

УДК: 612.12–053:615.38

АЦЕТОНЕМІЧНИЙ СИНДРОМ У ДІТЕЙ: ПАТОГЕНЕЗ, РАЦІОНАЛЬНА ІНФУЗІЙНА ТЕРАПІЯ

Рикало Н.А., Рауцкіс В.А.

Резюме. У статті наведені наукові дані, які стосуються сучасних поглядів на етіологію та патогенез ацетонемічного синдрому у дітей. Обговорюються сучасні принципи раціональної, патогенетично обґрунтованої, інтенсивної терапії при ацетонемічному синдромі у дітей.

Ключові слова: ацетонемічний синдром, діти, патогенез, інфузійна терапія.

Ацетонемічний синдром (АС) – сукупність симптомів, що зумовлені підвищеним вмістом у крові ацетону, ацетооцтової та β -оксималяної кислот, продуктів неповного окислення жирних кислот, які утворюються внаслідок розпаду кетогенних амінокислот [1]. АС зустрічається у 4 – 8% дітей віком від 1 до 12–13 років [1–3]. Розрізняють первинний і вторинний АС [1, 3, 4]. Первинний АС – своєрідний симптомокомплекс, який розвивається на тлі нервово-артритичної аномалії конституції (НААК) та характеризується нападами ацетонемічного блювання з вираженою кетонемією і ацетонурією [3]. У виникненні АС провідна роль відводиться особливостям обміну речовин, що є характерними для НААК: тенденція до гіперурикемії, порушення пуринового обміну з надмірною продукцією сечової кислоти та її попередників. У дітей гіперурикемія часто поєднується з вегето-судинною дистонією за гіпертонічним типом, яка з боку шлунково-кишкового тракту проявляється у вигляді спастичного синдрому. Поряд зі змінами пуринового обміну, спричиненими полігенноспадковими ензимними дефектами, спостерігаються порушення обміну вуглеводів на тлі недостатності функції печінкової глюкозо-6-фосфатази, низької ацетилюючої здатності ацетил-КоА [6]. У результаті порушується глікогенна функція печінки – утворення метаболічних запасів глікогену та їх використання як енергетичного субстрату для функціонування інших органів і підшлункової залози і до утворення глюкози іншим шляхом. Таким чином, існує постійно низька концентрація глюкози в крові – хронічна гіпоглікемія, що супроводжується розвитком інсулінорезистентності на тлі гіперінсулінізму і може призвести до розвитку цукрового діабету (II типу).

Порушення вуглеводного обміну тісно пов'язані з порушеннями жирового обміну. Підвищене утворення при окисленні жирних кислот за рахунок стимуляції катехоламінами, яке відбувається в умовах глюкозного голодування, ліполізу в жировій тканині, сприяє накопиченню в клітинах КоА. Переважає анаеробний гліколіз. Втрата організмом здатності утилізувати кетоніві тіла (КТ) призводить до їх значного накопичення в крові, розвитку кетонемії, кетонурії [6], що обумовлює характерний АС. У генезі ізольованої НААК велика роль належить біохімічним зрушенням (алергоїдні параалергічні реакції), які зумовлені лібералізацією біологічно активних речовин, зменшенням синтезу циклічних нуклеотидів і потужною дією сечової кислоти як інгібітору аденілатциклази [3, 5].

Цілий ряд захворювань у дітей супроводжується гіперкетонемією, яку слід розглядати як вторинний АС. До них відносяться: некомпенсований цукровий діабет, інсулінова гіпоглікемія, ренальна глюкозурія, глікогенова хвороба, тиреотоксикоз, токсичні ураження печінки, гіперінсулінізм, черепно-мозкові травми, пухлини мозку в ділянці турецького сідла, хвороба Іценко-Кушинга, лейкемія, гемолітична анемія, голодування, поєднана патологія шлунково-кишкового тракту. Клінічна картина АС у таких випадках визначається основним захворюванням, на яке нашаровуються кетонемія і прояви подагри [1–5]. При зборі перинатального анамнезу у дітей з АС майже завжди вдається виявити пологову травму, ранні органічні ураження ЦНС. Деякі неврологи вважають ацетонемічне блювання дітей раннього віку особливою формою мігрені, яка не супроводжується головними болями. Схильність дітей до АС пов'язують з функціональною незрілістю печінки, підвищеним тонусом симпатичної нервової системи [3]. В іноземній літературі АС представлений як синдром циклічного блювання [7].

Досить поширеним явищем є розвиток вторинного АС у дітей на тлі критичних станів інфекційного генезу. Передумовою для його виникнення у цих хворих є вікові особливості обміну речовин (інтенсивний метаболізм, низькі запаси глікогену, високий вміст неестерифікованих жирних кислот у сироватці) у сукупності з аліментарним голодуванням, зокрема вуглеводним, та стресовим метаболізмом, які притаманні критичним станам інфекційного генезу [8].

У патогенезі АС визначальна роль належить стресогенному фактору (нервово-психічне перевантаження, інфекція, кетогенна дієта), при якому змінюється тип енергозабезпечення: з переважно вуглеводного він переходить до жирового. Встановлено, що стресорна активація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової

системи провокує напади блювання. Через вегетативні центри жирового обміну середнього гіпоталамусу в дію включаються жиромобілізуєчі гормони (соматотропін, ліпотропін та ін.). У печінці починається інтенсивний ліполіз – розпад жирів до жирних кислот та утворення ацетону, ацетооцтової і β -оксималяної кислот. Паралельно у всіх тканинах організму проходить кетоліз β -окислення кетонових тіл. Підвищена збудливість вегетативних центрів гіпоталамусу під впливом стресогенних факторів призводить до надмірного ліполізу й кетогенезу, внаслідок чого утворюється велика кількість КТ. За умови нестачі ферментів β -окислювачів КТ, останні накопичуються в тканинах і рідині організму, що й призводить до ендogenous кетотоксикозу. При цьому виникає подразнення блювотного центру стовбура головного мозку, що спричиняє довготривалу блювоту. Залучення до процесу збудження інших вегетативних центрів гіпоталамусу – судинно-рухового, терморегуляторного – пояснює симптоматику, яка супроводжує напад (гіпертермія, рідкі випорожнення, тахікардія). Отже, накопичення КТ відбувається в печінці при неповному окисленні жирних кислот. При цьому інтенсивність їх утворення залежить від стану вуглеводного обміну. КТ легко окислюються в нирках і скелетних м'язах, тому ацетонемія є фізіологічною, якщо їх рівень не перевищує 1–2 ммоль/л. Накопичення більше зазначеної кількості КТ у крові призводить до кетоацидозу з подальшою кетонурією. При прогресуванні процесу з сечею, окрім КТ, виводяться і деякі мікроелементи, що призводить до дегідратації тканин [3, 6, 8].

Ацетонемічне блювання виникає раптово, його провокують харчові погрішності, нервово-психічні фактори й фізичне перевантаження, інфекційні захворювання. Неодмінними ознаками є дегідратація та інтоксикація, гемодинамічні порушення; в результаті тривалого блювання виникають кетонемічна кома та зневоднення як при первинному, так і при вторинному АС. Однак ацетонемія у дітей з НААК супроводжується явищами гіпоглікемії за відсутності збільшення рівня глюкози як у крові, так і в сечі, в той час як при цукровому діабеті виявляють гіперглікемію і глюкозурію. Це є одним з найважливіших лабораторних диференційно діагностичних критеріїв цих станів. Діти з рецидивуючим ацетонемічним блюванням на фоні НААК (15–20%) входять у групу ризику з розвитку цукрового діабету [4].

Обов'язковими компонентами медикаментозної терапії в кризовий період є регідратація та корекція КОС [2, 4, 8]. Найбільш простим способом усунення ацидозу є введення речовин, здатних зв'язати протон, тобто які володіють лужними властивостями. У 1916 р. Howland і співавтори для лікування діареї у дітей запропонували бікарбонат натрію, і з тих пір він широко використовується для корекції ацидозу різної етіології. Залужуючий ефект при застосуванні соди розвивається швидко, через 10–15 хв. після внутрішньовенного введення. Проте бікарбонат натрію має низку побічних ефектів, які сильно обмежують його застосування в педіатричній IT. При передозуванні бікарбонату натрію може розвинути метаболічний алкалоз, який значно небезпечніший від ацидозу через відсутність ефективних механізмів його компенсації [9, 10].

Ще в 30-х роках ХХ століття для усунення ацидозу було запропоновано використовувати органічні аніони. На той час стало відомо, що органічні аніони, такі як лактат і ацетат, в організмі є проміжними продуктами метаболізму, далі вони трансформуються у відповідні кислоти (молочну та оцтову). Для цього необхідний іон водню, джерелом якого служить вугільна кислота. Приєднуючи протон, аніони стають кислотами, при цьому утворюється двокарбонатний іон. Ці процеси є проміжними в ході перетворення глюкози (через ацетат і лактат) в ацетил СоА. Таким чином, при метаболізмі одного органічного аніону утворюється один іон бікарбонату, який потім може брати участь у буферних реакціях КОС. Наведені реакції протікають у цитоплазмі будь-яких клітин, але в основному в клітинах печінки, міокарда і скелетної мускулатури. Гідрокарбонат легко дифундує з внутрішньоклітинного простору в міжклітинний матрикс, а звідти – в кров. У зв'язку з цим виникла оригінальна ідея – використовувати природні біохімічні процеси для підвищення ємності гідрокарбонатного буфера. Для цього було запропоновано вводити в кров лактат або ацетат у вигляді відповідних солей. Перевага цього способу в бачалася в тому, що ендogenous гідрокарбонат, який утворюється в тканинах, повинен діяти більш плавно і триваліше. Перші дослідження підтвердили це припущення, що послужило поштовхом до створення різноманітних інфузійних розчинів, які містять той чи інший органічний аніон [10, 11].

В останні роки в Інституті патології крові та трансфузійної медицини АМН України були створені принципово нові комплексні інфузійні препарати, що містять лактат. До них належать реосорбілакт, сорбілакт і лактоксил. Високий вміст лактату (330 мМ у реосорбілакті, 169 мМ у сорбілакті і 93,7 мМ у лактоксилі) порівняно з такими відомими розчинами, як Рінгер-лактат або лактосол (27–30 мМ), сприяє відчутному підвищенню лужного резерву карбонатного буфера плазми крові і забезпечує високу ефективність препаратів як засобів профілактики та лікування метаболічного ацидозу. Унікальний склад

цих препаратів забезпечує їм широке показання до застосування. Вони мають реологічну, протишокову, дезінтоксикаційну дію, заповнюють енергетичний дефіцит. Їх використовують як засоби для зменшення інтоксикації, поліпшення мікроциркуляції та реологічних властивостей крові, корекції КОС, у тому числі при АС, а також для покращення гемодинаміки при травматичному, операційному, гемолітичному й опіковому шоках, гострій крововтраті, опіковій хворобі, затяжних гнійних процесах, різних інфекційних захворюваннях, гострому і хронічному гепатитах, тромбоемболізуючих захворюваннях кровоносних судин, а також для передопераційної підготовки і в післяопераційному періоді. З побічних ефектів відзначається можливість при значному передозуванні розвитку явищ алкалозу [10]. З метою дезінтоксикації, покращення реологічних властивостей крові, усунення АС у дітей найбільш ефективними і безпечними є комплексні інфузійні розчини на основі натрію лактату – реосорбілакт та сорбілакт з розрахунку 10 мл/кг на добу. Клінічний досвід використання реосорбілакту і сорбілакту при захворюваннях, що супроводжуються розвитком метаболічного ацидозу, показав їх високу ефективність [9].

ІТ при АС проводиться таким чином: у перші 4–6 годин необхідний об'єм рідини становить 30–50 мл/кг при ексікозі I ступеня і 100 мл/кг – при ексікозі II ступеня. Другий етап: підтримуюча регідрація – від 50 до 100 мл/кг маси тіла. У важких випадках показана ІТ (за правилами лікування ексікозу) або орієнтовно: 5–10% розчин глюкози з інсуліном (1 ОД на 4–5 г глюкози), ізотонічний розчин натрію хлориду або розчин Рінгера 2:1 (з розрахунку 50–70 мл/кг маси на добу). Для поліпшення реологічних властивостей крові – реополіглюкін 10 мл/кг доведено крапельно. Провести корекцію гіпокаліємії і гіпонатріємії [4].

Основою запропонованих раніше методик лікування ацетонемії у дітей є збагачена вуглеводами дієта, парентеральне введення розчинів глюкози, натрію бікарбонату, ліпотропних препаратів, вітамінів тощо [3, 5, 7]. Але у дітей на тлі критичних станів інфекційного генезу застосування цих рекомендацій проблематично (наприклад, вуглеводна дієта при зниженні толерантності до ентерального харчування), а іноді й небажано. Так, використання розчинів глюкози у хворих на тлі критичних станів може посилювати лактат-ацидоз, викликати набряк головного мозку. У літературі існує багато повідомлень щодо порушення метаболізму глюкози у хворих на тлі критичних станів [12–14]. Введення розчинів натрію бікарбонату може призводити до гіпернатріємії та гіперосмолярності [8]. Крім того, запропоновані методики лікування ацетонемії у дітей не враховують розширення спектра препаратів, яким притаманна антикетогенна властивість. За даними літератури, інфузійний розчин «Ксилат», основою якого є цукроспирт ксилітол, має більший антикетогенний ефект, ніж інші вуглеводи та цукроспирти. Крім того, його засвоєння відбувається без участі інсуліну, що має велику цінність в умовах стресу. Тому патогенетично обґрунтованим та підтвердженим клінічними дослідженнями буде призначення ксилату в дозі 20 мл/кг на добу для корекції метаболічного ацидозу, гемодинамічних порушень, скорочення термінів лікування кетозу [10].

ЛІТЕРАТУРА

1. Волосовец А.П., Кривоустов С.П., Кожина А.Н. и др. Ацетонемический синдром у детей: современный взгляд на проблему//Здоровье ребенка. – 2009. – 6(21) . – С. 76–81.
2. Тяжка О.В., Лутай Т.І., Нечиталюк І.М. Ацетонемічний синдром у дітей. Особливості метаболізму//Реабілітація. Проблеми клінічної педіатрії. – 2009. – 1–2 (5–6) . – С. 69–76.
3. Курило Л.В. Первичный ацетонемический синдром у детей//Medicus Amicus. – 2002. – № 5. – С. 4–7.
4. Нагорная Н.В. Семинар: токсикозы у детей//Здоровье ребенка. – 2011. – 1 (28) . – С. 7–15.
5. Казак С., Бекетова Г. Діагностика та дієтотерапія ацетонемічного синдрому у дітей//Ліки України. – 2005. – 1. – С. 83–86.
6. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы патохимии. – СПб.: Элби-СПб, 2000. – 687 с.
7. Li BUK. Cyclic vomiting: new understanding of an old disorder. Contemporary Ped 1996; 13(7): 48–62.
8. Георгиянц М.А., Шилова Є.В. Вплив інфузійної антикетогенної терапії на стан вуглеводно-ліпідного обміну та на деякі гормони стресу у дітей з ацетонемією на тлі критичних станів інфекційного генезу//Український хіміотерапевтичний журнал. – 2008. – 1–2(22) . – С. 126–130.
9. Горovenko Н.Г., Гуменюк Н.И., Деркач Н.Н. Использование инфузионных препаратов для коррекции метаболического ацидоза//Український хіміотерапевтичний журнал. – 2008. – 1–2(22) . – С. 33–37.
10. Георгиянц М.А., Корсунов В.А. Современная инфузионная терапия критических состояний у детей. Открывают ли новые инфузионные препараты новые терапевтические возможности?//Український хіміотерапевтичний журнал. – 2008. – 1–2(22) . – С. 21–25.
11. Шлапак І.П. До питання створення інфузійних розчинів з фізіологічними розчинами//Український хіміотерапевтичний журнал. – 2008. – 1–2(22) . – С.66–68.
12. Greet Van den Berghe. How does glucose control with insulin save lives in intensive care? J. Clin. Invest 2004; 114: 1187–1195.

13. *Jorge A Coss-Bu, William J Klish, David Walding et al.* Energy metabolism, nitrogen balans, and substrate utilization in critically ill children. *American Journal of Clinical Nutrition* 2001; 74 (5): 664–669.

14. *Robert R. Kirby, Robert W. Taylor, Joseph M. Civetta.* Handbook of critical care, Philadelphia - New York: Lippincott – Raven, 2003: 638 p.

АЦЕТОНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ: ПАТОГЕНЕЗ, РАЦИОНАЛЬНАЯ ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ

Рыкало Н.А., Рауцкіс В.А.

Резюме. В статье приведены научные данные, касающиеся современных взглядов на этиологию и патогенез ацетонемического синдрома у детей. Обсуждаются современные принципы рациональной, патогенетически обоснованной, интенсивной терапии при ацетонемическом синдроме у детей.

Ключевые слова: ацетонемический синдром, дети, патогенез, инфузионная терапия.

ACETONEMIC SYNDROME IN CHILDREN: PATHOGENESIS, RATIONAL INFUSION THERAPY

Rikalo N.A., Rautskis V.A.

Summary. The article presents the scientific data relating to current views on etiology and pathogenesis of acetonemic syndrome in children. We discuss the modern principles of rational pathogenetically grounded intensive therapy of acetonemic syndrome.

Key words: acetonemic syndrome, children, pathogenesis, infusion therapy.

Адреса для листування:

Рикало Надія Анатоліївна – д. мед. н., доцент, завідувач кафедри патофізіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

21028, М. Вінниця, вул. Пирогова, 56

ВНМУ імені М.І. Пирогова, кафедра патологічної фізіології.

Домашня адреса: 21021, М. Вінниця, вул. Порики буд.10 кв.27;

моб. тел.: 067-603-72-35;

E-mail: rikalo77@mail.ru

Рауцкіс Вітас Антаню – к.мед.н., доцент кафедри хірургії медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова