

**Міністерство охорони здоров'я України
Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи**

**НЕДІАБЕТИЧНІ КЕТОАЦИДОЗИ У ДИТЯЧОМУ ВІСІ:
КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА ТА ІНФУЗІЙНА ТЕРАПІЯ
(методичні рекомендації)**

КИЇВ 2006

Міністерство охорони здоров'я України
Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи

“УЗГОДЖЕНО”

Директор департаменту
організації та розвитку медичної
допомоги населенню МОЗ України

Моїсєєнко Р.О.МОІСЕЄНКО
20.06.06 2006 р.
ЗАГАЛЬНИЙ
ВІДДІЛ
УПРАВЛІННЯ
СПРАВАМИ

НЕДІАБЕТИЧНІ КЕТОАЦИДОЗИ У ДИТЯЧОМУ ВІСІ:
КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА ТА ІНФУЗІЙНА ТЕРАПІЯ
(методичні рекомендації)

Основна установа-розробник

Харківська медична академія
післядипломної освіти МОЗ України

Установа співрозробник

Харківська обласна дитяча
інфекційна клінічна лікарня

Укладачі:

Георгіянц Маріне Акопівна, д.мед.н., професор, завідувач кафедри дитячої анестезіології та інтенсивної терапії ХМАПО, тел. (0572) 97-41-81

Корсунов Володимир Анатолійович, к.мед.н., асистент кафедри дитячої анестезіології та інтенсивної терапії ХМАПО, тел. (0572) 97-81-03

Шилова Єлизавета Володимирівна, лікар-анестезіолог відділення анестезіології та інтенсивної терапії Харківської обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні

Голова проблемної комісії МОЗ України з анестезіології та інтенсивної терапії, д.мед.н.,
професор Суслов Валентин Васильович

ЗМІСТ

	стор.
Вступ	4
Термінологія	4
Розповсюдженість	5
Класифікація	6
Етіологія та патогенез	6
Клініка недіабетичного кетозу у дітей	10
Діагностика	10
Диференційна діагностика	13
Принципи лікування	14
Висновки	21
Список літератури	22

Перелік умовних скорочень:

АТ діаст – діастолічний артеріальний тиск
АДФ - аденозиндифосфат
АТ сист – систолічний артеріальний тиск
АТФ - аденозинтрифосфат
Ацетил-КоА – ацетил коензим А
ВІТ – відділення інтенсивної терапії
ВЖК – вільні жирні кислоти
ІЗПСО – індекс загального периферичного судинного опору
ІКДО – індекс кінцево-діастолічного обсягу
КДО ЛШ – кінцево-діастолічний обсяг лівого шлуночка
КЛС – кислотно-лужний стан
НДК – недіабетичний кетоз
НАД – нікотинамідаденілдинуклеотид
НАДН₂ - нікотинамідаденілдинуклеотид відновлений
САТ – середній артеріальний тиск
СІ – серцевий індекс
УІ – ударний індекс
УО ЛШ – ударний обсяг лівого шлуночка
ФВ – фракція викиду
ЦНС – центральна нервова система
ЦВТ – центральний венозний тиск
ЧСС – частота серцевих скорочень
ШКТ – шлунково-кишковий тракт
АВ – актуальний бікарбонат
А_{сир} – аніонний провал
ВВ – буферні основи
ВЕ – дефіцит (надлишок) основ
DO₂ – доставка кисню
рН – зворотній десятичний логарифм вмісту йонів водороду

ВСТУП

Зважаючи на досить зверхнє висвітлення стану водно-електролітного та кислотно-лужного балансу у літературі, на значне розповсюдження та універсальність кетозу, як одного з метаболічних розладів, що спостерігається при широкому колі патологічних станів, науково обгрунтовані рекомендації щодо його лікування дуже обмежені.

Запропоновані раніше методики лікування НДК у дітей полягали у призначенні харчування із високим вмістом вуглеводів та обмеженим вмістом жирів, оральній регідратації дрібними порціями рідини (5% розчин глюкози, регідрон), інфузійної терапії із включенням розчинів глюкози, натрію гідрокарбонату.

У методичних рекомендаціях надано інформацію щодо етіології, патогенезу, клінічних проявів, принципів діагностики та лікування недіабетичних кетоацидозів у дітей. Викладено сучасні напрямки інфузійної терапії недіабетичних кетоацидозів у дітей із застосуванням новітніх вітчизняних інфузійних засобів.

Методичні рекомендації призначені для дитячих анестезіологів, анестезіологів, педіатрів, дитячих інфекціоністів, лікарів медицини невідкладних станів, сімейних лікарів, лікарів курсантів, лікарів інтернів.

Методичні рекомендації на цю тему підготовлені в Україні вперше.

ТЕРМІНОЛОГІЯ

Майже півтора сторіччя пройшло з тих пір, як відомий педіатр Семуель Гі в 1882 році описав синдром циклічного ацетонемічного блювання у дітей. Незважаючи на те, що ця патологія досить давно відома і достатньо розповсюджена, до теперішнього часу відсутні систематичні рекомендації щодо лікування так званих ацетонемічних кризів – тобто загострень захворювання, що супроводжуються значним погіршенням стану дитини та, інколи, потребують госпіталізації до педіатричних відділень інтенсивної терапії і призначення інфузії рідини.

Визначення. *Ацетонемічний синдром або синдром циклічного ацетонемічного блювання (недіабетичний кетоз, недіабетичний кетоацидоз, ацетонемічне блювання) – це сукупність симптомів, що зумовлені підвищенням вмісту у крові кетонових тіл: ацетону, ацетооцтової кислоти та β -оксимасляної кислоти – продуктів часткового окислення жирних кислот, що утворюються при розпаді кетогенних амінокислот та жирних кислот [1].*

Отже, синдром циклічного ацетонемічного блювання (далі синдром недіабетичного кетозу – НДК) - хвороба переважно дитячого віку, що проявляється стереотипними повторними епізодами блювання, що змінюються періодами повного благополуччя.

Схильність дітей до розвитку НДК або синдрому циклічного ацетонемічного блювання відзначається багатьма авторами. Розвиток НДК спостерігається на тлі найрозповсюдженіших захворювань дитячого віку. Нерідко розвиток кетоацидозу провокують дієтичні «помилки» батьків, що полягають у голодуванні дітей або надмірному вживанні з їжею жирів. Отже, розрізняють первинний (ідіопатичний) та вторинний (на тлі соматичних, інфекційних, ендокринних захворювань, пухлин та уражень ЦНС) ацетонемічний синдром.

Розповсюдженість

За вітчизняними даними первинний ацетонемічний синдром зустрічається у 4-6% дітей у віці від 1 до 12-13 років. Частіше синдром циклічного ацетонемічного блювання спостерігається у дівчаток. Співвідношення дівчата/хлопчики складає 11:9. Середнім віком початку синдрому циклічного ацетонемічного блювання вважається 5,2 роки. Приблизно 50% пацієнтів із цією патологією потребують внутрішньовенного введення рідини.

Дані щодо розповсюдження вторинного НДК нам не зустрілися як у закордонній, так і у вітчизняній фаховій літературі.

Зважаючи на досить обмежені дані щодо частоти зустрічаємості НДК, нами була проведена робота з визначення даної патології у хворих на різноманітні інфекції, що надходили до відділення інтенсивної терапії (ВІТ) Харківської обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні (ОДІКЛ). Інфекційні захворювання мають чимале значення у виникненні кетозу у дітей. Це пов'язано з тим, що кожна інфекційна хвороба є для дитини стресовим фактором, який призводить до активації контрінсулярів. Крім того, синдром інтоксикації, що супроводжує різні інфекційні захворювання у дітей, особливо раннього віку, дуже часто проявляється блюванням та відмовою від їжі. Виникає аліментарне голодування, у тому числі і вуглеводне, що дає старт утворенню кетонів тіл.

З метою з'ясування розповсюдженості НДК у дітей на тлі інфекційної патології нами було проведено скринінгове обстеження дітей віком від 1-го місяця до 9 років із різноманітною інфекційною патологією, що надходили до ВІТ ОДІКЛ протягом 2004-2005 років. Серед них з гострими кишковими інфекціями було 342 дитини, із ускладненими формами гострих респіраторних захворювань - 184, із нейроінфекціями – 112, із сепсисом - 47, з іншими захворюваннями – 17. Кетонурія визначалась напівкількісним методом із нітропрусидом. Її наявність була констатована у $89,0 \pm 1,2\%$, при чому максимальна величина кетонурії - «4+», була відзначена у $65,9 \pm 1,8\%$.

Частота розвитку НДК була меншою у дітей віком до року (79%) і зростала до 100% у дітей віком від 5 до 9 років (табл. 2).

Таблиця 2

Розподіл хворих із недіабетичним кетозом відповідно до віку (n=672)

Вік	Кількість хворих	% хворих із кетоацидозом
До року	243	78,6±2,6%
1-2 роки	143	95,2±1,8%
2-3 роки	109	92,6±2,4%
3-5 років	116	92,6±2,4%
5-9 років	61	100,0-0,0%

Таким чином, можна констатувати, що НДК є достатньо розповсюдженим патофізіологічним явищем у дітей із тяжкими формами інфекційних захворювань і певним чином обумовлює як клінічні прояви, так і перебіг хвороби.

Класифікація

У сучасній педіатрії відрізняють первинні та вторинні ацетонемічні стани. До первинних належить синдром циклічного ацетонемічного блювання – маркерний клінічний прояв нервово-артритичного діатезу.

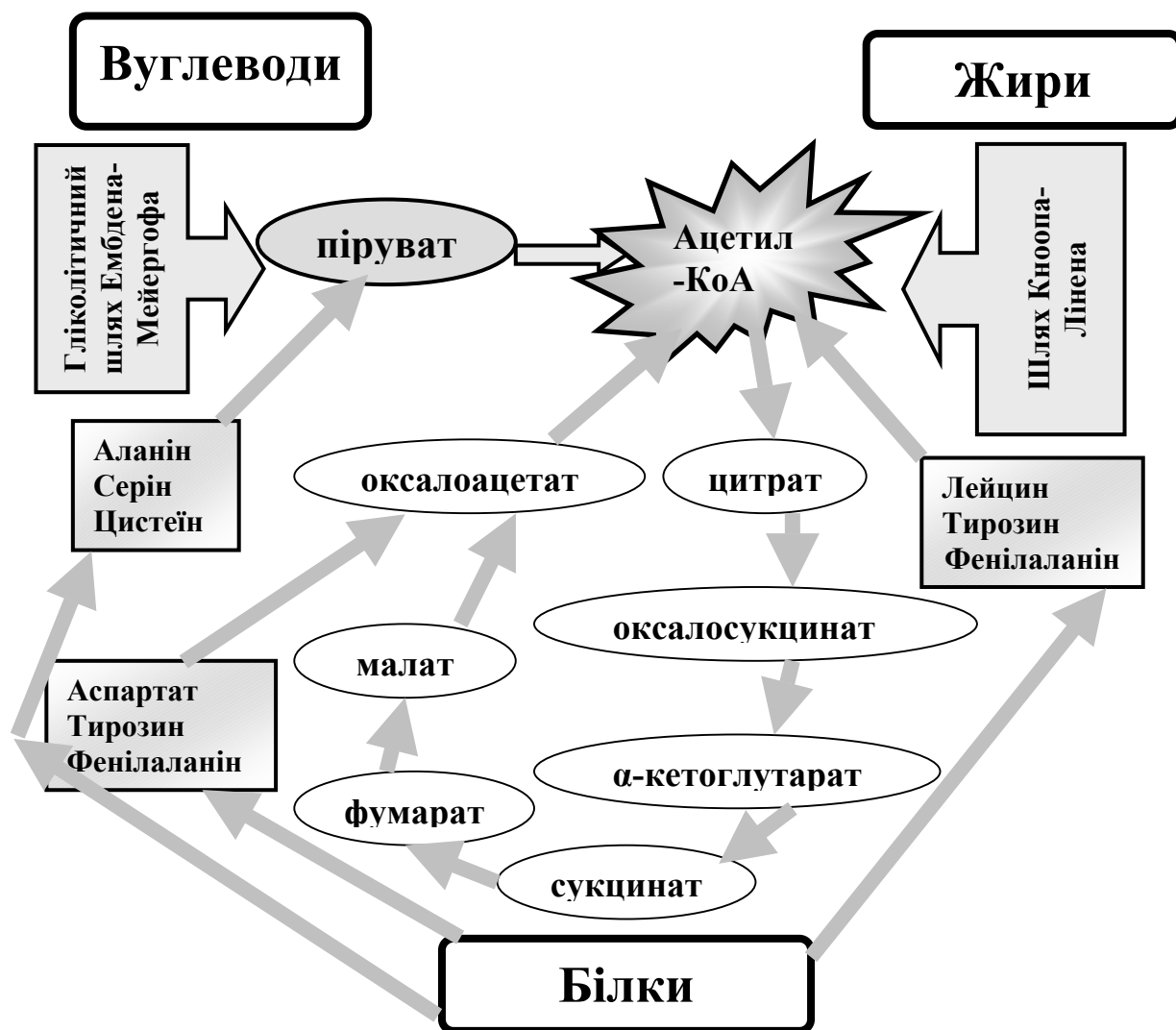
Вторинні ацетонемічні стани – це кетози, що виникають при гострих гіпертермічних та післяопераційних станах, блюванні різного генезу, інфекційних, ендокринних та соматичних хворобах, тощо – тобто, це кетози, що мають чіткий провокуючий фактор.

Деяко остеронь постає різновид вторинного ацетонемічного стану – діабетичний кетоацидоз. Це зумовлено тим, що діабетичний кетоацидоз пов'язаний із іншими чинниками (дефіцит інсуліну) та потребує суттєво відмінного лікування.

Етіологія та патогенез

Уявлення про етіологію НДК, що існують, базуються на розумінні головного тригерного фактора, а саме – відносної чи абсолютної нестачі вуглеводів та/або переважанні кетогенних амінокислот та жирних кислот при забезпеченні енергетичних потреб організму. Головним фактором, на тлі якого полегшується розвиток НДК, є наявність нервово-артритичної аномалії конституції. Але будь-які стресогенні, токсичні, аліментарні, ендокринні впливи на енергетичний метаболізм, навіть у дітей без нервово-артритичного діатезу, можуть викликати розвиток ацетонемічного блювання.

У нормі катаболічні шляхи вуглеводного, білкового та жирового обміну на деякому етапі перехрещуються у циклі Кребсу – універсальному шляху енергозабезпечення організму (мал. 1).



Мал. 1
Взаємозв'язок різних видів обміну з циклом Кребсу у нормі

Як ми вже зазначали, пусковими факторами розвитку кетозу є стрес із відносною перевагою контрінсулярних гормонів та аліментарні розлади у вигляді голодування або надмірного споживання жирної та білкової їжі (кетогенних амінокислот) при нестачі вуглеводів. Абсолютна або відносна нестача вуглеводів спричиняє стимуляцію ліполізу для забезпечення енергетичних потреб.

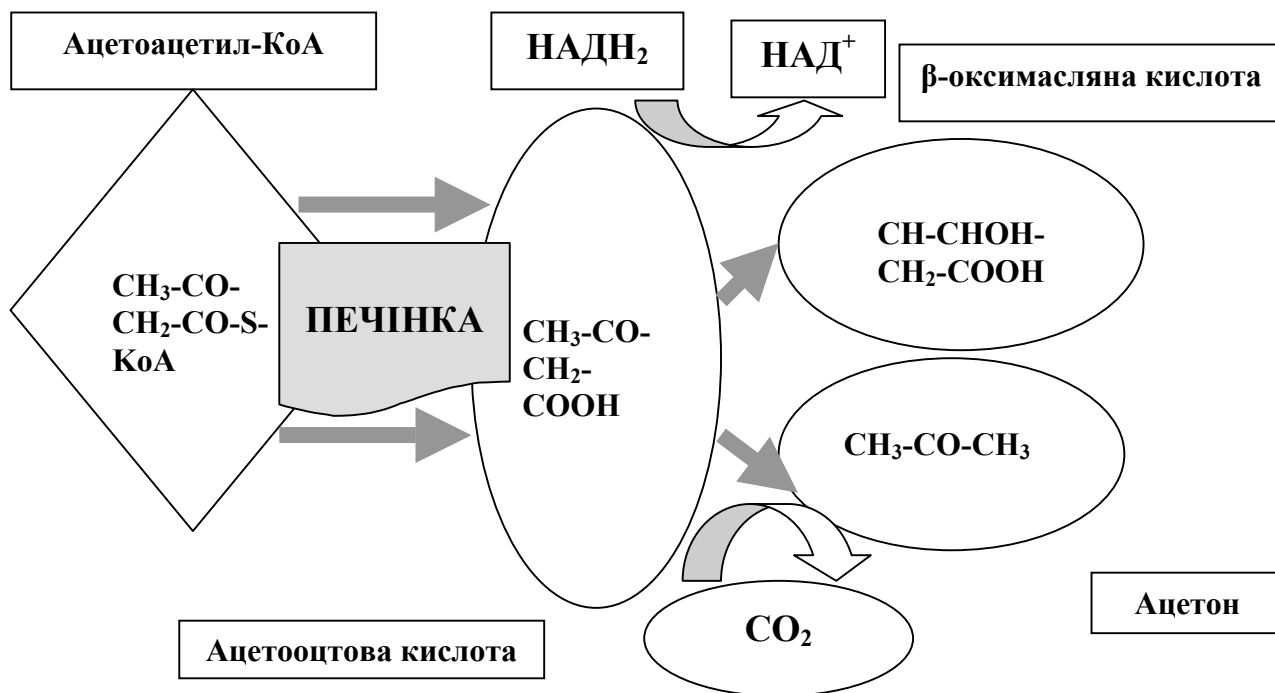
При посиленому ліполізі до печінки надходить надлишок вільних жирних кислот (ВЖК). У печінці ВЖК трансформуються на «універсальний» метаболіт – ацетил-коензим А (ацетил-КоА) (мал. 2).



Мал. 2
Патогенез недіабетичного кетозу

За умов нормального обміну, основним шляхом метаболізму ацетил-КоА є реакція з оксалоацетатом та подальша участь у циклі Кребса з утворенням енергії. Частина ацетил-КоА використовується для ресинтезу ВЖК та утворення холестерину, тільки невелика кількість ацетил-КоА йде на утворення кетонівих тіл. При посиленні ліполізу кількість ацетил-КоА надмірна, крім того, обмежене його надходження до циклу Кребса у зв'язку із зменшенням кількості оксалоацетату, що спричинено нестачею вуглеводів. Також знижується активність ферментів, що активують утворення холестерину та вільних жирних кислот. В результаті цього залишається лише один шлях утилізації ацетил-КоА – кетогенез.

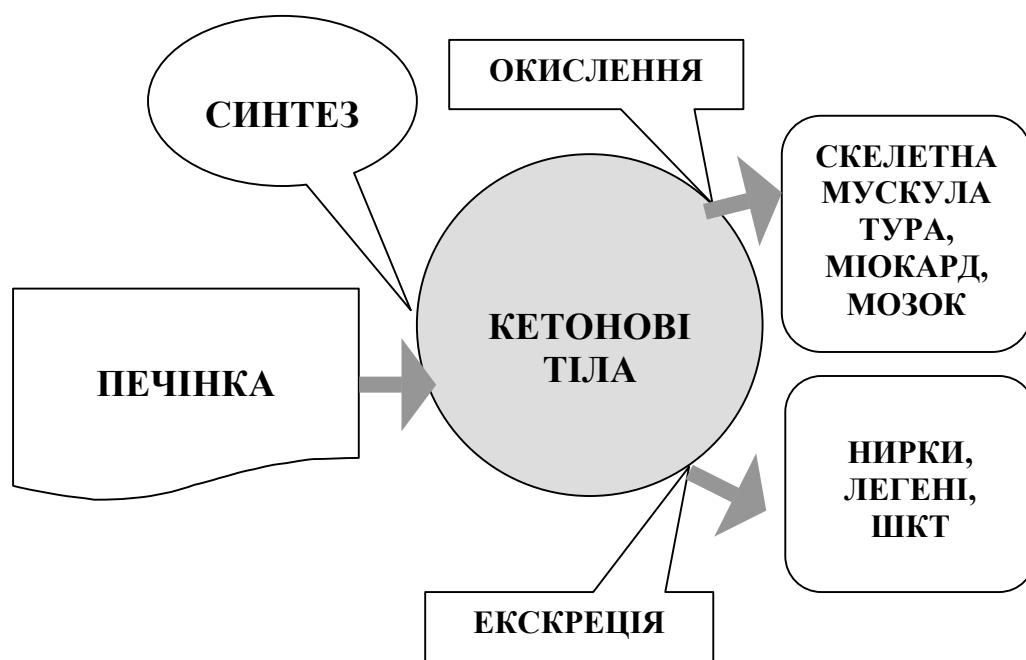
На першому етапі шляхом конденсації двох молекул ацетил-КоА утворюється ацетоацетил-КоА, що метаболізується до ацетооцтової кислоти, яка, у свою чергу, може легко перетворюватись на інші види кетонівих тіл - ацетон і β -оксимаєляну кислоту. Схема кетогенезу наведена на мал.3.



Мал. 3
Схема кетогенезу

Утворені кетонів тіла або окислюються, або виводяться з організму людини нирками та легеньми (мал. 4). Тобто, кетоз розвивається у тих випадках, коли швидкість утворення кетонів тіл перевищує їх утилізацію.

Кетоз викликає ряд несприятливих наслідків на організм дитини. При значному підвищенні рівня кетокислот, які є донаторами аніонів, виникає метаболічний ацидоз із підвищеною аніонною різницею – кетоацидоз. Його компенсація здійснюється за рахунок гіпервентиляції, що призведе до гіпокапнії, яка викликає вазоконстрикцію, у тому числі судин головного мозку. По-друге, надлишок кетонів тіл спричиняє наркотичний вплив на центральну нервову систему, аж до розвитку коми. По-третє, ацетон є жиророзчинником, що ушкоджує ліпідний бішар клітинних мембран.



Мал. 4
Шляхи метаболізму кетонів тіл

Крім того, для утилізації кетонів необхідна додаткова кількість кисню, що може поглиблювати невідповідність між доставкою та споживанням кисню, тобто сприяє розвитку і підтримці патологічного стану.

Надлишок кетонів подразнює слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, що клінічно маніфестує блюванням та абдомінальним больовим синдромом. Перераховані несприятливі ефекти кетозу у сполученні із іншими розладами водно-електролітної та кислотно-лужної рівноваги (гіпо-, ізо- та гіпертонічне зневоднення, метаболічний ацидоз внаслідок втрат бікарбонату та/або накопичення лактату), сприяють більш тяжкому перебігу захворювання, подовшують тривалість госпіталізації до відділення інтенсивної терапії.

Клініка недіабетичного кетоацидозу у дітей

Клінічні прояви НДК у дітей доволі різноманітні, що визначається основною патологією, яка викликала розвиток кетозу. Як правило, клінічна симптоматика включає до себе прояви суто кетозу, синдроми, що характерні для того чи іншого патологічного процесу-триггеру (гастроентерит, пневмонія, гостра респіраторна інфекція, нейроінфекція тощо), нерідко спостерігається загальноінфекційний синдром і прояви водно-електролітних розладів. Суто кетоз характеризується нудотою, багаторазовим тривалим блюванням, відмовою від їжі та пиття, появою у видихаємому повітрі специфічного запаху «ацетону» або «прілих яблук», появою болю у животі. Інтенсивність цих симптомів зростає на протязі декількох діб. Дитина стає млявою, дратівливою. Під час об'єктивного обстеження, як правило, визначаються симптоми зневоднення (сухість слизових та шкіри, зниження тургору м'яких тканин, відсутність сльозовиділення). Очі дитини виглядають запалими, а вона сама – схудлою та пониклою, але на щоках при цьому нерідко буває яркий рум'янець. З рота та від сечі відчувається запах «ацетону» від ледве помітного до дуже інтенсивного, що відчувається на відстані декількох метрів від хворого. Для хворих на НДК властива лихоманка, яка частіше не сягає дуже високих цифр. Тахікардія, підсилення тонів серця – типові прояви кетозу. Нерідко НДК супроводжує поява тахіпноє, що зумовлено подразненням дихального центру надлишком йонів водороду. У тяжких випадках дихання набуває характеру Куссмауля. Аускультативні зміни у легнях нетипові та визначаються провідною патологією. При пальпації живота нерідко визначається розлита болючість або болючість у епігастрії, яка у деяких випадках буває достатньо значною і потребує виключення гострої хірургічної патології. Діурез, відповідно до виразності симптомів зневоднення, може знижуватись.

Діагностика

Діагностика НДК базується на вивченні анамнезу, аналізі скарг, клінічної симптоматики та результатів певних інструментальних та лабораторних методів обстеження. Також обов'язковим є розрізнення первинного НДК (синдрому циклічного ацетонемічного блювання) та вторинного НДК. Нарешті, діагноз повинен містити розшифровку основних синдромів, що зумовлюють тяжкість стану дитини (зневоднення, ацидоз, гіповолемія, тощо).

Діагностичні критерії синдрому циклічного ацетонемічного блювання (первинного НДК) визначені на міжнародному консенсусі.

Обов'язкові критерії:

- ◆ повторні, тяжкі, окремі епізоди блювання
- ◆ різнотривалі інтервали нормального здоров'я між епізодами
- ◆ тривалість епізодів блювання від декількох годин до діб
- ◆ негативні лабораторні, рентгенологічні та ендоскопічні результати обстеження, що могли б пояснити етіологію блювання як прояв патології органів ШКТ

Додаткові критерії:

- ◆ блювання характеризується стереотипією і кожен епізод аналогічний попередньому за часом, інтенсивністю та тривалістю
- ◆ напади блювання можуть закінчуватися спонтанно і без лікування
- ◆ супутні симптоми включають нудоту, біль у животі, головний біль, порушення пересування, фотофобію, загальмованість
- ◆ супутні ознаки включають лихоманку, блідість, діарею, дегідратацію, надмірну саливацію та соціальну дезадаптацію
- ◆ Блювота часто містить жовч (76%), слиз (72%) і кров (32%). Гематомезис часто є наслідком ретроградного пролабування кардіальної частини шлунка крізь гастроезофагальне з'єднання (тобто - пропульсивна гастропатія), як при класичному синдромі Меллорі-Вейса.

У тих випадках, коли НДК виникає за умов відомих провокуючих факторів (інфекція, периопераційне голодування, пухлини ЦНС, тощо) діагностується вторинний НДК.

При лабораторному обстеженні хворих на НДК можна визначити певну кількість змін, у першу чергу, у клінічних аналізах крові та сечі.

У клінічному аналізі крові специфічні зміни відсутні. Гемограма у першу чергу змінюється залежно від характеру патології, на тлі якої виник епізод кетозу. Найчастіше визначаються лейкоцитоз, нейтрофіліоз із помірним зсувом лейкоцитарної формули вліво та прискорення ШОЕ.

Найбільш типовими змінами у клінічних аналізах сечі є наявність кетонурії від «одного плюса» (+) до «чотирьох плюсів» (++++), за напівкількісною реакцією із нітропрусидом та глюкозурії. Глюкозурія не є обов'язком симптомом, але майже завжди виникає на тлі інфузії розчинів глюкози.

Дігностично значущими є результати біохімічного дослідження крові. При тривалому та багаторазовому блюванні внаслідок дегідратації відбувається зростання гематокритного показника та показника загального білку. При значному зневодненні може відбуватися збільшення сечовини крові понад 8,8 ммоль/л внаслідок преренальної олігоурії та гемоконцентрації. Для первинних НДК, тобто синдрому циклічного ацетонемічного блювання, типовою є нормоглікемія або помірна гіпоглікемія. Натомість, у хворих на вторинні НДК, що виникають на тлі периопераційного стресу та голодування, інфекційних захворювань, може спостерігатися помірна гіперглікемія, яка інколи сягає 6-10

ммоль/л. На відміну від діабетичних кетоацидозів, вона нетривала і показник глюкози крові швидко нормалізується на тлі інфузійної терапії. До того ж, діабетичному кетоацидозу властива більш значна гіперглікемія, що сягає 12-50 ммоль/л. Зміни вмісту електролітів сироватки не мають характерних рис. Більшою мірою вони залежать від преморбідного фону дитини, характеру втрат рідини та попередніх намагань оральної регідратації. При переважній втраті «солоні води» – тобто позаклітинної рідини (пронос, блювання, потіння) та оральної регідратації переважно безсольовими розчинами спостерігається гіпонатріємія. Навпаки – при переважній втраті «несолоні води» – тобто внутрішньоклітинної рідини (тахіпноє, лихоманка) – спостерігається гіпернатріємія. Найчастіше можна бачити ізотонічне зневоднення, як наслідок «збалансованих» втрат води та натрію. При значному ацидозі калій сироватки нормальний або підвищений. У випадках тривалого блювання та незначного ацидозу часто спостерігається гіпокаліємія.

Зважаючи на досить зверхнє висвітлення стану водно-електролітного та кислотно-лужного балансу у літературі, ми провели їх вивчення у хворих на НДК.

Таблиця 3

Показники водно-електролітного обміну у дітей з недіабетичними кетоацидозами

Показник	M±m	Max	Min
Гематокрит	0,35±0,01	0,41	0,24
Загальний білок (г/л)	66,5±2,1	86,8	52,0
Глюкоза крові (ммоль/л)	5,4±0,3	8,5	3,5
Na ⁺ (ммоль/л)	134,1±1,0	140,8	126,7
K ⁺ (ммоль/л)	4,04±0,17	3,3	5,4
Cl ⁻ (ммоль/л)	96,0±1,1	87	103
Іонізований Ca ⁺⁺ (ммоль/л)	1,2±0,02	1,4	1,05

Отримані дані дали змогу констатувати наявність достатньо значного «розбігу» вивчених показників (табл. 3).

При дослідженні показників кислотно-лужного стану найчастішими розладами були компенсований або декомпенсований метаболічний ацидоз із збільшеним аніонним інтервалом (табл. 4).

Повна або часткова компенсація ацидозу відбувається за рахунок гіпервентиляції. Але необхідно зазначити, що ацидоз зустрічався не у всіх хворих.

Таблиця 4

Показники КЛС у дітей з недіабетичними кетоацидозами

Показник	M±m
pH	7,32±0,04
BE (ммоль/л)	-7,3±1,3
AB (ммоль/л)	17,1±1,3
BB (ммоль/л)	42,6±2,2
A gap (ммоль/л)	23,1±1,7

У деяких випадках розлади кислотно-лужного балансу не виникали. Звичайно це стосувалось пацієнтів із помірним та нетривалим НДК, який не встигав суттєво вплинути на кислотно-лужний стан.

Таблиця 5

Показники центральної гемодинаміки у дітей з недіабетичними кетоацидозами

Показник	M±m	Max	Min	Норма
ЧСС (уд/хв)	146,8±5,1	174,0	91,0	90-102
АТ сист (мм рт ст)	100,0±2,3	110,0	80,0	100
АТ діаст (мм рт ст)	51,4±1,9	70,0	40,0	65
САТ (мм рт ст)	67,6±1,9	90,0	53,0	77
ЦВТ (см вод ст)	0,7±0,3	2,0	0,0	2-6
КДО ЛШ (мл)	33,5±2,9	63,9	18,1	48,3-50,5
УО ЛШ (мл)	21,5±2,0	41,6	12,6	31,9-34,5
СІ (л/хв/м ²)	5,0±0,3	8,1	3,7	3,9-4,3
ФВ (%)	64±1	73	56	65-69
ІЗПСО (дін*с*см ² /м ⁻⁵)	1112±70	1607	651	800-1600

Зважаючи на аргументовані твердження щодо можливості розвитку зневоднення та гіповолемії у хворих на НДК, важливим компонентом обстеження є ехокардіоскопія із визначенням показників центральної гемодинаміки. Найчастішими змінами, які за нашими даними спостерігаються у хворих на НДК, є зменшення кінцеводіастолічного обсягу лівого шлуночка, центрального венозного тиску, помірне зниження фракції викиду та за рахунок цього – зменшення ударного обсягу лівого шлуночка. Незважаючи на це, серцевий індекс може бути навіть збільшеним за рахунок значної тахікардії (табл. 5).

Диференційна діагностика

Диференційна діагностика НДК головним чином відбувається із діабетичним кетоацидозом. Головними відправними пунктами для проведення диференційного діагнозу є анамнез, оцінка об'єктивних даних та тяжкості стану, лабораторні дослідження.

Звичайно, важливим є визначення щодо первинності чи вторинності НДК.

При діагностиці вторинного НДК необхідно звернути пильну увагу на пошук етіологічного фактору, оскільки це має суттєве значення для обрання місця госпіталізації пацієнта та вірної лікувальної тактики. Найбільш важливим є своєчасне виявлення гострої хірургічної патології ШКТ, нейрохірургічної патології (пухлини мозку) та інфекційної патології, що потребує ізоляції хворого.

Головні диференційно-діагностичні критерії при діабетичних та недіабетичних кетоацидозах наведено у табл. 6. Найважливішими відмінностями НДК є відсутність значної гіперглікемії або гіпоглікемія, відсутність типового «діабетичного» анамнезу та, звичайно, значно кращий загальний стан хворого.

Таблиця 6

Диференційна діагностика діабетичних та недіабетичних кетозів

Ознака	Діабетичний кетоз	Недіабетичний кетоз
Анамнез	Наявність діабета. При діабеті, що вперше виявлений – спрага, полідипсія, поліурія, схуднення, що розвинулись у термін одного – двох тижнів	Повторні епізоди блювання, ацетонурії, відмова від пиття, зменшення сечовиділення
Стан дитини	Тяжкий або дуже тяжкий	Середньо-тяжкий або тяжкий
Свідомість	Пригнічена або кома	Збережена або помірно пригнічена. Кома зустрічається дуже рідко
Глюкоза крові	Значно підвищена, понад 12 ммоль/л	Знижена, нормальна або помірно і нетривало підвищена
Глюкоза сечі	Завжди глюкозурія	Частіше з'являється на тлі інфузії глюкози

Принципи лікування

Як не дивно, але незважаючи на значне розповсюдження та універсальність кетозу, як одного з метаболічних розладів, що спостерігається при широкому колі патологічних станів, науково обґрунтовані рекомендації щодо його лікування дуже обмежені.

Запропоновані раніше методики лікування НДК у дітей полягали у призначенні харчування із високим вмістом вуглеводів та обмеженим вмістом жирів, оральній регідратації дрібними порціями рідини (5% розчин глюкози, регідрон), інфузійної терапії із включенням розчинів глюкози, натрію гідрокарбонату.

З огляду на сучасні дані щодо патофізіологічних розладів у хворих на НДК, існуючі рекомендації по їх лікуванню сприймаються як недосконалі. По-перше, це зумовлено тим, що вони спирались на дещо обмежені дані, що не достатньо повно характеризували стан найважливіших ланок гомеостазу (водно-електролітний, кислотно-лужний баланс, центральна та периферична гемодинаміка). По-друге, вони не враховують сучасні фармакологічні можливості, які значно поширились за рахунок удосконалення засобів для інфузійної корекції розладів гомеостазу. По-третє, при тяжких інфекційних захворюваннях, періопераційних станах виникають деякі обмеження по застосуванню існуючих рекомендацій.

Оральна регідратація та введення вуглеводів внутрішньо часто неможливе, оскільки кетоацидоз нерідко супроводжується багатократним та беззупинним блюванням. Внутрішньовенне введення 5-10% розчинів глюкози, що застосовується для припинення кетогенезу у дітей із НДК, дуже часто недостатньо ефективно через погіршення транспорту глюкози крізь клітинні мембрани внаслідок прямого діабетичного впливу кетонових тіл. Підвищення рівня контрінсулярних гормонів під час стресу, зниження продукції ендogenousного інсуліну також сприяє зниженню утилізації глюкози за звичайним шляхом метаболізму (шунт Ембдена-Мейергофа). Гіперглікемія, яка виникає при цьому, сама по собі погіршує перебіг захворювання, а також викликає глюкозурію та осмодіурез, що призведе до втрати електролітів із сечею та дегідратації позаклітинного сектору.

Застосування будь-якими шляхами лише залужнюючих засобів (розчин натрію гідрокарбонату, натрію лактату) підвищує вміст стандартного бікарбонату у плазмі, але не зупиняє патологічний процес кетогенезу.

Головні напрямки лікування НДК у дітей:

- ✓ Дієта призначається всім хворим. Вона повинна містити легкодоступні вуглеводи, бути збагачена рідиною, обмежувати вживання жирів;
- ✓ Призначення прокінетиків (мотиліум, метоклопрамід), ферментів та кофакторів вуглеводного метаболізму (тіамін, кокарбоксілаза, пірідоксин) сприяє більш ранньому відновленню толерантності до їжі та нормалізації обміну вуглеводів та жирів;
- ✓ Інфузійна терапія, яка:
 - швидко усуває гіповолемію та дефіцит позаклітинної рідини з метою покращення перфузії та мікроциркуляції;
 - містить залужнюючі препарати, що прискорюють відновлення рівню бікарбонатів плазми та нормалізують КЛС;
 - містить достатню кількість легкодоступних вуглеводів, які метаболізуються різними шляхами, у тому числі і незалежними від інсуліну;
- ✓ Етіотропна терапія (антибіотики та противірусні препарати) повинна призначатися у всіх випадках, коли вона показана;
- ✓ У випадках помірного кетозу (ацетон сечі до ++), що не супроводжується суттєвим зневодненням, водно-електролітними розладами та неконтрольованим блюванням, показана дієтотерапія та оральна регідратація у сполученні із призначенням прокінетиків у вікових дозах та етіотропною терапією основного захворювання.

Значно складніша терапія тяжких випадків НДК (ацетон сечі понад ++), що потребують досить тривалої та виваженої терапії. Головним інструментом терапії таких випадків НДК є призначення поряд із дієтою, прокінетиками та кофакторами інфузійної терапії.

Показаннями для призначення інфузійної терапії при НДК ми вважаємо:

1. Стійке та багаторазове блювання, яке не припиняється після призначення прокінетиків;

2. Наявність помірної (до 10% маси тіла) та тяжкої (до 15% маси тіла) дегідратації;
3. Наявність декомпенсованого метаболічного ацидозу з підвищеним аніонним інтервалом;
4. Наявність гемодинамічних та мікроциркуляторних розладів;
5. Ознаки розладів свідомості (сопор, кетоацидотична кома);
6. Наявність анатомічних та функціональних утруднень для оральної регідратації (вади розвитку лицьового скелету та порожнини рота), неврологічні розлади (бульбарні та псевдобульбарні).

Перед початком інфузійної терапії необхідно забезпечити надійний венозний доступ (переважно периферичний) із застосуванням катетеру типу “Venflon” або аналогічного, визначити показники гемодинаміки, кислотно-лужного та водно-електролітного станів.

Головні завдання для стартової інфузійної терапії полягають в:

- корекції гіпоглікемії, якщо вона існує;
- усуненні гіповолемії;
- відновленні задовільної мікроциркуляції

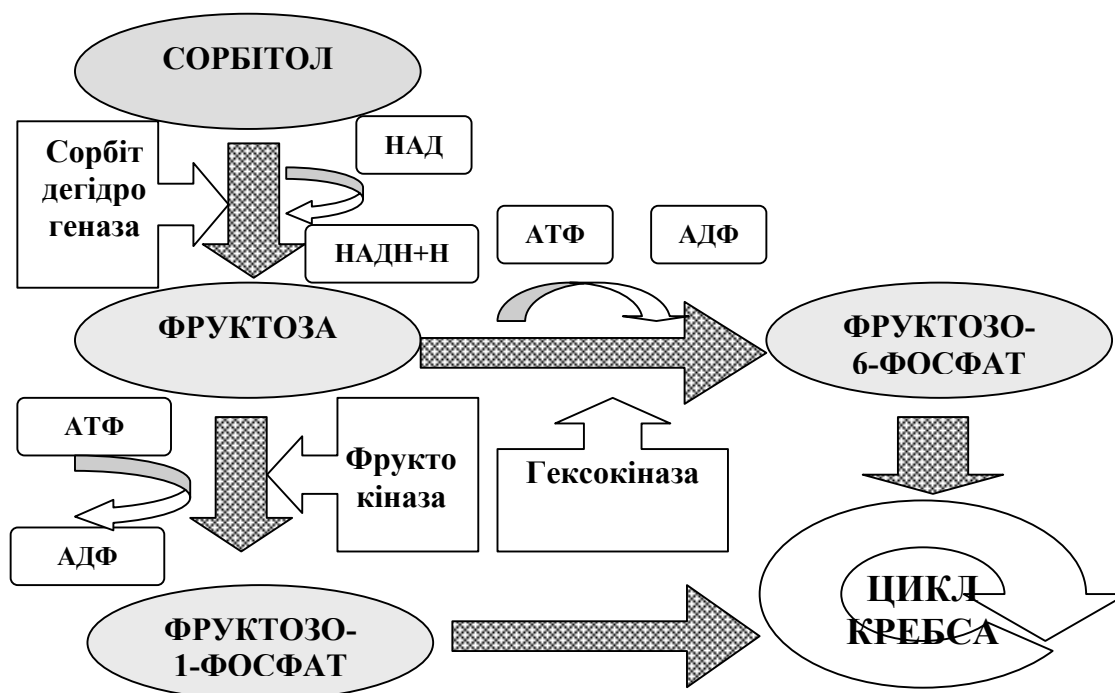
Значна гіпоглікемія потребує найшвидшої корекції за допомогою струминного внутрішньовенного введення 20-40% розчину глюкози з розрахунку 0,5 г/кг маси тіла з наступним контролем рівня глікемії.

Зважаючи на наявні дані щодо певних обмежень найрозповсюджених кристалоїдних розчинів (сольові розчини та розчини глюкози) швидко та ефективно усувати кетоз та його патофізіологічні наслідки, існують серйозні теоретичні та практичні передумови для застосування розчинів цукроспиртів, як альтернативних засобів лікування кетотичних станів. Головна відмінність цукроспиртів (сорбітол, ксилітол) полягає у особливостях їх метаболізму, а саме незалежності його від інсуліну та значно більшої антикетогенної дії. Але, оскільки цукроспирти метаболізуються у печінці, а не у центральній нервовій системі, то корекція ними гіпоглікемії не є доцільною через більш тривале відновлення цього показника. Отже, ми вважаємо обов'язковим усунення гіпоглікемії саме розчинами глюкози.

Наступна терапія полягає у початку внутрішньовенної інфузії рідини для корекції гіповолемії.

В останні роки в Україні з'явились декілька препаратів, що містять цукроспирти: “Реосорбілакт” та “Ксилат”. Вони поєднують можливості одночасного усунення дефіциту рідини і електролітів, дефіциту луг та потужну антикетогенну дію.

У випадках НДК, що супроводжуються наявністю гемодинамічних та/або мікроциркуляторних розладів у поєднанні із помірною гіпотонією позаклітинної рідини, доцільно розпочинати інфузійну терапію препаратом “Реосорбілакт”, який містить: сорбітол – 60 г/л, розчин натрію лактату 7% - 270,3 мл, натрію хлорид – 6 г, кальцію хлорид – 0,1 г, калію хлорид – 0,3 г, магнію хлорид – 0,2 г, воду для ін'єкцій – до 1 літру. Осмолярність “Реосорбілакту” складає 900 мосмоль/л. Завдяки помірній гіперосмолярності він усуває гіпотонію та сприяє швидкому відновленню перфузії.



Мал. 5

Метаболізм сорбітолу

Наявність залужнюючих речовин у складі розчину (лактат натрію) сприяє початковому усуненню кетоацидозу, а сорбітол, який є у складі розчину, характеризується певним антикетогенним впливом, що реалізується без участі інсуліну. Як відомо, більшість сорбітолу метаболізується у печінці із утворенням фруктози, що перетворюється на глюкозу і глікоген (мал. 5). “Реосорбілакт” вводиться внутрішньовенно крапельно із швидкістю 10-15 мл/кг за годину.

За нашими спостереженнями його інфузія дозою 10 мл/кг маси тіла протягом 20 хвилин сприяла покращенню гемодинамічних показників та доставки кисню у дітей із гіповолемією на тлі інфекційних захворювань. Як можна бачити з наведених даних, після інфузії відбувалось вірогідне збільшення переднавантаження (індексу кінцеводіастолічного обсягу лівого шлуночка), а також ударного та серцевого індексів. Спостерігалась тенденція до зменшення периферичного судинного опору (табл. 7).

Таблиця 7

Зміна гемодинамічних показників під впливом інфузії «Реосорбілакту» у дітей віком 17,5±4,5 міс (M±m)

Показник	До інфузії	Після інфузії	Норма
ЧСС уд/хв	143±10	146±10	120±14
САТ мм рт. ст.	64,6±3,3	72,7±3,7	72,6±1,5
ІКДО (мл/м ²)	39,6±3,5	52,0±4,2 ^X	63,5±9,9
УІ (мл/м ²)	23,7±1,4	32,8±1,3 ^X	42,6±10,2
СІ (мл/хв/м ²)	3,4±0,3	4,8±0,3 ^X	5,17±1,75
ІЗПСО (дин*с*см ² /м ⁻⁵)	1692±305	1144±96	1200±400
DO ₂ (мл/хв/м ²)	473±69	641±57	600±50

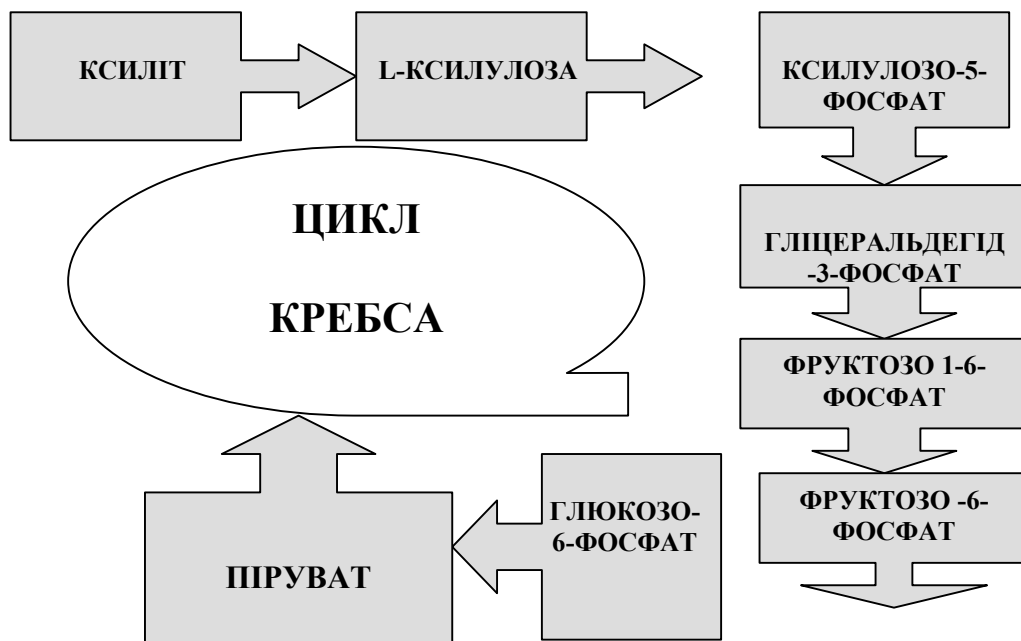
Примітка ^X-достовірність відмінностей у динаміці

Отже, “Реосорбілакт” є ефективним засобом стартової інфузійної терапії, який здатний швидко відновити ефективний серцевий викид та мікроциркуляцію. Подальша інфузія проводиться розчином Рінгера з лактатом у обсязі, що дорівнює розрахованому дефіциту рідини. Відновлення дефіциту рідини триває до 4-х годин.

У випадках помірного зневоднення та відсутності значних гемодинамічних та мікроциркуляторних розладів стартова інфузійна терапія проводиться розчином Рінгера з лактатом у обсязі, що дорівнює розрахованому дефіциту рідини. Відновлення дефіциту рідини також триває до 4-х годин.

На наступному етапі лікування необхідно забезпечити дитину рідиною, що відповідає фізіологічним потребам та патологічним втратам, що тривають (тахіпное, лихоманка, блювання). На цьому етапі також постає завдання забезпечити організм хворого необхідною кількістю вуглеводів, що припинять кетогенез, та остаточно усунути електролітні розлади та метаболічний ацидоз.

Основним препаратом для подальшої інфузійної терапії є 5 або 10% розчин глюкози. Він призначається у розрахованому обсязі $\frac{3}{4}$ фізіологічних потреб у рідині. До нього додається визначена кількість електролітів (натрію та калію), що відповідає фізіологічним потребам та дефіциту. Альтернативою є використання препарату “ГіК”, який містить 6,7 ммоль калію у 100 мл 5% розчину глюкози. Розрахована кількість 5-10% розчину глюкози із електролітами вводиться тривало, рівномірно на протязі доби. Швидкість інфузії глюкози не повинна перевищувати масимальної швидкості утилізації її при стресі – тобто 0,5 г/кг/годину.



Мал. 6
Метаболізм ксилітолу

У доповнення до базисної терапії НДК доцільно додавати інфузійний поліелектролітний розчин із вмістом ксилітолу – «Ксилат». У 1 літрі «Ксилату» міститься 50 г ксилітолу, 134,4 ммоль/л Na^+ , 4,0 ммоль/л K^+ , 0,9 ммоль/л Ca^{++} , 1,1 ммоль/л Mg^{++} , 110,6 ммоль/л Cl^- та 31,7 ммоль/л ацетату (CH_3COO^-). Осмолярність «Ксилату» складає 610 мосмоль/л. Завдяки багатоатомному спирту (поліолу) ксилітолу «Ксилат» характеризується потужною антикетогенною дією.

До цього необхідно додати, що толерантність до глюкози при стресі у хворих зменшується вдвічі, а до ксилітолу – майже не змінюється, тобто дає змогу використовувати його тоді, коли засвоєння глюкози є обмеженим. Утилізація ксилітолу йде пентозофосфатним шляхом. Він також стимулює секрецію інсуліну, що покращує асиміляцію глюкози. 80% ксилітолу засвоюється у печінці, а 20% - у інших органах. Введення ксилітолу не викликає осмотичного діурезу, що запобігає поліурії, яка з'являється при використанні концентрованих розчинів глюкози. Азотзаощаджуюча дія ксилітолу виражена більше, ніж у глюкози. Наявність у «Ксилаті» ацетатного буферу та збалансованого складу електролітів сприяє відновленню водно-електролітного балансу та кислотно-лужного стану. Як і будь-яким гіперосмолярним кристалоїдним розчином, «Ксилату» властива певна гемодинамічна (об'ємозамісна) дія. Метаболізм ксилітолу наведено на мал. 6.

При лікуванні НДК «Ксилат» вводиться шляхом тривалої внутрішньовенної інфузії за допомогою інфузоматів дозою 20 мл на кг маси тіла за добу, тобто 0,04 г ксиліту на кг маси тіла за добу, що складає 1/3 від максимальної швидкості утилізації ксилітолу. Максимальна швидкість інфузії регламентується швидкістю метаболізму ксилітолу і складає 0,15 г ксиліту/кг маси тіла за годину або 210 мл/годину для дорослої людини.

Відповідно до існуючого обґрунтування ефективності використання інфузійних розчинів, що містять цукроспирти, ми провели порівняльне дослідження впливу різних програм інфузійної терапії при НДК у дітей. У 50 хворих інфузійна терапія НДК здійснювалась глюкозо-сольовими розчинами - **група «Глюкоза»**. У 52 хворих інфузійна терапія НДК здійснювалась шляхом комбінованої інфузії глюкозо-сольових розчинів із доданням «Ксилату» у добовій дозі 20 мл/кг маси тіла і темпі до 0,15 г/кг (2,5 мл/кг) маси тіла ксиліту за годину - **група «Ксилат»**.

Згідно з отриманими нами даними, використання поєднаної антикетогенної інфузії у складі глюкози та «Ксилату», порівняно із інфузією лише глюкози, сприяло більш швидкому покращенню стану пацієнтів.

Таблиця 9

Динаміка КЛС, залежно від складу антикетогенної інфузії (M±m)

Групи	АВ, ммоль/л		ВЕ, ммоль/л		Агур, ммоль/л	
	При надходженні	Через 24 г	При надходженні	Через 24 г	При надходженні	Через 24 г
Ксилат	18,2±1,9	24,7±1,3*	- 6,1±1,9	0,7±1,3*	21,3±1,9	15,3±1,3*
Глюкоза	15,3±0,5	19,1±0,1	- 8,9±0,8	- 4,8±0,1	25,07±1,9	22,3±1,6

*Примітка: достовірність відмінностей між групами ^ - p<0,05; ^^ - p<0,01; ^^^ - p<0,001;
достовірність відмінностей у порівнні із показниками до лікування - *- p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001.

Воно характеризувалось більш швидким усуненням метаболічного ацидозу, припиненням кетозу та кетонурії, блювання та відновленням толерантності до ентерального харчування.

Таблиця 10

Динаміка кетонурії, залежно від складу антикетогенної інфузії (M±m)

Групи	До лікування	Через 6 г	Через 12 г	Через 18 г	Через 24 г	Через 36 г	Через 48 г
Ксилат	4,0±0,0	3,0±0,3*	2,6±0,4*	1,6±0,3 **^	1,1±0,4 **^	0,7±0,3 ***^	0,3±0,2 ***^
Глюкоза	3,9±0,1	3,8±0,2	3,5±0,3	3,4±0,4	3,1±0,5	2,4±0,3*	2,0±0,4*

*Примітка: достовірність відмінностей між групами ^ - p<0,05; ^^ - p<0,01; ^^^ - p<0,001;
достовірність відмінностей у порівнні із показниками до лікування - *- p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001.

Показники КЛС у групах, що отримували інфузію глюкози та глюкосу і «Ксилату» наведено у табл. 9. Динаміка усунення кетонурії відображена у табл. 10.

Об'єм ентерального харчування і парентерально введеної рідини на першу добу у хворих двох груп не відрізнялись, але у 80% хворих групи, що отримувала «Ксилат» та глюкозу, блювання припинилось на першу добу, а у 20% - на другу добу. У контрольній групі у 50% хворих блювання припинилось на 2-у добу, у 37,5% на 3-у добу та у 12,5% лише на 4-у добу терапії. Розширення об'єму ентерального харчування та зменшення об'єму інфузійної терапії у групі, що отримувала «Ксилат» та глюкозу стало можливим на 2-й день лікування (табл. 11).

Таблиця 11

Об'єм інфузійної терапії та ентерального харчування на етапах інтенсивної терапії (M±m)

Групи	Об'єм інфузійної терапії, мл/кг/добу			Об'єм ентерального харчування, мл/кг/добу		
	1 доба	2 доба	3 доба	1 доба	2 доба	3 доба
Ксилат	94,8±13,2	53,8±11,9*	31,7±6,8 ***	60,3±4,2	92,3±4,3 ***	102,4±4,9 ***
Глюкоза	98,7±8,9	79,4±9,9	42,6±3,7 ***	50,4±4,7	68,4±6,9 *^	89,2±3,8 ***^

Примітка: достовірність відмінностей між групами ^ - $p < 0,05$; ^^ - $p < 0,01$; ^^ ^ - $p < 0,001$;

достовірність відмінностей у порівнні із показниками до лікування - * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Внутрішньовенне введення препарату «Ксилат» у дозі 20 мл на кг маси тіла на добу добре переносилося хворими. Несприятливих реакцій та побічних ефектів ми не спостерігали.

Висновки

Зважаючи на вагому соціальну значимість недіабетичних кетозів, через їх широке розповсюдження та певний вплив на тривалість лікування хворих у відділеннях інтенсивної терапії, удосконалення терапевтичних можливостей лікування тяжких кетонемічних кризів - дуже актуальна проблема. Запропоновані матеріали щодо етіології, патогенезу, діагностики та лікування НДК у дітей можуть сприяти покращенню результатів лікування та мати певний економічний ефект через зменшення тривалості проведення інфузійної терапії, а відтак – тривалості лікування у стаціонарі. Припинення інфузійної терапії ще не означає припинення лікування, яке повинне базуватись на дієтотерапії, застосуванні кофакторів вуглеводного та жирового метаболізму, антиоксидантів, седативних та протиблювотних препаратів, але це виходить за рамки інтересів фахівців з інтенсивної терапії у дітей, тому не розглядається у даних методичних рекомендаціях. Головний акцент у лікуванні кетонемічних кризів треба зробити на ефективну та нетривалу інфузійну терапію, яка є запорукою швидкого відновлення гомеостазабезпечуючих функцій пацієнта.

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Курило Л.В. Первичный ацетонемический синдром у детей. // Medicus Amicus. – 2002. - №5 - С. 4-7.
2. Казак С., Бекетова Г. Діагностика та дієтотерапія ацетонемічного синдрому у дітей. // Ліки України. – 2005. - №1 – С. 83-86.
3. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы патохимии. – С.-Петербург: Элби-СПб – 2000. - 687 с.
4. Лукьянчиков В.С. Кетоз и кетоацидоз. Патобиохимический и клинический аспект. // РМЖ. - 2004. – Том 12. - № 23.
5. Гуменюк Н.И., Киркилевский С.И. Инфузионная терапия. Теория и практика. – Киев: Книга плюс - 2004. - 208 с.
8. Корпачев В.В. Сахара и сахарозаменители. – Киев: Книга плюс - 2004. - 320 с.