

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН**

**ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

**КАФЕДРА ФАКУЛЬТЕТСКАЯ ПЕДИАТРИЯ**

# **РЕФЕРАТ**

**НА ТЕМУ: АЦЕТОНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ**

**Ташкент – 2010 г.**

## АЦЕТОНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

В условиях бурного социально-экономического развития общества появилась проблема адаптации к новым мощным негативным факторам окружающей среды. Значительную роль в этом играет и изменившийся в течение последних 10-15 лет характер питания. Появились продукты, которые лишь напоминают натуральные и содержат эмульгаторы, консерванты, условно безопасные красители, различные сублимированные продукты и генетически модифицированные организмы. Необходима смена нескольких поколений для адаптации к этим вредным для здоровья факторам. Генетически обусловленная норма реакции имеет эволюционно-исторический приспособительный характер, она может «не успевать» за новыми темпами изменения окружающей среды. Именно эти факторы обуславливают развитие болезней цивилизации – болезней адаптации, значительная часть которых принадлежит к психосоматозам. Сохранить здоровье в таких условиях невероятно сложно, и зависит все от образа жизни, адекватности реагирования и характера питания.

Наряду с астенией, вегетативно-сосудистыми дисфункциями, соматоформными заболеваниями, психастениями и невротами к дизадаптозам можно отнести и метаболические нарушения, в частности те, которые в детском возрасте протекают как ацетонемический синдром (АС).

АС – это симптомокомплекс, обусловленный повышенным уровнем в крови кетоновых тел: ацетона, ацетоуксусной и  $\beta$ -оксимасляной кислот – продуктов, образующихся при распаде кетогенных аминокислот.

Кетоновые тела относятся к токсическим веществам, которые влекут за собой цепочку неблагоприятных последствий для организма: метаболический ацидоз, вазоконстрикцию, гиповолемию, гипокапнию, гипогликемию. Избыток кетонов раздражает слизистую оболочку пищеварительной системы, модулируя спастическую абдоминальную боль и рвоту, оказывая токсическое действие на центральную нервную систему, вызывая нарушение сознания и даже кому. Такие неблагоприятные эффекты маскируются под другие заболевания и требуют тщательной дифференциальной диагностики.

Прежде всего следует дифференцировать кетонемии и идиопатический АС. Большая группа заболеваний сопровождается кетонемией и кетонурией, не имеющей диагностического значения. Клиническая картина определяется основным заболеванием, а кетонемия расценивается как вторичный АС. К таким болезням относятся декомпенсированный сахарный диабет,

инсулиновая гипогликемия, ренальная глюкозурия, гликогеновая болезнь, тиреотоксикоз, инфекционный токсикоз, токсическое поражение печени, гиперинсулинизм, черепно-мозговая травма, опухоли мозга в области турецкого седла, X-гистиоцитоз, эписиндром, болезнь Иценко-Кушинга, лейкопения, гемолитическая анемия, голодание.

Определенные трудности в работе врача связаны с первичным (идиопатическим) АС. У большинства детей с АС в основе этиопатогенеза лежит мочекислый диатез (МД), то есть генетически детерминированные метаболические нарушения, которые часто носят острый характер и требуют квалифицированной медицинской помощи. АС характеризуется перманентной гиперурикемией, повышенной немотивированной возбудимостью и быстрой истощаемостью нервной системы, периодическими метаболическими сдвигами, а чаще кризами с развитием гипогликемического кетоацидоза, гиперкетонемии, ацетонурии, дизэлектролитемии. Следовательно, первичный АС рассматривается в контексте с МД и расценивается как его манифестная форма. Правильное понимание соотношения этих состояний позволяет врачам квалифицированно подойти к проблеме диагностики, лечения и профилактики АС и во многих случаях избежать его крайнего проявления – ацетонемического криза (АК).

Характерные клинические проявления МД наблюдаются с первых дней жизни. Дети крикливы, пугливы, зачастую с нарушенной формулой сна, отличаются эмоциональной лабильностью, повышенной немотивированной нервной возбудимостью. Возможны такие неблагоприятные состояния, как пилороспазм и аэрофагия, влекущие за собой частые срыгивания. Масса тела отличается лабильностью, и к годовалому возрасту малыши обычно заметно отстают по весу от сверстников. Нервно-психическое и интеллектуальное развитие, напротив, опережает возрастные нормы. Дети с МД рано овладевают речью, проявляют любознательность, интерес к окружающему, хорошо запоминают и пересказывают услышанное, однако часто проявляют упрямство и негативизм, порой даже агрессию. Нередко встречаются неврологические расстройства в виде тиков, хореических и тикоподобных гиперкинезов, аффективных припадков, нередко формируется патологическая модель поведения.

Начиная с 2-3-летнего возраста у детей с МД отмечаются эквиваленты подагрических приступов (метаболический синдром) в виде преходящих артралгий и оссалгий преимущественно в ночное время, абдоминальных

болей спастического характера, извращенного аппетита, неустойчивости массы тела, дискинезий желчевыводящих путей по гиперкинетическому типу, транзиторных дизритмий, функциональных шумов сердца, непереносимости запахов и других идиосинкразий, мигрени, АС. Нередко наблюдается немотивированный стойкий субфебрилитет, который влечет за собой необходимость тщательной дифференциальной диагностики.

Дети с МД часто страдают атопическими аллергозами: дерматитом, бронхиальной астмой, астматическим бронхитом, крапивницей, отеком Квинке. В основе их этиопатогенеза лежат не только аллергические, но и парааллергические (неиммунные) реакции, обусловленные высвобождением биологически активных веществ, уменьшением синтеза циклических нуклеотидов и мощным ингибирующим действием мочевой кислоты на аденилциклазу.

Маркером МД является кристаллурия, обусловленная избытком прежде всего мочевой кислоты, возможна и оксалатурия. Дети часто жалуются на боли в области поясницы или резкие боли в животе, сопровождающиеся транзиторной протеинурией, микроэритроцитурией, умеренной лейкоцитурией. Иногда отмечается стойкая протеинурия, что обуславливает всестороннее обследование ребенка. При ультразвуковом исследовании почек наблюдаются изменения на эхограмме, характерные для скопления солей и микролитов. Выделение солей сопровождается дизурией, нередко расценивается как инфекция мочевыводящих путей и приводит к необоснованному назначению антибиотиков.

Манифестной формой мочекишечного диатеза является АС и его крайнее проявление, требующее квалифицированной, порой интенсивной врачебной помощи, – АК. Он может быть обусловлен многими факторами, которые в условиях высокой возбудимости нервной системы действуют стрессогенно: психоэмоциональное перенапряжение, конфликт (с родителями, учителями, сверстниками), смена микросоциальной среды и даже положительные эмоции «в избытке». Существенным провоцирующим фактором являются «ошибки» диеты.

Ацетонемические кризы, на первый взгляд, возникают внезапно. Однако при тщательном сборе анамнеза удается выяснить, что АК предшествуют предвестники (аура), к которым можно отнести недомогание, отказ от еды, тошноту, слабость, вялость или возбуждение, мигреноподобную головную боль, абдоминальные боли, ахоличный стул, задержку стула, может быть своеобразный «фруктовый» запах изо рта. На этом этапе болезни родители

совершают больше всего ошибок в «лечении» детей. Они не понимают, что происходит с ребенком, чем его кормить и надо ли лечить. Ребенка стараются накормить насильно и непременно мясным или рыбным бульоном, творогом, кефиром, яйцом, паровой котлетой и другими кетогенными продуктами. Такая пищевая нагрузка усугубляет метаболические нарушения и способствует прогрессированию криза.

Во время криза дети заторможены, сонливы, усиливаются тошнота, анорексия, жажда, появляется многократная рвота. По мере учащения рвоты нарастают явления дегидратации, наблюдается потеря массы тела. Кожные покровы сухие, бледные, порой с ярким «ацидотическим» румянцем. Попытка накормить или напоить ребенка провоцирует повторные эпизоды рвоты. В большинстве случаев в рвотных массах и выдыхаемом воздухе чувствуется резкий запах ацетона. Одним из постоянных симптомов АК является разлитая абдоминальная боль спастического характера различной интенсивности. Постепенно нарастает мышечная слабость, летаргия, в некоторых случаях возникают возбуждение, одышка, гиперестезии, менингизм, судороги, мигрень. В тяжелых случаях при отсутствии адекватной терапии может развиваться ацетонемическая кома. Вследствие эксикоза и дизэлектролитемии нарастают гемодинамические нарушения (гиповолемия, повышение или снижение артериального давления, усиление сердечных тонов или их ослабление при выраженной дегидратации; тахикардия, олигурия). Нередко криз сопровождается повышением температуры тела до 37,0-38,5°C.

Во время АК нарастают метаболические нарушения липидного обмена ( $\beta$ -липопротеидемия, повышение уровня холестерина ЛПНП, снижение уровня холестерина ЛПВП), гипогликемический кетоацидоз. Усиливаются патологические нарушения со стороны биохимических показателей (транзиторное повышение уровня АЛТ и АСТ до 2-3 норм, СОЭ при отсутствии инфекционно-воспалительного процесса), что значительно усложняет дифференциальную диагностику. Нередко в мочевом осадке определяются уратурия, незначительная протеинурия, микрогематурия и умеренная лейкоцитурия. Порой гематурия по времени и количественному составу опережает лейкоцитурию.

АК рассматривается в структуре АС. Диагностическими критериями АС являются:

- Анамнез жизни (обратить внимание на наличие родовой травмы центральной нервной системы, неблагоприятную и отягощенную микросоциальную среду, эпизоды преходящей кетонемии и кетонурии).
- Отягощенный генетический анамнез (высокая распространенность в семьях кровных родственников СД 2 типа, артериальной гипертензии с ранним дебютом, ишемической болезни сердца, подагры, метаболических артритов и артрозов, желчекаменной и мочекаменной болезней, мигрени, эпилепсии, алкоголизма, психических расстройств).
- Наличие симптомов мочекишечного диатеза.
- Одним из самых характерных лабораторных тестов является повышение уровня мочевой кислоты в крови (выше 268 мкмоль/л).
- Наличие эквивалентов подагры (артралгии, оссалгии, боли в области поясницы), транзиторные повышения артериального давления, абдоминальные боли спастического характера, транзиторная протеинурия и кристаллурия, эмоциональная неуравновешенность, немотивированная раздражительность, идиосинкразии.
- Эпизоды мигрени или мигренеподобные боли.
- Кетонурия, эпизоды гиперкетонурии без клинических проявлений или с единичными симптомами.
- Эпизоды АК в анамнезе.

Несмотря на ясность и четкость клинических проявлений АС, дифференциальный диагноз представляет определенные трудности. Прежде всего необходимо исключить дебют сахарного диабета. При этом основными дифференциальными критериями являются тщательно собранный анамнез, показатели уровня сахара в крови и моче.

Основная задача лечебных мероприятий при АС у детей состоит в купировании АК, реабилитации, профилактике рецидивов и улучшении качества жизни.

На 1-м этапе предвестников и начальных симптомов лечение направлено на элиминацию кетонов и купирование ацидоза. Прежде всего необходимо очистить кишечник 1% раствором бикарбоната натрия (2 раза в день). Поить каждые 10-15 мин чайной ложкой (детей в возрасте от 6 до 10 лет – столовой ложкой). Растворами для проведения оральной регидратации могут быть сладкий чай с лимоном, регидрон, гастролит, негазированная

среднеминерализованная щелочная вода («Поляна квасова», «Боржоми», компот из сухофруктов).

Ребенок не должен голодать, однако диету подбирают, соблюдая принцип ацетогенности (без включения жира, пуриновых оснований и раздражающих компонентов). В рационе должны преобладать жидкие гречневая, геркулесовая, манная каши, сваренные на воде, овощной (крупяной) суп, картофельное пюре, печеные яблоки, галетное печенье. Длительность таких пищевых ограничений составляет не менее 5 дней.

Учитывая наличие спастического болевого абдоминального компонента, в комплексном лечении АК используются как системные, так и селективные спазмолитики: дротаверин – детям в возрасте от 1 до 6 лет по 10-20 мг 2-3 раза в сутки, детям школьного возраста – 20-40 мг 2-3 раза в сутки; риабал в таблетках или суспензии детям от 0 до 6 лет 0,5-1 мг/кг/сут в 3 приема, детям от 6 до 12 лет – 1 таблетка в сутки; пинаверия бромид с 5-летнего возраста – 50-100 мг/сут.

С целью элиминации кетонов целесообразно назначение энтеросорбентов.

Целесообразна седативная фитотерапия: настойка валерианы, отвар ромашки, экстракт травы пассифлоры.

В случае если на 1-м этапе купировать АК по ряду причин не удалось (несоблюдение назначений врача, поздно начатое лечение и др.), развивается криз (2-й этап), который чаще всего сопровождается многократной или неукротимой рвотой. Длительность рвоты от нескольких часов до 1-3 суток. Лечение направлено на купирование рвоты, кетоацидоза, гипогликемии, коррекцию водно-электролитного обмена. Основные принципы терапии остаются такими же, как на 1-м этапе, но при нарастающем эксикозе необходима интенсивная инфузионная терапия. В качестве инфузионных растворов используются наименее концентрированные: 5% раствор глюкозы и кристаллоидные натрийсодержащие растворы (0,9% раствор натрия хлорида, раствор Рингера) в соотношении 1:1 или 2:1 с учетом показателей водно-электролитного обмена. Общий суточный объем растворов составляет 30-50 мл/кг/сут. Целесообразна энергетическая коррекция: кокарбоксилаза 50-100 мг разово внутривенно или внутримышечно и 5% раствор аскорбиновой кислоты (1-2 мл/сут внутривенно).

Если ребенок пьет охотно, инфузию можно полностью или частично заменить оральной регидратацией.

При неукротимой рвоте показано парентеральное назначение метоклопрамида (для детей до 6 лет разовая доза 0,1 мг/кг, детям от 6 до 14 лет – 0,5-1,0 мл). Учитывая возможные нежелательные побочные эффекты со стороны нервной системы (головокружение, экстрапирамидные нарушения, судороги), введение препарата более 1-2 раз нежелательно.

Спазмолитики продолжают вводить и на 2-м этапе лечения (дротаверин, платифиллин) в возрастных дозировках.

После купирования рвоты и нормализации метаболических процессов рекомендуется постепенный переход на гипокетогенную диету, привычную для каждого ребенка. Показана жидкость в большом количестве (неконцентрированный компот из сухофруктов, сладкий чай с лимоном; слабоминерализованные щелочные минеральные воды («Лужанская», «Поляна») чередуют со среднеминерализованными – «Моршинской» и «Трускавецкой»). Из лекарственных препаратов на этом этапе назначаются сорбенты (5-7 дней), метаболические модуляторы в течение 3-4 недель. Если у ребенка остается длительно сниженным аппетит и это сказывается на качестве жизни, целесообразно назначение ферментного препарата с низкой липазной активностью (дигестин в течение 2 недель).

Стратегия терапевтических мероприятий по лечению детей с АС на 3-м этапе направлена на нормализацию обмена веществ, профилактику рецидивов АК, улучшение качества жизни. Большое значение в жизнедеятельности детей с АК имеет правильное питание, основными принципами которого являются следующие:

- в течение всей жизни необходимо придерживаться диеты гипокетогенного характера; ограничить продукты, перегруженные жирами, белками и кетогенными аминокислотами; исключить из рациона концентрированные мясные, костные, рыбные и грибные бульоны, мясо молодых животных и птиц, жирные сорта мяса, субпродукты; сметану и ряженку; помидоры, баклажаны, цветную капусту в вареном виде, бобовые; шоколад, апельсины, напитки, содержащие кофеин, холодные и газированные напитки, а также модифицированные продукты (сублимированные и трансгенные);
- обеспечить физиологические потребности организма в условиях пищевых ограничений, усилить рацион молочными и молочнокислыми продуктами, крупами, овощами и фруктами, обогащенными витаминами и клетчаткой;
- целесообразен дробный и частый прием пищи (5-6 раз в сутки);

– насильно не кормить;

– в рационе должно быть много жидкости с превалированием щелочных напитков (негазированная слабоминерализованная щелочная вода, лимонные напитки, зеленый чай, неконцентрированный компот из сухофруктов).

Значительную роль в профилактике обострений АС играет санация хронических очагов инфекции, улучшение функционального состояния печени, мочевыделительной системы и клеточного метаболизма.

С целью нормализации функции печени используются гепатопротекторы, мембраностабилизаторы и антиоксиданты. К ним относятся препараты расторопши пятнистой, артишока, чистотела.

Для нормализации метаболических процессов детям с АС целесообразно назначать модуляторы обменных процессов (оротат калия и др.). Эффект их воздействия проявляется усилением адаптационных процессов организма, уменьшением интенсивности свободнорадикального окисления в митохондриях.

В связи с наличием у детей с АС невротических и неврозоподобных реакций используются седативные фитопрепараты.

Известно, что одним из ведущих звеньев обменных нарушений у детей с АС является нарушение пуринового обмена с формированием гиперурикемии и псевдоподагры. Имеет место ускорение образования эндогенных уратов из нуклеиновых кислот. Мочевая кислота и ее соли оказывают кофеноподобное действие на нервную систему и мышечную ткань, обуславливая высокую немотивированную возбудимость. Это объясняется тем, что кофеин (1-, 3-, 7-триметилксантин) и мочевая кислота (тригидроксиксантин) имеют сходную формулу и циклическую структуру. Повышенное содержание мочевой кислоты в сыворотке крови обусловлено не столько усилением ее синтеза, сколько нарушением механизма повторного использования пуринов и пиридинов, уменьшением их экскреции, уриколизом. Процесс коррекции пуринового обмена сложный и включает в себя как постоянную гипокетогенную диету и умеренные физические нагрузки, плавание, так фито- и медикаментозную терапию.

Лечение гиперурикемии – одно из важнейших направлений в комплексной терапии детей с АС, ассоциированным с гиперурикемией, и предусматривает использование лечебных средств, которые улучшают условия элиминации из организма мочевой кислоты и ее солей. Препаратами первой линии являются

общеизвестные фитосборы: отвар плодов можжевельника, хвоща полевого, отвар и настой листьев брусники, марены красильной. Однако фитосборы условно дозированы, и их длительное использование ведет к повышению элиминации электролитов. При выраженной урикемии назначаются урикозурические и урикодепрессантные (аллопуринол, оротовая кислота) препараты, однако необходимость их пролонгированного использования, токсическое действие большинства из них, особенно урикодепрессантов, на печень и почки ограничивают возможности применения их в детском возрасте.

В связи с этим в последнее время во врачебной практике нефрологов, урологов, педиатров широко используется фитопрепарат Канефрон Н компании «Бионорика АГ» (Германия), в состав которого входят три стандартизованные растительные экстракта: корень любистка, трава золототысячника, листья розмарина. Высокое качество Канефрона Н обусловлено новейшей технологией производства в экологически чистых условиях. Фитопрепарат комплексно влияет на почки и мочевыводящие пути, оказывает антимикробное, противовоспалительное, спазмолитическое, диуретическое и нефропротекторное действие, способствует нормализации рН мочи. Это имеет важное значение при кристаллурии, которая бывает у многих детей и вызывает микротравматизацию и воспалительный процесс в мочевыводящих путях. Установлено также, что Канефрон Н улучшает условия для выведения солей мочевой кислоты – снижает урикемию, благодаря чему предупреждает эпизоды АК. Эти два обстоятельства – снижение урикемии, что предупреждает рецидивы АС, и лечебное воздействие на мочевыводящие пути – обосновывают целесообразность использования Канефрона Н у детей с АС.

Для детей с АС очень важно соблюдение режима. Необходимо избегать физических и психоэмоциональных перегрузок, гиперинсоляции и перегрева в душных помещениях. Целесообразно ограничить время просмотра телевизора и работы с компьютером. Большое значение имеют постоянные дозированные физические нагрузки, достаточное пребывание на свежем воздухе, водные процедуры (плавание, контрастный душ, обливания). Эти простые процедуры гармонизируют нервную систему и оказывают значительное положительное воздействие на процесс оптимизации обмена веществ. Детям с АС противопоказаны лишние и чрезмерно резкие раздражители, окружающим не следует восхищаться их повышенным любопытством и скоростью психического развития, нужно стараться развивать у них тормозные реакции. Ребенку и его окружению необходимо

придерживаться правил психогигиены, что значительно уменьшит психоэмоциональную нагрузку и предупредит АК; врачу нужно помочь родителям наладить режим и микросоциальную среду.

Целесообразно ежегодно осуществлять санаторно-курортное лечение в условиях питьевого режима с использованием слабоминерализованных щелочных минеральных вод.

АК у большинства детей заканчиваются после 10-12 лет. Однако это лишь «верхушка айсберга». Сохраняется высокая вероятность развития в дальнейшем манифестных форм таких заболеваний, как подагра, абдоминальное ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, СД 2 типа, мочекаменная и желчекаменная болезни, артериальная гипертензия с ранним дебютом. В связи с этим дети с АС расцениваются как группа риска и подвергаются диспансерному наблюдению педиатра, эндокринолога, психоневролога, нефролога.

Рекомендуется раз в году проводить стандартный тест на толерантность к глюкозе, УЗИ почек, печени и гепатобилиарной системы. Целесообразно периодически (раз в 6 месяцев) оценивать уровень мочевой кислоты в крови и моче методом определения транспорта солей, проводить общий анализ мочи с определением рН и осуществлять его коррекцию.

Обязателен ацетонурический мониторинг, который позволит диагностировать и корректировать метаболические нарушения на доклиническом этапе.

Таким образом, АС является одной из манифестных форм мочекишечного диатеза и относится к метаболическим, генетически детерминированным патологическим состояниям, реализация которых в значительной степени зависит от микросоциума и образа жизни ребенка и окружающих его людей.