

УДК 616.153:008.6:053.2

МАСКИ АЦЕТОНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

Г.В. Салтыкова

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Masks of syndrome of ketonuria in children

Saltykova G.

O.O. Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

In the article has been considered the problem questions of recurrence of hyperketonemia and ketonuria, the algorithm of diagnostic search for the causes of secondary hyperketonemia, as well as a clinical case of recurrent hyperketonemia on the background of Lactose intolerance

Key words: hyperketonemia, ketonuria, Lactose intolerance, CVS.

Маски ацетонемического синдрома у детей

Салтыкова Г.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

В статье изложены проблемные вопросы рецидивирования гиперкетонемии и кетонурии, приведен алгоритм диагностического поиска причин вторичной гиперкетонемии, а также клинический пример рецидивирующей гиперкетонемии на фоне первичной лактазной недостаточности.

Ключевые слова: гиперкетонемия, кетонурия, лактазная недостаточность, синдром циклической рвоты.

Адрес для корреспонденции:

Салтыкова Галина Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии №4 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца; E-mail: galina.doc@list.ru.

В последние годы по литературным данным наблюдается увеличение частоты развития ацетонемического синдрома (АС), как первичного так и вторичного, у детей в возрасте до 10 лет [1, 2, 3]. Так, в своем исследовании Заречкин Н.И., Зайцева Г.В. отметили, что по результатам обращаемости за стационарной помощью в 2005-2011 годах число детей с явлениями первичного ацетонемического синдрома увеличилось в 2,1 раза, а частота вторичного ацетонемического синдрома (АС) увеличилась в 4,8 раз [4]. По их же данным увеличилась частота АС у детей первого года жизни в 2,5 раза.

О преобладании вторичного ацетонемического синдрома в 2 раза над первичным говорят и другие исследователи [1, 5, 3].

Ряд авторов отмечают, что в последнее время возросла частота случаев развития ацетонемического синдрома у новорожденных детей [4], матери которых во время беременности страдали недостаточностью почечной функции, а нарушение обмена пуриновых веществ, которое провоцирует развитие ацетонемического синдрома, может быть связано с использованием лекарственных средств, содержащих искусственные пурины [6].

Широкая распространенность АС у детей, вероятность трансформации в соматическую патологию обуславливает актуальность изучения ацетонемического синдрома в педиатрической практике и поиск причин рецидивирования кетонемии и кетонурии, особенно при вторичном АС.

Большинство исследователей под АС понимают повышение в крови (более 30 мг/л) кетоновых тел: ацетона, ацетоуксусной кислоты, β -оксимасляной кислоты (продуктов неполного окисления жирных кислот), что сопровождается кетонурией (R 82.4), а при накоплении кетоновых тел в тканях организма развивается метаболический недиабетический кетоацидоз (E 87.2). Исходя из выше сказанного, правильнее называть это состояние гиперкетонемия, а его крайнее проявление – недиабетический кетоацидоз [1-7]

Гиперкетонемия - это крайнее проявление особенностей детского организма (пониженная толерантность к жирам, функциональная незрелость печени, более интенсивные процессы гликолиза и липолиза в связи с повышенными энергетическими потребностями), которое возникает как неадекватная реакция на обычные внешние раздражители. Поэтому именно в детском возрасте гиперкетонемия и кетонурия развивается при целом ряде заболеваний, а знание причин рецидивирования кетонурии у каждого конкретного пациента позволит избежать его крайнего проявления – кетоацидоза.

Патогенез гиперкетонемии представлен на рис 1.

Кетоновые тела образуются только в печени из ацетил КоА: увеличение количества жирных кислот (из-за повышенной мобилизации из жировых депо, из-за повышенного поступления с пищей свободных жиров,

кетогенных аминокислот, повышенная активация липолиза) приводит к повышению количества ацетил КоА. Соответственно функциональная или наследственно-обусловленная (дефицит ферментов печени) неспособность включить все ацетил КоА в цикл Кребса способствует развитию гиперкетонемии, а в дальнейшем и кетоацидоза [8, 9, 1, 2].

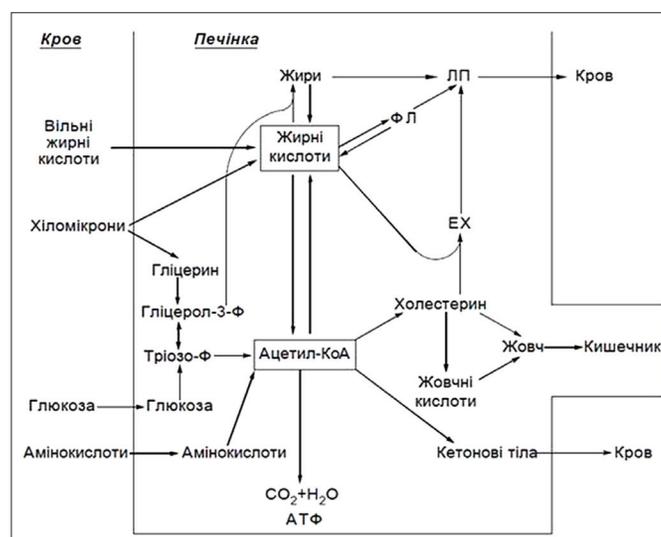


Рис 1. Патогенез гиперкетонемии

По своему происхождению гиперкетонемия все исследователи, занимающиеся этим вопросом, делят на первичную и вторичную, гиперкетонемия при сахарном диабете выделяют в отдельную категорию [1-5, 7], но это состояние требующее проведения дифдиагностики у любого ребенка с кетонурией.

Первичная гиперкетонемия развивается у детей с нарушением обмена пуринов и пиримидинов (E79) - это полигенно наследуемая аномалия обмена веществ, в основе которой лежат нарушение пуринового обмена с избыточной продукцией мочевой кислоты и ее предшественников, нестойкость других видов обмена (в первую очередь углеводного и липидного) со склонностью к кетозу и нарушению медиаторных функций нервной системы, определяющих особенности ее реакции.

К генетическим факторам, вызывающим гиперкетонемию, относится ряд энзимных дефектов: дефицит гипокс интингуанилфосфорибозилтрансферазы; дефицит глюкозо-6-фосфатазы; повышение каталитической активности фермента фосфорибозил-пирофосфатсинтетазы [1, 3, 7].

Вторичная гиперкетонемия - является проявлением различных заболеваний: тиреотоксикоз, инфекционный токсикоз, Болезнь Иценко-Кушинга или хроническая надпочечниковая недостаточность, аутоиммунный аденолит, голодание, ЧМТ, опухоли мозга, Синдром циклической рвоты, гемолитическая анемия, токсические поражения печени, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), гликогенозы [1-5, 7, 9] наследственные нарушения расщепления жиров [10].

Не зависимо от причин возникновения гиперкетонемии клиническая картина кетоацидоза обусловлена раздражением ЖКТ избытком кетонных тел, что ведет к появлению рвоты и болевому абдоминальному синдрому. Обезвоживание, потеря бикарбоната или накопление молочной кислоты ведут к эксикозу, ацидозу, гемодинамическим нарушениям, а токсическое воздействие на ЦНС проявляется возбуждением или вялостью, возможным развитием сопора и комы, а так же способствует развитию неукротимой рвоты [8, 11].

Лечение в период приступа рвоты детально описано в протоколах и литературе с проведением пероральной регидратации и внутривенной инфузионной терапии [9, 11, 12, 13, 14]. Когда это эпизодическая ситуация на фоне течения ОРВИ - детального дообследования она не требует. Но часто рецидивирующая гиперкетонемия с кетонурией всегда требует выяснения истинных причин ее развития.

Этапы диагностики причин рецидивирующей гиперкетонемии и кетонурии у детей педиатром.

I этап — ОАК с формулой, ОАМ с определением кетонов, кал на я/г 3 раза, кал на простейшие, копрограмма, АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубин, амилаза, холестерин, общий белок, глюкоза, мочева кислота, электролиты, транспорт солей (при наличии салурии), УЗИ органов брюшной полости и почек.

По результатам полученных исследований педиатр решает вопрос о дальнейшей консультации узкими специалистами с указаниями той патологии которую планирует исключить, выставляя предварительный диагноз под знаком вопроса.

II этап — консультации узких специалистов:

консультация эндокринолога (Сахарный диабет? ХНН? Тиреотоксикоз? и др.);

консультация гастроэнтеролога (Хронический гастродуоденит? Дисахаридазная недостаточность? Целиакия? Токсический гепатит? Жировой гепатоз? и др.);

консультация невролога или нейрохирурга (Опухоль головного мозга? Эпилепсия? и др.);

консультация гематолога (Гемолитическая анемия? Лейкоз? и др.)

При исключении органической, метаболической, эндокринной патологии, различных ферментопатий педиатр выставляет диагноз - Синдром циклической рвоты (CVS), при наличии основных его диагностических критериев.

Обязательные критерии:

— минимум 3 типичных рецидивирующих тяжелых приступа рвоты и/или тошноты и рвоты;

— более чем четырехкратная рвота в фазе разгара заболевания;

— эпизоды длительностью от нескольких часов (в среднем 24–48 часов), минимум 2 часа, но иногда до 10 дней и более;

— частота приступов менее 2 эпизодов в неделю, в среднем каждые 2–4 недели;

— периоды совершенно нормального самочувствия различной длительности;

— отсутствие очевидной причины рвоты при обследовании [15, 16, 17].

Дополнительные критерии:

— стереотипность: для конкретного пациента каждый эпизод подобен по времени начала, интенсивности, продолжительности, частоте, ассоциированным признакам и симптомам;

— возможность самоликвидации: приступы могут завершаться спонтанно и без лечения;

— анамнез: случаи мигрени или CVS в семье;

— анамнестические данные о необходимости внутривенного введения жидкости в течение приступа;

— дополнительные симптомы (не у всех больных): рвота с примесью желчи, тошнота, боль в животе, головная боль, неприятные ощущения во время движения, повышенная чувствительность к свету и шуму [15, 17].

Клинический случай рецидивирующей кетонурии

Ребенок 3 года, родители обратились амбулаторно с жалобами, которые беспокоят около двух лет: на частый запах ацетона изо рта, повышение его уровня в моче; периодические рвоты; периодические в течение дня боли в животе без четкой и постоянной локализации; 4 раза был госпитализирован с приступами многократной рвоты, послабления стула и проведением в/в инфузионной терапии.

Установленные в разное время диагнозы:

1. ДЖП, реактивная панкреатопатия, ацетонемический синдром.

2. Функциональное нарушение кишечника. Дисбиоз кишечника, ацетонемический синдром.

3. Синдром циклической рвоты.

4. ОРИ, ацетонемический синдром.

При обследовании ранее исключены: сахарный диабет и другая эндокринная патология, нарушения пуринового обмена.

Получал лечение: ферментные препараты, желчегонные препараты, прокинетики, пробиотики – с кратковременным эффектом. Находится на гипокетогенной диете, но не строгой с исключением мясных продуктов (телятины), шоколада, жирных продуктов.

Из анамнеза: ребенок от 1 беременности, нормально протекавшей, 1 физиологических родов в срок, по Апгар 9/10 б, масса 3670 гр., рост -54 см. приложен к груди сразу, на «Д» учете у невролога не состоял. До 3 мес. грудное вскармливание, далее искусственное, сложно было подобрать смесь (колики, срыгивания). В массе до 6 месяцев набирал плохо. После введения прикормов состояние несколько улучшилось. С 1 года – периодически кетонурия, иногда рвоты. С 2,5 лет посещает детский сад.

При осмотре: Общее состояние ребенка удовлетвори-

тельное, психомоторное и физическое развитие соответствует возрасту. На осмотр реагирует адекватно. Со слов мамы аппетит избирателен. Кожа и слизистые без особенностей. Со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем патологических изменений нет. Живот несколько вздут, но доступен пальпации, пальпация безболезненна. Печень +1 см., селезенка не пальпируется. Мочевыделение свободное безболезненное. Стул – не устойчив, склонность к запорам.

Имеющиеся результаты обследований:

ОАК – тромбоцитоз, анемия легкой степени.

ОАМ – кетонурия (от + до ++++), других изменений нет.

Б/х : АЛТ, АСТ, ГГТ, белок, холестерин, мочевиная кислота, электролиты, Са – в пределах нормы.

Кал на я/г и простейшие неоднократно – не обнаружены.

Копрограмма – умеренное количество нейтрального жира, большое количество крахмала, йодофильная флора много, лейкоциты – 20-40 в поле зрения.

Эластаза кала 420.

Кал на дисбактериоз – снижены лактобактерии, бифидобактерии в норме, патогенных м.о. не выявлено, УПМ (клебсиела) - 10^8 .

УЗИ ОБП – деформация желчного пузыря, умеренное увеличение поджелудочной железы. Метеоризм.

Консультация эндокринолога – данных за эндокринную патологию нет.

Лор – здорова.

Гастроэнтеролог – ГЭРБ? Панкреатическая недостаточность? Дисбиоз кишечника 2ст. От проведения ФЭГДС мама отказалась.

Рекомендованные нами дообследования и их результаты:

Кальпротектин в кале – норма.

Рентген контрастное позиционное исследование ЖКТ с барием – патологии не выявлено.

ПЦР на непереносимость лактозы – С/С генотип.

IgG к глиадину, IgG, IgA к тканевой трансглутаминазе в пределах референтных значений.

Ребенку выставлен диагноз: Первичная лактазная недостаточность.

Рекомендовано: в питании употреблять безлактозные продукты или добавлять фермент лактазу (мамалак) в молочные и кисломолочные продукты, коррекция дисбиотических нарушений пробиотиками, которые не содержат лактозу (энтерожермина, биоспорин, према Дуо).

В течение года наблюдения за ребенком явлений кетоацидоза и рвоты не было.

По данным литературы нерасщепленная в тонком кишечнике лактоза в избытке поступает в толстый кишечник, где под действием β -галактозидаз молочнокислых бактерий превращается в неразветвленные короткоцепочечные жирные кислоты [18, 19, 20], которые попадая в кровь могут запускать процесс кетогенеза.

Выводы:

1. Гиперкетонемия и кетонурия, явления кетоацидоза это только симптомы – вершина айсберга, а все его многогранные причины скрыты, и одной из причин вторичной гиперкетонемии и кетонурии может быть дисахаридазная недостаточность.
2. Рецидивирующая кетонурия и гиперкетонемия всегда требует тщательного дообследования.
3. Только знание педиатром вероятных причин таких нарушений обмена позволяет провести дообследование ребенка в полном объеме.

Литература

1. Волосовец А.П., Кривоустов С.П., Кожина А.Н. и др. Ацетонемический синдром у детей: современный взгляд на проблему. Здоровье ребенка. 2009; 6 (<http://www.mif-ua.com/archive/article/11387>).
2. Георгиянц М.А. Ацетонемические состояния в педиатрической практике. Медицина неотложных состояний. 2006; 4 (5): 79–82.
3. Курило Л.В. Ацетонемический синдром: болезнь или образ жизни? Здоровье Украины. 2008; 10: 34-35.
4. Зрячкин Н.И., Хмилевская С.А., Зайцева Г.В., Макарова О.А. и др. Ацетонемического синдрома у детей. Российский педиатрический журнал; 2013; 3: 22-26.
5. Лугай Т.И., Нетиталюк И.М., Братусь Е.П., Кинчая С.Д., Денисова С.Е. Аномалии конституции и ацетонемический синдром у детей. Медицина транспорту України. Практика і досвід. 2006; 2: 31–36.
6. <http://www.rightdiagnosis.com/symptom/ketoneuria.htm>
7. Сенаторова А.С., Осипенко Е.В. Ацетонемический синдром у детей. Здоровье ребенка. 2007; 5 (8):42-46.
8. Лукьянчиков В.С. Кетоз и кетоацидоз. Патобиохимический и клинический аспект. РМЖ. 2004; 12 (23).
9. Казак С., Бекетова Г. Діагностика та дієтотерапія ацетонемічного синдрому у дітей. Ліки України. 2005; 2: 83-86.
10. E. Wraige, M.P. Champion, C. Turner, R.N. Dalton Fat oxidation defect presenting with overwhelming ketonuria. Arch Dis Child. 2002; 87:428-429.
11. Бережной В.В., Курило Л.В. Метаболическая коррекция при первичном ацетонемическом синдроме у детей. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Проблемні питання метаболічних розладів у дітей та підлітків». Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, 20–21 вересня 2007 р., м. Київ
12. Дука Е.Д., Ярошевская Т.В., Недава О.А., Сапа Н.Б. Новые подходы к лечению детей с ацетонемическим

- синдромом. Здоровье ребенка. 2011; 3 (http://www.mifua.com/archive/article_print/21923).
13. Корнева В.В., Козачук В.В., Курило Л.Г. та ін. Ацетонемический синдром у детей - возможности оптимизации терапии. Сучасна гастроентерол. 2011; 2: 45-48.
 14. Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям з захворюваннями органів травлення, затверджені наказом МОЗ України 29.01.2013 р (http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod59_2_2013.pdf)
 15. Майданник В.Г. Синдром циклічної блювоти у дітей. Педіатрія, акушерство і гінекологія. 2009; 3: 5-13.
 16. Boles R., Powers A., Adams K. Cyclic Vomiting Syndrome Plus. J. Child Neuro. 2006; 21(3).
 17. Forbes D., Fairbrother S. Cyclic nausea and vomiting in childhood. Aust. Fam. Physician. 2008; 37 (1-2).
 18. Абатуров А.Е., Никулина А.А., Демиденко Ю.В. Клиническое значение избыточного содержания лактозы в диете. Здоровье ребенка. 2016; 1: 104-109
 19. Абатуров А.Е., Никулина А.А., Петренко Л.Л. Роль лактазной недостаточности у детей. Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. 2015; 2: 51-62.
 20. Mattar R., D.F. Mazo, F.G. Carrilho Lactose intolerance: diagnosis, genetic and clinical factors. Clin. Exp. Gastroenterol. 2012; 5: 113-121.
- Reference**
1. Volosovec A.P., Krivopustov S.P., Kozhina A.N. i dr. Acetonemicheskij sindrom u detej: sovremennyj vzgljad na problemu. Zdorov'e rebenka. 2009; 6 (<http://www.mif-ua.com/archive/article/11387>).
 2. Georgijanc M.A. Acetonemicheskie sostojanija v pediatricheskoj praktike. Medicina neotlozhnyh sostojanij. 2006; 4 (5): 79-82.
 3. Kurilo L.V. Acetonemicheskij sindrom: bolezn' ili obraz zhizni? Zdorov'e Ukrainy. 2008; 10: 34-35.
 4. Zrjachkin N.I., Hmylevskaja S.A., Zajceva G.V., Makarova O.A. i dr. Acetonemicheskogo sindroma u detej. Rossijskij pediatricheskij zhurnal; 2013; 3: 22-26.
 5. Lutaq T.I., Netitaljuk I.M., Bratus' E.P., Kinchaja S.D., Denisova S.E. Anomalii konstitucii i acetonemicheskij sindrom u detej. Medicina transportu Ukraini. Praktika i dosvid. 2006; 2: 31-36.
 6. <http://www.rightdiagnosis.com/symptom/ketonuria.htm>
 7. Senatorova A.S., Osipenko E.V. Acetonemicheskij sindrom u detej. Zdorov'e rebenka. 2007; 5 (8):42-46.
 8. Luk'janchikov V.S. Ketoz i ketoacidoz. Patobiohimicheskij i klinicheskij aspekt. RMZh. 2004; 12 (23).
 9. Kazak S., Beketova G. Diagnostika ta dietoterapija acetonemichnogo sindromu u ditej. Liki Ukraïni. 2005; 2: 83-86.
 10. E. Wraige, M.P. Champion, C. Turner, R.N. Dalton Fat oxidation defect presenting with overwhelming ketonuria. Arch Dis Child. 2002; 87:428-429.
 11. Bereznoj V.V., Kurilo L.V. Metabolicheskaja korekcija pri pervichnom acetonemicheskom sindrome u detej. Materiali naukovo-praktichnoï konferencii z mizhnarodnoju uchastju «Problemni pitannya metabolichnih rozladiv u ditej ta pidlitkiv». Nacional'na medichna akademiya pisljadiplomnoï osviti imeni P.L. Shupika, 20-21 veresnja 2007 r., m. Kiïv
 12. Duka E.D., Jaroshevskaja T.V., Nedava O.A., Sapa N.B. Novye podhody k lecheniju detej s acetonemicheskim sindromom. Zdorov'e rebenka. 2011; 3 (http://www.mifua.com/archive/article_print/21923).
 13. Korneva V.V., Kozachuk V.V., Kurilo L.G. ta in. Acetonemicheskij sindrom u detej - vozmozhnosti optimizacii terapii. Suchasna gastroenterol. 2011; 2: 45-48.
 14. Unifikovani klinichni protokoli medichnoï dopomogi ditjam z zahvorjuvannjami organiv travlennja, zatverdzeni nakazom MOZ Ukraïni 29.01.2013 r (http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod59_2_2013.pdf)
 15. Majdannik V.G. Sindrom ciklichnoï bljuvoti u ditej. Pediatrija, akusherstvo i ginekologija. 2009; 3: 5-13.
 16. Boles R., Powers A., Adams K. Cyclic Vomiting Syndrome Plus. J. Child Neuro. 2006; 21(3).
 17. Forbes D., Fairbrother S. Cyclic nausea and vomiting in childhood. Aust. Fam. Physician. 2008; 37 (1-2).
 18. Abaturov A.E., Nikulina A.A., Demidenko Ju.V. Klinicheskoe znachenie izbytochnogo sodержanija laktozy v diete. Zdorov'e rebenka. 2016; 1: 104-109
 19. Abaturov A.E. Nikulina A.A., Petrenko L.L. Rol' laktaznoj nedostatochnosti u detej. Mezhdunarodnyj zhurnal pediatrii, akusherstva i ginekologii. 2015; 2: 51-62.
 20. Mattar R., D.F. Mazo, F.G. Carrilho Lactose intolerance: diagnosis, genetic and clinical factors. Clin. Exp. Gastroenterol. 2012; 5: 113-121.
- Відомості про авторів:**
Салтыкова Галина Володимирівна – к.мед.н., доцент кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, вул. Л. Толстого, 10, тел. роб. (044) 234-72-52

© Г.В. Салтыкова, 2016