

Метаболічна корекція ацетонуричного синдрому у дітей

Одним з актуальних питань у практиці лікаря-педіатра, що сьогодні потребує особливої уваги, є забезпечення оптимального патогенетично обґрунтованого підходу до корекції метаболічних станів, які супроводжуються ацетонемією та ацетонуриєю. Ефективність ведення пацієнтів із ацетонуричними кризами насамперед залежить від забезпечення достатньої регідrataції, адекватної підтримки водно-електролітного балансу клітин і тканин та повноцінного відновлення енергетичного балансу в організмі шляхом стимуляції процесів, які протікають у циклі трикарбонних кислот. У рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сьома академічна школа з педіатрії», яка відбулася 15-17 жовтня 2020 року, темі метаболічного підходу у корекції ацетонуричного синдрому у дітей присвятила свою доповідь голова асоціації педіатрів м. Києва, завідувачка кафедри дитячих і підліткових захворювань Національної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, заслужений лікар України, експерт МОЗ України, доктор медичних наук, професор Галина Володимирівна Бекетова.

Ацетонуричний (кетонуричний) синдром — це сукупність симптомів, що зумовлені підвищенням вмісту в сироватці крові/сечі кетонів (ацетону, ацетооцтової та β-оксимасляної кислот) — продуктів неповного окислення і розпаду жирних кислот та/або кетогенних амінокислот. Це метаболічне порушення не є самостійною нозологічною одиницею, а лише окремих станом, який може супроводжувати інші соматичні захворювання. У міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) ацетонемічний синдром не виділяють, проте виокремлюють інший стан — синдром циклічного блювання (СЦБ), який також є в Римських критеріях-IV (2016) щодо функціональних гастроінтестинальних розладів у новонароджених та малюків віком до 4 років та дітей від 4 до 18 років. Діагностика СЦБ базується на наявності усіх трьох діагностично значущих критеріїв. Зокрема, присутність двох або більше періодів інтенсивної, нестримної нудоти й пароксизмального блювання тривалістю від години до декількох днів протягом 6 місяців, стереотипність цих епізодів (кожен наступний випадок загострення аналогічний попередньому за часом виникнення, тривалістю та інтенсивністю) та наявність міжкризового періоду свідчить про СЦБ (D.A. Grossman et al., 2016). Окрім СЦБ, у МКХ-10 наведені й інші шифри: R11 (нудота та блювання), R82.4 (ацетонурія), які також розглядаються у контексті ацетонуричного синдрому — маркера групи високого ризику розвитку соціально значущої соматичної патології в дорослому віці (жовчнокам'яної та сечокам'яної хвороб, подагри, цукрового діабету, метаболічного синдрому та окремих психологічних розладів). Схильність до розвитку метаболічних порушень є найбільш характерною для дітей з певними конституціональними особливостями, які пов'язані з недостатньою активністю ферментів печінки, низькою ацетилювальною здатністю ацетил-КоА, порушенням обміну молочної та сечової кислоти з формуванням гіперурикемії, оксалатуриї та швидким розвитком гострих порушень обмінних процесів при дії стресових факторів, що клінічно супроводжується ацетонемічним (ацетонуричним) станом. Крім того, для цієї групи дітей є характерним високий ризик формування акцентуації особистості та низький рівень активності алкогольдегідрогенази, що у майбутньому може проявлятися підвищеною ймовірністю розвитку алкогольної залежності.

У нормі кетонів тіла у невеликій кількості синтезуються в печінці, окислюються в головному мозку, міокарді, скелетній мускулатурі та екскретуються нирками, легенями, через травний тракт. Однак при їх надмірній продукції та певних конституційних особливостях розвиваються характерні для дітей клінічні симптоми ацетонурії.

Відомо, що катаболічні шляхи вуглеводного, білкового і жирового обміну перехресуються в циклі Кребса (циклі трикарбонних кислот) — універсальному шляху енергозабезпечення організму, який насамперед використовує вуглеводний компонент для нормальної діяльності клітин організму. Проте в умовах дефіциту вуглеводів активується процес розпаду жирів (ліполіз), який є метаболічною основою надмірної продукції кетонів (кетогенезу). Головним фактором, який сприяє розвитку цього стану, є дефіцит глікогену у дітей з високим рівнем метаболізму та недостатня активність ферментів, необхідних для окиснення жирних кислот. Таким чином, накопичення надмірної кількості кетонів тіл в організмі призводить до виникнення блювання, інтоксикації, зневоднення та втрати електролітів, формування

метаболічного ацидозу і дефіциту енергії. Метаболічні порушення можуть розвиватися гостро чи після передвісників та супроводжуватися частим багаторазовим блюванням, стійкою нудотою, відсутністю апетиту, запахом ацетону з рота, абдомінальним болем, дегідратацією, розвитком гіподинамії, загальної слабкості та сонливості, при цьому останні дві клінічні ознаки можуть свідчити про дебют цукрового діабету, який потрібно виключити у цій ситуації. Крім того, у дітей можуть бути присутні гемодинамічні порушення (зниження артеріального тиску, ослаблення тонів серця, тахікардія). Відсутність вчасної корекції стану може призвести до розвитку коми.

Переважає діагностика кетонурії/кетонемії не викликає труднощів у лікарів, оскільки базується на оцінці характерних клінічних ознак і об'єктивних даних, результатів клініко-лабораторних досліджень (експрес-тесту на кетони, загального аналізу крові, загального аналізу сечі та аналізу крові на глюкозу). Виявлення кетонів тіл у сечі — непрямий показник кетонемії/ацетонемії, оскільки 3 плюси ацетонурії відображають підвищення рівня кетонів тіл у крові у 400 разів, а 4 плюси — у 600 разів. При проведенні експрес-тесту на кетони необхідно пам'ятати про те, що в основі тестових систем лежить визначення рівня ацетоацетату, а не усіх кетонів, тому в практиці лікаря-педіатра можуть зустрічатися випадки яскравої клінічної картини кетозу при негативному експрес-тесті на кетонів тіла. Перед використанням тест-смужок потрібно перевірити термін їх придатності, який може варіювати залежно від виробника.

При повторних епізодах ацетонурії у міжкризовий період та супутній кристалурії рекомендовано визначити добову екскрецію солей із сечею, при мігренеподібному болю — електроенцефалографію з картуванням зон головного мозку з подальшим спостереженням у невролога та при обтяженому сімейному анамнезі щодо цукрового діабету — контроль рівня глюкози 2 рази на рік під наглядом ендокринолога.

Діагностично важливим аспектом на етапі первинного звернення дітей з ацетонуричним синдром є виключення клінічної маніфестації цукрового діабету та симптомів тривоги, таких як: початок ацетонуричних кризів на першому році життя, повторюваність епізодів ацетонурії більше 3 разів на рік та сімейний анамнез захворюваності на цукровий діабет з виключенням його дебюту.

Говорячи про підходи до корекції ацетонуричного синдрому, слід зазначити, що вони відрізняються від таких при СЦБ, які базуються на рекомендаціях Римських критеріїв-IV (2016) та включають використання ципрогептадину у дітей молодше 5 років та амітриптиліну у дітей старше 5 років, пропранололу для профілактики повторних епізодів, фенобарбіталу, альтернативних методів (вальпроєвої кислоти, габапентину), мітохондріальних кофакторів (коензиму Q, L-карнітину). Терапія гострого епізоду СЦБ полягає у поєднанні медикаментозного лікування з адекватною гідратацією (D.A. Grossman et al., 2016). У той час, як при ацетонуричному синдромі рекомендовано дотримуватися високоенергетичної BRAT-дієти (bananas, rice, applesauce, toast) зі споживанням бананів, рису, пюре з печених яблук, підсушеного хліба та наступним розширенням раціону (додаванням чаю та йогурту) та використанням гіпокетогенної дієти з урахуванням типу кристалурії (оксалатуриї, уратуриї чи фосфатуриї). Під час розвитку гострого метаболічного порушення показана симптоматична терапія (протиблювотні засоби — високоселективні блокатори серотонінових



Г.В. Бекетова

5-НТ₃-рецепторів (ондансетрон)), активна регідrataція (гіпоосмолярні розчини для оральної та кетоспирти для парентеральної регідrataції) та метаболічна корекція шляхом призначення комплексу амінокислот L-аргініну та бетаїну, які вдало поєднуються у складі засобу **Гепазак** (Acino, Швейцарія).

L-аргінін є субстратом для ендогенного синтезу оксиду азоту (NO), який є універсальним вазодилататором і антиоксидантом та впливає на розширення кровоносних судин, васкулярну репарацію, імунну відповідь та покращення мікроциркуляції в усіх органах та тканинах організму. L-аргінін також сприяє утворенню нетоксичного продукту обміну аміаку — сечовини, що забезпечує зв'язування та виведення кінцевих продуктів обміну та підтримку азотистого балансу. Крім того, амінокислота аргінін є субстратом для синтезу креатину, що забезпечує налагодження енергетичного метаболізму у клітині та стимуляцію процесів у циклі Кребса і сприяє покращенню роботи цитохромоксидазної системи (цитохром P450), що посилює детоксикаційну функцію печінки та прискорює виведення токсичних речовин. Відома й роль L-аргініну у забезпеченні метаболічного та анаболічного ефектів, нормалізації внутрішньоклітинного обміну в гепатоцитах (Y.X. Jia et al., 2006; Z. Zakula et al., 2007; S.S. Soskie et al., 2011; R.A. Sukhovshin, M.A. Gilinsky, 2013).

Паралельно бетаїн розглядається як донор метильних груп, що забезпечує метаболічний, гепатопротекторний та мембраностабілізуючий ефекти. Крім того, бетаїн є універсальним осмопротектором, що сприяє підтримці водно-електролітного балансу клітин і тканин та дезінтоксикації.

Використання комплексу L-аргініну та бетаїну покращує детоксикаційні властивості печінки, забезпечує належну гепато- та актопротекцію, підтримує нормальне кровопостачання і процеси мікроциркуляції в печінці, сприяє відновленню енергетичного балансу в організмі дитини, що свідчить про ефективність дієтичної добавки **Гепазак** для підтримки нормального функціонування гепатобілярної системи при ацетонуричному синдромі.

Для корекції ацетонурії **Гепазак** рекомендовано призначати дітям з 3 років по 1-2 саше на добу (зранку і ввечері), попередньо розчинивши вміст одного саше у 100 мл (половина склянки) води та приймати по 1 чайній ложці кожні 10-15 хв. Загальну тривалість корекції ацетонуричного стану лікар визначає індивідуально.

Оскільки **Гепазак** — протиастенічний засіб з анаболічними, мембраностабілізуючими та гепатопротекторними властивостями, його рекомендовано призначати у складі комплексної корекції станів, пов'язаних із попередньо перенесеними респіраторними вірусними інфекціями, діареєю, стресами, нерациональним харчуванням, у період підвищених фізичних та психологічних навантажень, при функціональних гастроінтестинальних розладах та глистяних інвазіях.

Таким чином, причинами кетонурії/кетонемії у дитячому віці можуть бути різні стани/хвороби, що потребують диференційованого підходу на етапах діагностики та лікування. При цьому активна регідrataція та застосування патогенетично обґрунтованої метаболічної корекції (комбінації амінокислот L-аргініну та бетаїну у складі дієтичної добавки **Гепазак**) розглядається як основа купування метаболічного кризу.

Підготувала Ірина Неміш

ГЕПАЗАК

КОМПЛЕКС L-АРГІНІНУ ТА БЕТАЇНУ



КОМПЛЕКС АМІНОКИСЛОТ БЕТАЇНУ ТА L-АРГІНІНУ у зручній формі саше для допомоги при АЦЕТОАНЕМІЧНОМУ СИНДРОМІ*



ГЕПАЗАК. Дієтична добавка.

Склад пакету-саше: L-аргінін — 0,64 мг, бетаїн — 1,0 г, очищена вода, сахароза, регулятори кислотності (яблучна кислота, лимонна кислота), ароматизатор виноградний, консервант — сорбат калію.

Рекомендації до споживання: ГЕПАЗАК може бути рекомендований в якості дієтичної добавки до раціону харчування осіб, що знаходяться під впливом шкідливої дії факторів навколишнього середовища, при станах, пов'язаних з порушенням білкового метаболізму (стреси, астенія, травми, голодування та ін.), як додаткове джерело аргініну та бетаїну, з метою підтримки нормальної функції гепатобіліарної системи, загального зміцнення організму; як додаткове джерело аргініну та бетаїну, для корекції ацетонемічних станів у дітей віком від 3-х років з метою нормалізації функціонального стану гепатобіліарної системи та усунення наслідків інтоксикації. Поєднання аргініну та бетаїну сприяє: підвищенню синтезу білків та фосфоліпідів мембран гепатоцитів, покращенню детоксикаційні можливостей печінки шляхом дезактивації аміаку, підтримки нормального кровообі-

гу та процесів мікроциркуляції у печінці, зменшенню гіпоксії печінки. Бетаїн сприяє підтримці нормального рівня гомоцістеїну.

Перед застосуванням обов'язкова консультація лікаря. Не є лікарським засобом. UA-GEPA-EIM-042019-001.

Спосіб споживання та рекомендована добова доза: дорослим по 1–3 саше на добу після прийому їжі. Вміст одного саше можна розчинити у невеликій кількості води або приймати без води. Дітям в віці від 3-х років в комплексному лікуванні ацетонемічного синдрому — приймати по 2 саше на добу (зранку та ввечері). Вміст одного саше розвести в половині склянки (100 мл) питної води та приймати по 1 чайній ложці кожні 10–15 хвилин.

Виробник: ERBOZETA S.P.A., Strada delle Seriole 41/43, loc. Galavotto — 47894 Chiesanuova (SMR), Республіка Сан Марино на замовлення Pharmunion LLC, 3524 Silverside Road, Suite 35B, Wilmington, Delaware, 19810, США.

*Інформація з листку-вкладишу дієтичної добавки Гепазак.

Імпортер (прийняття претензій від споживачів):

ТОВ «Асано Україна», компанія Acino Group,
бул. І. Лепсе, 8, м. Київ, 03124, Україна, тел.: +38 (044) 281-23-33.

 **acino**