ФГБОУ ВО
«ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»
Минздрава России
Кафедра пропедевтики педиатрии

АЦЕТОНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ИНФЕКЦИИ: ПАТОГЕНЕЗ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ И НЕОТЛОЖНАЯ ТЕРАПИЯ

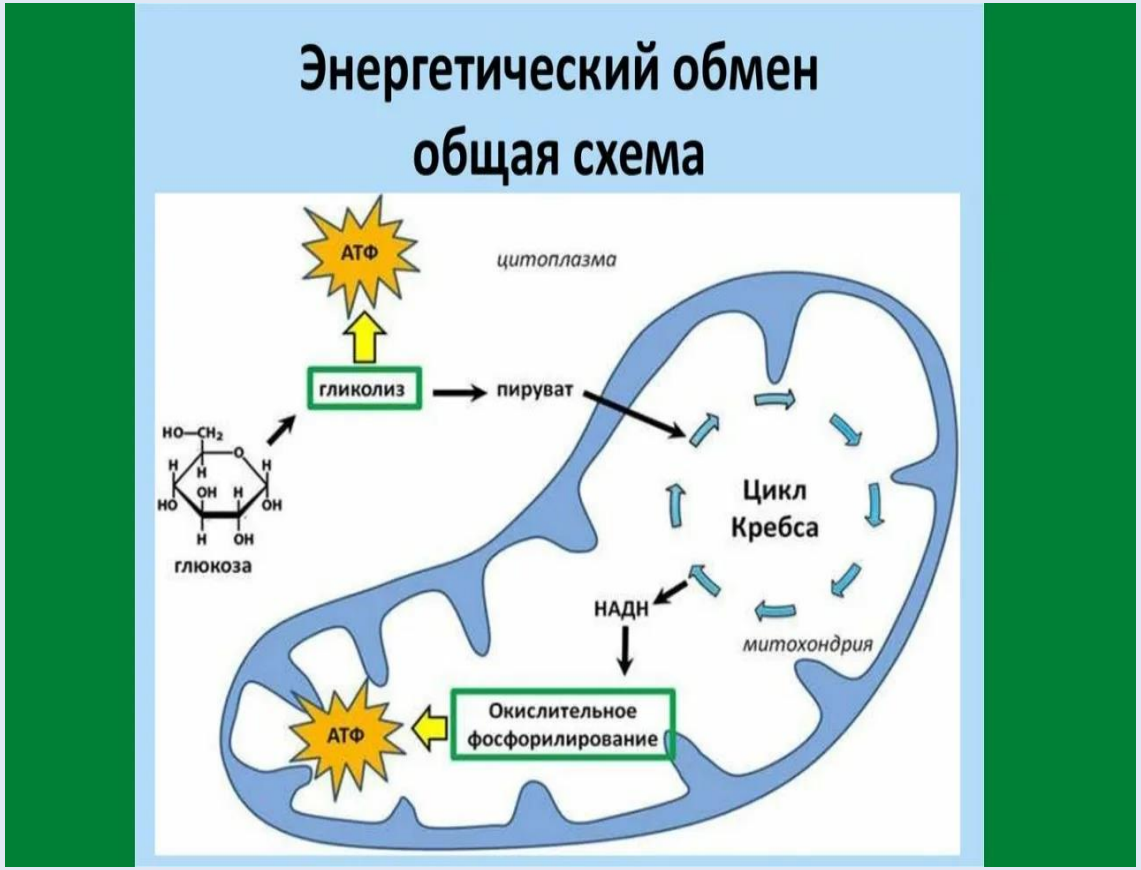
Докладчик: к.мед.н., доцент Пошехонова Ю.В.

Физиология энергетического обмена

- **Кетоновые тела (ацетоновые тела)** — **группа органических соединений, являющихся промежуточными продуктами обмена углеводов, жиров, белков. Кетокислоты — это продукт метаболизма ацетил-коэнзима А (ацетил-КоА), который при дефиците пищи образуется либо из собственных белков, либо из жира.**

К кетоновым телам относятся:

- **ацетон**
- **ацетоуксусная кислота (ацетоацетат)**
- **β-оксимасляная кислота (β-оксибутират)**

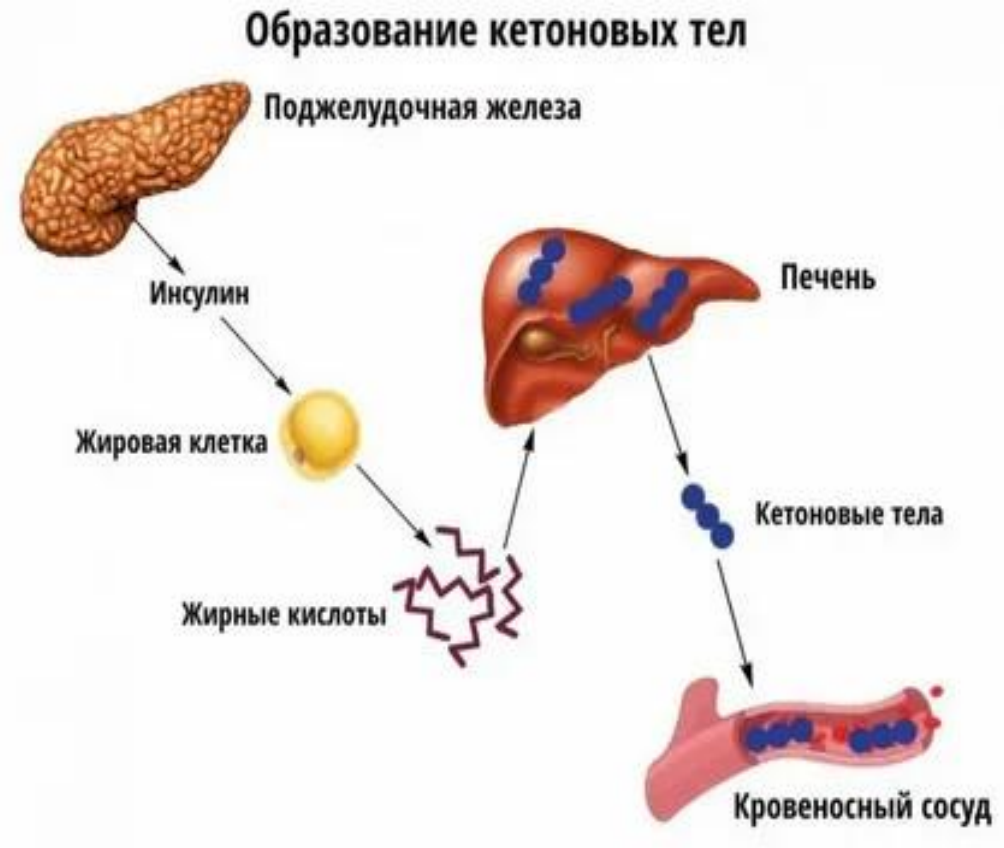


Физиология энергетического обмена

- **Кетоновые тела синтезируются в основном в митохондриях печеночных клеток из ацетил-КоА, который объединяет несколько ключевых метаболических процессов клетки. Содержание ацетил-КоА определяет направление клеточного метаболизма в данный момент: будет ли происходить синтез и накопление гликогена, жира и синтез белков или, наоборот, будут расходоваться ранее накопленные энергозапасы в организме.**



Биологическая роль кетоновых тел



- Образование **кетоновых тел** является физиологическим процессом и необходимой частью энергетического обмена. В процессе этого обмена происходит «сгорание» и взаимотрансформация углеводов, белков, жиров и других энергосубстратов с образованием энергии, которая либо превращается в тепло, либо аккумулируется в виде аденозинтрифосфата (АТФ).

Кетоновые тела это часть метаболического регулярного механизма для предотвращения излишней мобилизации жирных кислот и сдерживания протеолиза, что сберегает структурные белки организма. В норме **кетоновые тела** стимулируют выход инсулина из поджелудочной железы, что угнетает липолиз и таким образом ограничивает доставку липидов в печень и соответственно кетогенез.

Во время голодания **кетоновые тела** являются одним из основных источников энергии для мозга. В норме процессы синтеза и использования кетоновых тел уравновешены. Концентрация кетоновых тел в крови и в тканях обычно очень низка, поэтому содержание кетоновых кислот в плазме крови в норме присутствует в крайне низких количествах и составляет 0,1–0,3 ммоль (0,03–0,2 ммоль/л по ацетону).

- В педиатрической практике приходится сталкиваться с рецидивирующим ацетонемическим синдромом, который протекает с кетоацидозом (идиопатическая ацетонемическая рвота, недиабетический кетоацидоз, ацетонемическая циклическая рвота) как эпизодического (преимущественно на фоне острой инфекции), так и рецидивирующего вариантов течения

Ацетонемический синдром: терминология

- **Ацетонемический (рецидивирующий) синдром (АС)** — **болезненное состояние преимущественно детского возраста с периодическими кетотическими кризами с повторной (многократной) рвотой, которые обусловлены повышением в крови кетоновых тел крови свыше 30 мг/л в результате неполного окисления жирных кислот и/или распада кетогенных аминокислот, а также возможной гиперурикемией.**

Таранушенко Т. Е. Рецидивирующий ацетонемический синдром с циклической рвотой у детей. Медицинский совет. 2024;18(11):262–267. https://doi.org/10.21518/ms2024–227

Ацетонемический синдром — *самостоятельная нозологическая единица или симптом основного заболевания?*

- **В МКБ 10-го пересмотра АС не выделяется как отдельная нозологическая единица!**
- **АС имеет ряд синонимов — гиперкетонемия (R82.4), недиабетический кетоацидоз (E87.2), идиопатическая ацетонемическая рвота, циклическая ацетонемическая рвота.**
- **Все указанные состояния объединяет повышение уровня кетоновых тел (кетоз).**
- **По данным литературы, АС встречается у 4–6% детей в возрасте от 1 года до 12–13 лет.**

Таранушенко Т. Е. Рецидивирующий ацетонемический синдром с циклической рвотой у детей. Медицинский совет. 2024;18(11):262–267. https://doi.org/10.21518/ms2024–227

Ацетонемический синдром = Циклическая рвота?

- **В англоязычной литературе для обозначения состояний, сопровождающихся повторной рвотой, используется термин синдром циклической рвоты (Cyclic Vomiting Syndrome — CVS, впервые описан известным педиатром G. Samuel в 1882 г.).**
- **Большинство случаев CVS относится к функциональным расстройствам: встречается у 1,9–2,3% детей, причем девочки болеют чаще мальчиков. Пик диагностики заболевания приходится на возраст 3–7 лет.**
- **При исключении органической, метаболической, эндокринной патологии, различных ферментопатий диагноз CVS ставится на основе Римских критериев IV пересмотра 2016 г., согласно которым достаточно анамнестических данных, указаний на наличие 2 или более типичных эпизодов рвоты в течение последних 6 мес., стереотипности каждого приступа, а также наличие межприступных периодов, во время которых у детей отсутствуют признаки недомогания.**
- **В русскоязычных источниках состояния повторной рвоты обозначают как идиопатический ацетонемический синдром с циклической рвотой и акцентируют внимание на метаболических нарушениях, из которых к основным относят гиперкетонемию и изменения кислотно-щелочного равновесия (кетоацидоз, впервые описал Marfan в 1901 г.) с указанием критического возраста этого состояния 2–10 лет и прекращением эпизодов рвоты к пубертатному периоду.**

Таранушенко Т. Е. Рецидивирующий ацетонемический синдром с циклической рвотой у детей. Медицинский совет. 2024;18(11):262–267. https://doi.org/10.21518/ms2024–227

Дифференциальный диагноз

Синдром циклической рвоты	Ацетонемический синдром
Медиатор рвоты – серотонин	Медиаторы рвоты – кетоновые тела.
Самостоятельное заболевание	Вторичный синдром, развивающийся на фоне основного заболевания
Стереотипность приступов	Клиника приступов различается : от многократной рвоты до наличия только вялости и запаха ацетона изо рта
Не менее,чем 4-кратная рвота в разгаре	Рвота может быть редкая – 1-2 раза
Приступ в разгаре купируется плохо медикаментозными средствами, длится стереотипно для каждого больного	Приступ купируется в/в ИТ
Купируется в продроме антисеротониновыми препаратами	Купируется в продроме введением жидкости, глюкозы, стимуляцией диуреза, очищением кишечника, введением метоклопрамида
В межприступном периоде ребенок здоров	Часто наличие заболеваний ЖКТ

ПАТОГЕНЕЗ АЦЕТОНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

- **Первичная гиперкетонемия** развивается у детей с наследственно обусловленными нарушениями обмена веществ: дефицит гипоксантин-гуанилфосфорибозилтрансферазы (синдром Леша — Нихана); дефицит глюкозо-6-фосфатазы; повышение каталитической активности фермента фосфорибозил-пирофосфатсинтетазы.
- **Вторичная гиперкетонемия** является следствием различных заболеваний (синдром циклической рвоты, эндокринопатии, токсические поражения печени, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, гликогенозы, инфекционно-токсический синдром, голодание, ЧМТ, опухоли мозга и др.)
- **Идиопатическая кетотическая гипогликемия (ИКГ)** является диагнозом исключения, который может рассматриваться после исключения различных метаболических и эндокринных заболеваний, обычно протекает в легкой форме и проходит самостоятельно.

ПАТОГЕНЕЗ АЦЕТОНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

- ***Патогенез ацетонемической рвоты полностью не выяснен.***
- ***Тригеррами возникновения доминантного очага застойного возбуждения в гипоталамо-диэнцефальной области, индуцирующий нарушения жирового обмена (усиление кетогенеза, нарушение нормального использования кетоновых тел в связи с истощением углеводных запасов в организме) могут быть:***

  перенесенные инфекционные заболевания,

  травмы черепа,

  органические заболевания ЦНС.

- **В патогенезе ацетонемической рвоты могут иметь значение:**

  аномалии конституции,

  относительная несостоятельность энзимных систем печени,

  нарушения эндокринной регуляции метаболизма.

ПАТОГЕНЕЗ АЦЕТОНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

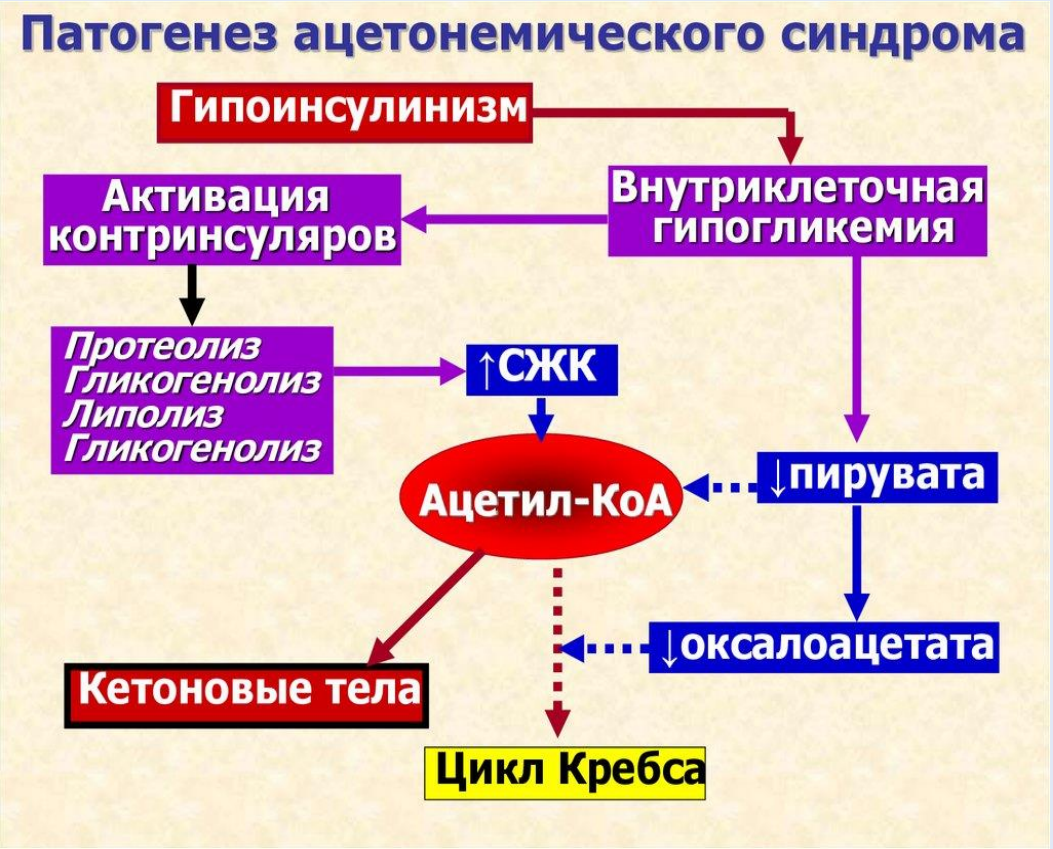
- ***Предрасположенность к рецидивирующей гиперкетонемии в дошкольном возрасте объясняют рядом особенностей детского организма, к которым относят:***

  - сниженную толерантность к пищевым жирам,

  - функциональную незрелость печени,

  - высокую интенсивность гликолиза и липолиза при повышенных энергетических потребностях

  и т. д.



ПАТОГЕНЕЗ АЦЕТОНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Многие исследователи расматривают АС с синдромом циклической рвоты как митохондриальную патологию, при которой нарушается энергетический обмен клетки в сторону преобладания более быстрого, но менее энергоемкого анаэробного метаболизма с образованием только 2 молекул АТФ, против 38 молекул при аэробном, и развитием дефицита энергии

ПАТОГЕНЕЗ АЦЕТОНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА при ОРИ

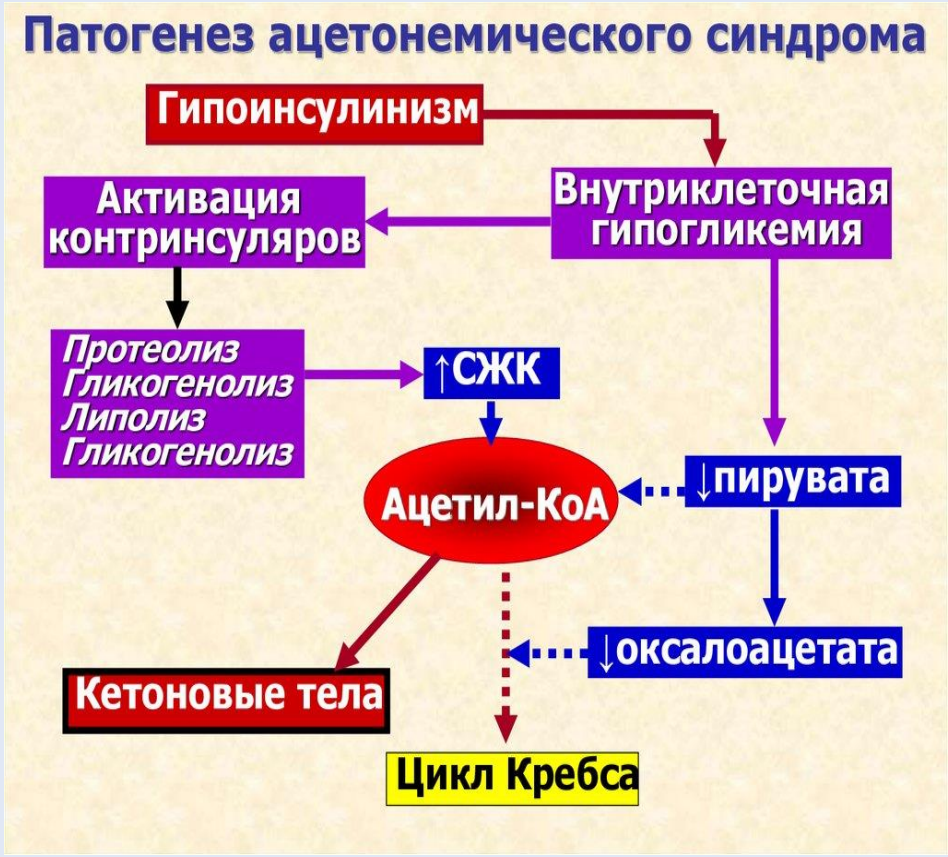
- *На фоне ОРИ у детей может возникать каскад метаболических нарушений, где инфекция выступает триггером, запускающим энергетический дисбаланс на фоне возрастной незрелости обменных процессов. В основе патогенеза лежит дефицит глюкозы (углеводов) как основного источника энергии. ОРВИ, особенно сопровождающаяся лихорадкой и интоксикацией, резко повышает энергетические потребности организма. Одновременно с этим у ребенка снижается аппетит, что приводит к недостаточному поступлению углеводов извне .*

- *В условиях углеводного голодания организм вынужден переключаться на альтернативный путь получения энергии — расщепление жиров (липолиз). Этот процесс происходит в печени с образованием большого количества ацетил-КоА, который затем превращается в кетоновые тела (ацетоацетат, в-оксибутират и ацетон) .*

- *Кроме того, при респираторной патологии присоединяется дыхательная гипоксия (недостаток кислорода), что еще больше снижает эффективность аэробного энергообразования и усугубляет метаболический криз .*

- *ОРИ может создавать в гипоталамо-диэнцефальной области доминантный очаг застойного возбуждения. Это приводит к нарушению центральной регуляции жирового обмена: усиливается кетогенез и нарушается нормальное использование кетоновых тел из-за истощения углеводных запасов .*

- *Таким образом, АС при ОРВИ — это вторичный метаболический синдром, отражающий срыв адаптационных возможностей организма ребенка на фоне инфекционного стресса.*



Клинические проявления ацетонемического синдрома:

- ■ Независимо от причин клиническая картина кетоацидоза обусловлена раздражением ЖКТ избытком кетоновых тел с появлением многократной или неукротимой рвоты (нарастание симптомов провоцируется попыткой напоить или покормить ребенка) и абдоминальной симптоматикой (схваткообразные или упорные боли в животе).
- ■ Симптомы эксикоза, ацидоза, гемодинамических нарушений (тахикардия, нарушения ритма, падение артериального давления, бледность и мраморность кожи, мышечная гипотония).
- ■ Токсическое действие метаболитов на ЦНС сопровождается появлением симптомов менингизма, нарушением сознания с беспокойством и возбуждением, которые сменяются вялостью, развитием сопора и комы, судорогами.
- ■ Обращает внимание запах ацетона в выдыхаемом воздухе, моче и рвотных массах.
- ■ В отдельных случаях отмечается повышение температуры тела до 37,5–38,5 °С.
- ■ В периферической крови может быть умеренный лейкоцитоз, нейтрофилез, повышение СОЭ.



Диагностика ацетонемического синдрома:

- ■ **Биохимические исследования.** Во время приступа наблюдается повышенный уровень кетонов (более 0,5 ммоль/л) или кетоацидоз (свыше 3 ммоль/л). Дополнительно исследуют концентрацию лактата, аммония, глюкозы, липидограмму, АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубин, амилазу, общий белок, мочевую кислоту, электролиты, мочевину, креатинин. В моче с помощью тест-полосок и качественного анализа определяют ацетон.
- **Методы визуализации**. Многократная рвота в сочетании с другими диспепсическими расстройствами требует проведения УЗИ органов брюшной полости, обзорной рентгенографии или КТ органов живота. При выраженной неврологической симптоматике потребуется обследование головного мозга с помощью нейросонографии, КТ или МРТ.
- **Дополнительные методы.** Для правильного подбора инфузионной терапии проводят расширенный анализ крови на электролиты, определяют показатели кислотно-щелочного равновесия. Чтобы исключить кишечные инфекции, назначают микробиологическое исследование рвотных масс, микроскопию и бакпосев кала. По показаниям исследуют уровни гормонов крови.
- Настоящее и будущее принадлежит методам **молекулярной диагностики**. Подход **NGS** (англ. **next generation sequencing**) имеет бесспорные преимущества, особенно в верификации нозологий с легкими биохимическими отклонениями или атипичными проявлениями, а также для выявления новых редких заболеваний.

ЛЕЧЕНИЕ АЦЕТОНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА:

- ■ **Лечение АС включает два этапа:**
- **Купирование ацетонемического криза.**
- **Мероприятия, направленные на профилактику рецидивов, в межприступный период.**

Купирование ацетонемического криза:

- ***Основное лечение рецидивирующего АС с циклической рвотой у детей направлено на устранение кетоза, ацидоза, эксикоза.***
- **Необходимо питание с ограничением жиров, исключение экстрактивных веществ, бульонов и мясных продуктов; рацион с преобладанием молочнорастительной пищи с достаточным количеством углеводов.**
- **Обильное питье (сладкий чай, отвары шиповника, сухофруктов, негазированная щелочная минеральная вода, 1–2% раствор гидрокарбоната натрия, комбинированные растворы для оральной регидратации).**
- **По показаниям – очистительная клизма и промывание кишечника 1–2% раствором гидрокарбоната натрия.**

Купирование ацетонемического криза:

- Тактика ведения ребенка с обезвоживанием основаны на рекомендациях ВОЗ (стандартная оральная регидратационная соль (ORS) содержит натрия хлорида 3,5 г, гидрокарбоната натрия 2,5 г, калия хлорида 1,5 г и безводной глюкозы 20 г в 1 л кипяченой воды).
- Внутривенное введение глюкозосолевых растворов проводится в зависимости от степени дегидратации, традиционный стартовый подход основан на применении изотонического раствора натрия хлорида и 5% раствор декстрозы в объемах, которые зависят от возраста и клинической ситуации.
- К факторам высокого риска развития тяжелого обезвоживания относят грудной и ранний возраст, низкую массу тела, указание на три и более эпизодов рвоты в течение последних суток, трудности с пероральным восполнением жидкости (невозможность или отказ от питья), признаки белково-энергетической недостаточности.

Купирование ацетонемического криза:

- ***Коррекция метаболического ацидоза раствором бикарбоната натрия 5% проводится при тяжелом ацидозе (pH < 7,1) и гипотензии.***

Расчет необходимого количества бикарбоната натрия выполняется по формуле Мелленгаарда–Аструпа:

HCO3 – (ммоль) = BE 0,3 m (масса тела пациента в кг),

при этом 1 мл 8,4% раствора равен 1 ммоль.

Введение раствора осуществляется медленным титрованием из расчета 1–2 ммоль/кг в час до достижения pH 7,2 (при болюсном введении препарата может наступить снижение артериального давления, повышение внутричерепного давления и риск отека головного мозга).

- **Назначение бикарбонатов требует мониторинга кислотно-щелочного состояния обозначенных электролитов.**
- ***Альтернативой раствору бикарбоната натрия может быть* трометамол*, который является буфером, не содержащим натрия и не образующим CO2 в процессе реакции с кислотами (отсутствие натрия в молекуле трометамола позволяет использовать препарат при гипернатриемии)***

Купирование ацетонемического криза:

- **Симптоматическая медикаментозная терапия включает:**

  противорвотные средства,

  спазмолитики,

  энтеросорбенты,

  ферменты,

  кофакторы углеводного обмена (кокарбоксилаза, тиамин, пиридоксин),

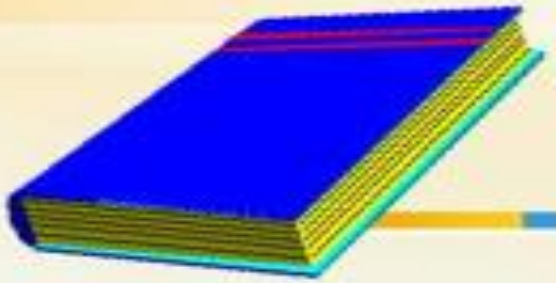
  ондансетрон, антагонист рецепторов серотонина 3-го типа (при синдроме циклической рвоты).

- ***Важно помнить о необходимости этиотропной терапии при вторичном АС.***

Диетическое питание — важный фактор профилактики приступов циклической рвоты!

- **Диетическое питание предусматривает рациональное питание по возрасту с:**
  - **исключением из рациона продуктов, содержащих большое количество пуринов (концентрированные мясные и рыбные бульоны, телятина, мясо птицы, субпродукты, копчености, рыбные консервы),**
  - **ограничением растительных продуктов с высоким содержанием пуриновых оснований (фасоль, горох, бобы, чечевица, грибы, щавель, шпинат, ревень, спаржа),**
  - **ограничением чая, кофе, какао, шоколада.**

Рекомендуются молоко, кисломолочные продукты, яйцо, картофель, пшеничные и крупяные изделия, овощи, фрукты, ягоды, цитрусовые (лимон, грейпфруты), растительные масла с низкими кетогенными свойствами.





Благодарим за внимание!



