2% розчином гідрокарбонату натрію, акетогенну дієту, ентеросорбенти, спазмолітики, седативні препарати;

— лікування, спрямоване на купірування блювання, кетоацидозу, гіпоглікемії, корекцію електролітного балансу. Застосовуються очисні клізми двічі на добу, проводиться оральна регідrataція; інфузійна терапія (5% глюкоза, фізіологічний розчин, розчин Рінгера, антикетогенний розчин ксилату), спазмолітики, протиблювотні препарати;

— лікування, спрямоване на нормалізацію обміну речовин, профілактика рецидивів AC. Дітей слід якомога довше тримати на грудному вигодовуванні з пізнім введенням прикормів.

У міжкризовий період лікувальні заходи мають на меті профілактику рецидивів AC. Для запобігання рецидивам AC зазвичай застосовують медикаментозну терапію, яка включає прокінетики та ентеросорбенти в дозуваннях, що відповідають віку дитини. З метою нормалізації роботи печінки та непрямого гальмування кетогенезу рекомендовано застосування гепатопротекторів (урсодезоксихолевої кислоти, комбінації аргініну та бетаїну) у стандартних дозах. Багато авторів рекомендують застосовувати панкреатичні ферменти, кофактори вуглеводного обміну для підвищення толерантності до ентерального харчування та нормалізації всмоктування поживних речовин. Після припинення блювання дитині необхідне рясне пиття: солодкі соки, компоти, слабомінералізована лужна вода.

### **Ведення дітей у період ремісії**

Проблема профілактики та ефективного протирецидивного лікування ацетонемічного синдрому в дітей останніми десятиліттями вельми актуальна. Отже, дітям з AC протипоказані страви з м'яса молодих тварин і птиць, жирних сортів м'яса, субпродуктів, концентровані бульйони, консерви, копченості, обмежується вживання продуктів, багатих на пурини, у харчуванні дитини перевага надається кисломолочним продуктам, яйцям, картоплі, овочам, фруктам, кашам із круп, стравам з вареного нежирного м'яса. Доцільним є достатнє перебування на свіжому повітрі, регулярні дозовані фізичні навантаження, водні процедури (плавання, контрастний душ, обливання), тривалий сон (не менше від 8 годин).

Медикаментозна терапія AC у період між нападами проводиться курсами, не менше від 2–3 разів на рік. Для цього призначаються:

— гепатопротектори та ліпотропні препарати — для оптимізації функції гепатоцитів;

— панкреатичні ферментні препарати — при зниженні зовнішньосекреторної функції підшлункової залози (але, за деякими даними, лише 25 % дітей з AC потребують призначення панкреатичних ферментних препаратів);

— седативні засоби;

— вітамінотерапія у зв'язку з обмеженням багатьох продуктів у раціоні харчування дітей.

Пам'ятаючи про схильність до цукрового діабету, подагри, гіперліпідемії, гіпертензії, слід рекомендувати дітям з AC нагляд ендокринолога, кардіо-ревматолога, невролога.

Дитина з AC потребує диспансерного спостереження з курсами профілактичного лікування, навіть якщо немає нападів і дитина почуває себе добре. У харчуванні потрібно буде дотримуватися строгої дієти.

Періодично буде рекомендований курс вітамінотерапії, як мінімум двічі на рік, у міжсезоння. При зниженому апетиті, відставанні дитини у вазі, астенії до курсу протирецидивної терапії доцільно включати комплексний вітамінно-амінокислотний препарат (Тріметабол).

Основним компонентом препарату Тріметабол є ципрогептадину ацефілінат (метопін), що є речовиною, яка стимулює апетит, впливаючи на гіпоталамус. Зазвичай діти з АС страждають від зниження або спотворення апетиту. Але часто поряд зі зніВ1, В6, В12иженням апетиту має місце гіпотонія та синдром подразненого кишечника, тому стимуляція лише центру голоду може спричинити невідповідність між вживанням їжі та здатністю організму засвоїти її. Для запобігання цьому до складу препарату входить карнітин, що стимулює виділення шлункового соку та секрету підшлункової залози й забезпечує оптимальні умови для засвоєння вітамінів, мікроелементів та поживних речовин. Також у складі препарату міститься комплекс вітамінів (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>), які покращують роботу ферментативних систем, виконуючи роль коферментів у метаболізмі ліпідів, білків і вуглеводів, допомагають їх засвоєнню на клітинному рівні та роблять клітинну оболонку більш стійкою до токсичного впливу кетонових тіл. L-лізин є основою біосинтезу білків, справляє негормональну анаболічну дію. Завдяки збалансованому складу препарат покращує апетит та сприяє збільшенню маси тіла. Власний досвід (на сьогодні проводиться аналіз результатів протирецидивного лікування дітей з АС на базі педіатричного відділення МДКЛ № 1 з гастроентерологічними ліжками) свідчить про високу ефективність препарату Тріметабол та доцільність його призначення дітям з АС на етапі протирецидивної терапії.

## Висновки

1. Проблема синдрому циклічного блювання та ацетонемічного синдрому є актуальною в сучасній педіатрії.
2. Доцільне застосування сучасної термінології для визначення синдрому циклічного блювання та ацетонемічного синдрому в дітей з урахуванням Римських критеріїв III і IV (2006, 2016 рр.).
3. Особливу увагу слід приділяти питанням диференціальної діагностики й патогенетично обґрунтованому лікуванню синдрому циклічного блювання та ацетонемічного синдрому, що повинно бути максимально індивідуалізованим з урахуванням періоду захворювання.
4. Важливою задачею при лікуванні АС є розробка ефективних протирецидивних заходів (дієтотерапія, режим, призначення препаратів, що нормалізують метаболічні процеси).
5. Тріметабол — вітамінно-амінокислотний препарат, що має комплексну дію та високу ефективність при протирецидивному лікуванні АС.

**Конфлікт інтересів.** Не заявлений.

---

## Список літератури

1. Зрячкин Н.И., Хмилевская С.А., Зайцева Г.В., Макарова О.А. и др. Особенности ацетонемического синдрома у детей // Российский педиатрический журнал. — 2013. — № 3. — С. 22-26.
2. Кривопустов С.П. К вопросу об ацетонемическом синдроме у детей / С.П. Кривопустов // Дитячий лікар. — 2011. — № 3(10). — С. 5-7.
3. Леженко Г.О., Резніченко Ю.Г., Компанієць В.М. та ін. Диференційна діагностика найбільш поширених захворювань органів травлення у дітей. Невідкладна допомога при основних невідкладних станах: Навчально-методичний електронний посібник для викладачів та студентів VI курсу медичного факультету. — Запоріжжя: ЗДМУ, 2015. — 206 с.
4. Майданник В.Г. Римські критерії IV (2016): що нового? // Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. — 2016. — № 1(10). — С. 8-18.
5. Охотнікова О.М., Гладуш Ю.І., Іванова Т.П. Ацетонемічний синдром у педіатричній практиці: діагностична підступність і непередбачуваність // Дитячий лікар. — 2011. — № 4(11). — С. 10-18.
6. Печкуров Д.В., Тяжева А.А., Алленова Ю.Е., Шахматова Е.А. Биопсихосоциальная модель функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта: что нового в этиологии, патогенезе, диагностике и лечении? // Вопросы детской диетологии. — 2014. — № 12(1). — С. 61-65.
7. Пипа Л.В., Свістільнік Р.В., Леньга В.Р., Свістільнік Т.В., Поліщук В.А. Синдром циклічної блювоти у дітей: сучасні погляди і останні рекомендації щодо ведення хворих // Здоров'я ребенка. — 2011. — № 3(30). — С. 105-111.
8. Салтыкова Г.В. Маски ацетонемического синдрома у детей // Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. — 2016. — Т. 9, № 2. — С. 41-45.
9. Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям з захворюваннями органів травлення: Наказ МОЗ України 29.01.2013 № 59. — [http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod59\\_2\\_2013.pdf](http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod59_2_2013.pdf)
10. Шадрін О.Г. Ацетонемічний синдром у дітей // Український медичний часопис. — 2014. — № 6(104). — С. 58-60.
11. Abu-Arafah I., Russell G. Cyclical vomiting syndrome in children: a population-based study // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1995. — № 21. — P. 454-458.
12. Blumentrath C.G., Dohrmann B., Ewald N. Cannabinoid hyperemesis and the cyclic vomiting syndrome in adults: recognition, diagnosis, acute and long-term treatment // Ger. Med. Sci. — 2017. — № 15. — P. 251-254.
13. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV — Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction // Gastroenterology. — 2016. — № 150(6). — P. 1257-1261.
14. Forbes D., Fairbrother S. Cyclic nausea and vomiting in childhood // Reprinted from Australian family physician. — 2008. — Vol. 37. — P. 33-36.

15. Hayman J. Charles Darwin's mitochondria // *Genetics*. — 2013. — № 194. — P. 21-25.
  16. 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. — P. 52.
  17. Hyams J.S., Di Lorenzo C., Saps M. et al. Functional gastrointestinal disorders: child/adolescent // *Gastroenterology*. — 2016. — № 150. — P. 1456-1468.
  18. Samuel E.B., Kern A., Siwiec M., Patel R., Nencka A., Hyde A., Venkatesan J., Shaker T. Resting and guided thinking state functional connectivity of the nausea network in cyclic vomiting syndrome: the effect of emotional stress // *Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — № 144. — P. 661.
  19. Venkatasubramani N., Venkatesan T., Li B. Extreme eme-sis: cyclic vomiting syndrome // *Practical Gastroenterol.* — 2007. — № 34. — P. 21-34.
  20. Venkatesan T., Samuel E., Kumar N. et al. The endocannabinoid system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in adults with cyclic vomiting syndrome // *Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — № 144. — P. 924.
  21. Venkatesan T., Zaki E.A., Kumar N. et al. Quantitative pedigree analysis and mitochondrial DNA sequence variants in adults with cyclic vomiting syndrome // *BMC Gastroenterol.* — 2014. — № 14. — P. 181.
-