

Рецидивирующий ацетонемический синдром с циклической рвотой у детей

Т.Е. Таранушенко, <https://orcid.org/0000-0003-2500-8001>, tetar@rambler.ru

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

Резюме

Рецидивирующий ацетонемический синдром (АС) относится к патологическим состояниям 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 другими метаболическими нарушениями. 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 (кетозидоз). Необходимость обсуждения проблемы обусловлена значительной частотой случаев, в том числе требующих госпитализации пациентов, полиэтиологичностью данного состояния, сложными и во многом неоднозначными механизмами развития, трудностями дифференциальной диагностики и неопределенностью прогноза. 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. В обзорной статье представлены современные литературные данные по рецидивирующему ацетонемическому синдрому с циклической рвотой, при этом обращено внимание на терминологические аспекты проблемы, обсуждаются наиболее значимые этиологические факторы и патогенетические механизмы развития кризисных состояний, а также диагностические и терапевтические стратегии. Статья относится к дискуссионным публикациям и предназначена для педиатров, врачей общей практики, детских эндокринологов, гастроэнтерологов, специалистов по оказанию скорой и неотложной помощи.

Ключевые слова: дети, циклическая рвота, ацетонемический синдром, недиабетический кетозидоз, гиперкетонемия, гипогликемия, кетогенез

Для цитирования: 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>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Recurrent acetonemic syndrome with cyclic vomiting in children

Tatiana E. Taranushenko, <https://orcid.org/0000-0003-2500-8001>, tetar@rambler.ru

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

Recurrent acetonemic syndrome (AS) refers to pathological conditions predominantly in childhood with periodic ketotic crises with repeated (multiple) vomiting, which are caused by an increase in blood ketone bodies over 30 mg/l as a result of incomplete oxidation of fatty acids, and/or breakdown of ketogenic amino acids, as well as other metabolic disorders. The need to discuss the problem is due to the significant frequency of cases, including those requiring hospitalization of patients, the polyetiology of this condition, the complex and largely ambiguous mechanisms of development, the difficulties of differential diagnosis and the uncertainty of the prognosis. The article presents modern literature data on recurrent acetonemic syndrome with cyclic vomiting, drawing attention to the terminological aspects of the problem, discussing the most significant etiological factors and pathogenetic mechanisms of the development of crisis conditions, as well as diagnostic and therapeutic strategies. The article relates to discussion publications and is intended for pediatricians, general practitioners, pediatric endocrinologists, gastroenterologists, and emergency care specialists.

Keywords: children, cyclic vomiting, acetonemic syndrome, non-diabetic ketoacidosis, hyperketonemia, hypoglycemia, ketogenesis

For citation: Taranushenko TE. Recurrent acetonemic syndrome with cyclic vomiting in children. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(11):262–267. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-227>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В детском возрасте одним из наиболее частых дисметаболических состояний является кетоз (повышенное содержание в тканях организма кетоновых тел), который характеризуется расстройством обмена веществ в организме, возникающим при нарушении обмена жиров в печени на фоне недостатка углеводов и накопления в тканях и крови кетоновых тел (бета-оксимасляной и ацетоуксусной кислот и ацетона) [1, 2].

Рецидивирующий ацетонемический 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 [3, 4].

В МКБ 10-го пересмотра АС не выделяется как отдельная нозологическая единица.

ТЕРМИНОЛОГИЯ

В англоязычной литературе для обозначения состояний, сопровождающихся повторной рвотой, используется термин синдром циклической рвоты (Cyclic Vomiting Syndrome – CVS). Синдром циклической рвоты впервые описан известным педиатром G. Samuel в 1882 г., но этиология заболевания не однозначна, патогенез не расшифрован, а клиника ориентирована преимущественно на повторную рвоту. Появлению рвоты может предшествовать неприятное ощущение тошноты, которое связывают с потоком афферентных стимулов, поступающих в центр рвоты в продолговатом мозге (обсуждается вклад повышенного тонуса парасимпатической нервной системы). Синдром циклической рвоты может быть диагностирован как в детском возрасте (средний возраст 5 лет), так и во взрослой жизни (отдельно выделяют синдром каннабиоидной неукротимой рвоты). CVS встречается у 1,9–2,3% детей, причем девочки болеют чаще мальчиков. Пик диагностики заболевания приходится на возраст 3–7 лет, у школьников развивается редко. По мнению специалистов, большинство случаев CVS относится к функциональным расстройствам с наличием симптомов в течение как минимум 6 мес. (включая последние 3 мес.), тошнотой и/или рвотой, вызывающей беспокойство примерно 1 раз в нед. Важно, что подтверждение функционального характера этого расстройства может потребовать дополнительного обследования. 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 [5, 6].

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 (кетацидоз). Ацетонемический синдром (периодическая ацетонемическая рвота) впервые описал Marfan в 1901 г. с указанием критического возраста этого состояния 2–10 лет и прекращением эпизодов рвоты к пубертатному периоду. По данным литературы, АС встречается у 4–6% детей в возрасте от 1 года до 12–13 лет (средний возраст составляет 5,2 года), при этом в 90% случаев ведущим симптомом приступов АС является многократная рвота с преобладанием эпизода у девочек (соотношение девочки / мальчики = 11/9). 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. Ацетонемический синдром имеет ряд синонимов – гиперкетонемия (R82.4), недиабетический кетацидоз (E87.2), идиопатическая ацетонемическая рвота, циклическая ацетонемическая рвота. Все указанные состояния объединяет повышение уровня кетоновых тел (кетоз), которое в тяжелых случаях изменяет кислотно-щелочное равновесие со снижением pH (недиабетический кетацидоз) и сопровождается ацетонемической рвотой как наиболее ранним и типичным проявлением клинического симптомокомплекса АС [7, 8].

На схожесть клинических проявлений и возможность объединения CVS и АС указывают многие специалисты, что в перспективе не исключает подобного развития событий. С другой стороны, тождественность этих понятий признается не всеми практиками, что не позволяет исключить существования самостоятельных патологий – синдром циклической рвоты (генетическая близость с мигренью) и идиопатического ацетонемического синдрома с циклической ацетонемической рвотой (нарушения обмена веществ первичного или вторичного характера) [9–12].

ПАТОГЕНЕЗ АЦЕТОНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Патогенез АС с рвотой не однозначен. Весьма ракурсными являются представления об АС с синдромом циклической рвоты как о митохондриальной патологии, 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 [13, 14]. Данные нарушения могут быть взаимосвязаны с нарушениями пуринового обмена, поскольку сохранение энергии в организме обеспечивают нуклеотиды (АТФ-аденозинтрифосфат является основным источником энергии для клеток в частности и организма в целом) [15–18]. Из числа нуклеотидов аденин и гуанин относятся к пуриновым основаниям и метаболизируются до мочевиной кислоты, а тимин, цитозин и урацил являются пиримидиновыми и метаболизируются с образованием кетоновых тел, аммиака и β-изомасляной кислоты. Данные представления

патогенетически сближают синдром циклической рвоты при гиперурикемическом состоянии и синдром ацетонемической рвоты при гиперкетонемии [1, 10, 19–21].

Известно, что свободные пурины и их соединения выполняют исключительно важные функции: являются центральным звеном биосинтеза нуклеотидов, участвующих во внутриклеточных биохимических процессах; относятся к предшественникам ДНК и РНК, а также к промежуточным продуктам многих синтетических реакций; участвуют в энергетических процессах всех биологических систем, выполняют регулирующую роль в биологической активности клеток и т. д. Конечным продуктом пуринового обмена является мочевая кислота, повышенный уровень которой может быть как бессимптомным лабораторным феноменом, так и клинически значимой манифестной гиперурикемией. Повышенный синтез мочевой кислоты может сопутствовать АС, что в прошлом позволяло ряду авторов относить повторные приступы привычной кетотической рвоты к проявлениям нервно-артритической аномалии конституции (диатезу).

Ацетонемические состояния в сочетании с дефектами метаболизма пуринов и пиримидинов, при которых имеется избыточная продукция мочевой кислоты и/или ее предшественников, могут комбинироваться или инициировать отклонения других видов обмена (преимущественно углеводного и липидного) [1, 2, 21].

Кетоз развивается в условиях, когда скорость образования кетоновых тел преобладает над скоростью утилизации периферическими тканями и выведением их из организма, что сопровождается гиперкетонемией и далее кетоацидозом, что может быть обусловлено рядом причин [15, 19–21]:

- функциональным или наследственно обусловленным дефицитом ферментов печени,
- увеличенным количеством жирных кислот (повышенная мобилизация из жировых депо, избыточное поступление с пищей свободных жиров и/или кетогенных аминокислот),
- активацией липолиза,
- ограниченными возможностями организма по включению повышенных уровней ацетил-КоА в цикл Кребса.

Кетоновые тела образуются в печени из ацетил-КоА. Основная часть кетоновых тел окисляется в цикле Кребса до углекислоты и воды, другая часть кетоновых тел используется для синтеза стероидов, высших жирных кислот, фосфатидов, заменимых аминокислот.

При нормальном обмене веществ в отсутствие сбоев метаболизма часть ацетил-КоА вступает в реакцию с оксалоацетатом и продолжает участие в цикле Кребса с образованием энергии; другая часть ацетил-КоА используется для ресинтеза жирных кислот и образования холестерина и незначительная часть ацетил-КоА идет на образование кетоновых тел. При усилении липолиза образуется избыток ацетил-КоА и наряду с этим уменьшается количество оксалоацетата, что ограничивает ацетил-КоА в цикле Кребса. Кроме того, снижается активность ферментов, активирующих образование холестерина и жирных кислот. В итоге утилизация ацетил-КоА осуществляется преимущественно по пути кетогенеза [1, 3, 18].

Избыточное образование кетоновых тел запускает патогенетические каскады с прогрессированием симптоматики при значительном нарастании уровня кетокислот с развитием метаболического ацидоза. Кетоацидоз подтверждается данными оценки содержания электролитов и газов крови. Низкий уровень бикарбонатов (значения бикарбоната зависят от пола и возраста пациента и варьируют в пределах 17–29 ммоль/л) и $\text{pH} < 7,35$ при анализе газов подтверждают наличие метаболического ацидоза. Нарушения кислотно-щелочного равновесия запускают компенсаторные механизмы в виде гипервентиляции, что приводит к гипокпнии и вазоконстрикции, в том числе и сосудов головного мозга [15, 16]. Наряду с этим избыток кетоновых тел повреждает липидный слой клеточных мембран (жирорастворимый эффект ацетона), раздражает слизистую желудочно-кишечного тракта, что клинически проявляется рвотой и болями в животе, оказывает наркотическое действие на центральную нервную систему, вплоть до развития комы. Указанные эффекты кетоза в сочетании с другими метаболическими и функциональными нарушениями усугубляют течение заболевания, ухудшают прогноз и удлиняют продолжительность госпитализации [18, 21, 22].

Учитывая, что гиперкетонемия и кетонурия являются проявлением ряда заболеваний, уточнение причин развития указанных метаболических расстройств является основой диагностического поиска, что позволит не только управлять патологическим состоянием, но и не допустить тяжелых проявлений кетоацидоза.

В практической работе педиатр часто встречается с различными нарушениями обмена веществ у детей, которые сопровождаются развитием АС как эпизодического (преимущественно на фоне острой инфекции), так и рецидивирующего вариантов течения. По происхождению гиперкетонемия при АС делится на первичную, вторичную, идиопатическую, а также гиперкетонемия при сахарном диабете (отдельная категория – диабетический кетоз / кетоацидоз) [23, 24].

Первичная гиперкетонемия развивается у детей с наследственно обусловленными нарушениями обмена веществ. К генетическим факторам, вызывающим гиперурикемию, относится ряд энзимных дефектов: 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.).

Триггерные факторы развития кетоза разнообразны и включают стресс с дисфункцией эндокринной системы (относительное увеличение контринсулярных гормонов), гиперинсулинемические состояния с гипогликемией, алиментарные нарушения в виде голодания, избыточный прием жирной и белковой пищи (кетогенных аминокислот) при недостатке углеводов и т. д. Известно, что абсолютная

или относительная недостаточность углеводов (низкие концентрации глюкозы) стимулирует липолиз для обеспечения энергетических потребностей с повышением уровня неэстерифицированных жирных кислот, однако «отсутствие пламени углеводов затрудняет сжигания жиров и повышает уровень кетонов». Причинами гипогликемии с присоединением кетонемии также могут быть слабая ответная реакция на глюкагон во время голодания, сниженное содержание гликогена в печени при высоком уровне метаболизма, недостаток контринсулярных гормонов, гиперинсулинизм. Снижение гликемии стимулирует липолиз для поддержания энергетических потребностей, а при усиленном липолизе в печень поступает избыток свободных жирных кислот, которые трансформируются в «универсальный» метаболит – ацетил-коэнзим А (ацетил-КоА) [16].

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. Вместе с тем ряд авторов указывают на возможность возникновения тяжелых и длительных состояниях кетоза на фоне гипогликемии и предлагают выделять физиологический (реакция на голодание, особенно у детей со сниженной толерантностью к ограничению питания) и патологический варианты кетотической гипогликемии, причем последняя характеризуется рецидивирующими симптоматическими эпизодами с уровнем бета-гидроксибутирата $\geq 1,0$ ммоль/л и уровнем глюкозы в крови менее 70 мг/дл (ниже 3,9 моль/л) при отсутствии длительного голодания, острых инфекций и хронических заболеваний. Патологический вариант может быть проявлением необнаруженных заболеваний, например болезнь накопления гликогена IXa, синдром Сильвера-Рассела, дефекты транспорта кетонов или другие редкие заболевания, требующие идентификации с помощью секвенирования экзона [23–25].

Наряду с этим к причинам вторичной гиперкетонемии относят инфекционные заболевания различной этиологии, что взаимосвязано с активацией контринсулярных гормонов на фоне стрессовой ситуации, а также с интоксикацией, которая сопровождается рвотой, отказом от еды.

Вторичный кетоз может быть вызван употреблением спиртовых соединений. Катаболизм этилового спирта осуществляется преимущественно в митохондриях печени, где окисляется от 75 до 98% поступившего в организм этанола при участии фермента никотинамидадениндинуклеотида (NAD), который превращает этанол в токсический метаболит – ацетальдегид и восстановленный NADH, в последующем метаболическом каскаде образуется уксусная кислота и ацетил-КоА, направленный на синтез кетоновых тел. Усиленному кетогенезу при алкогольной интоксикации способствуют гипогликемические состояния, связанные с рвотой и голоданием, гормональные нарушения (глюкагон, адреналин, глюкокортикоиды, АКТГ и др.), интоксикация и дегидратация [26–28].

Клинические проявления ацетонемического синдрома:

■ Независимо от причин возникновения гиперкетонемии клиническая картина кетоацидоза обусловлена раз-

дражением 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).

■ Обезвоживание, потеря бикарбоната или накопление молочной кислоты ведут к эксикозу, ацидозу, гемодинамическим нарушениям (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 °C.

■ В периферической крови может быть умеренный лейкоцитоз, нейтрофилез, повышение СОЭ.

ОСЛОЖНЕНИЯ АЦЕТОНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА С ЦИКЛИЧЕСКОЙ РВОТОЙ

К последствиям АС с циклической рвотой у детей относят тяжелый эксикоз, гемодинамические расстройства, угнетение сознания, появление признаков диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром). Многократная мучительная рвота может вызывать повреждение стенки желудка и пищевода, синдром Мэллори – Вейса (интенсивное кровотечение из верхних отделов ЖКТ вследствие разрывов слизистой оболочки). При частых рецидивах АС у детей формируется эзофагит и гастрит, кариес (действие соляной кислоты), стоматит. Повторные приступы нарушают психоэмоциональное состояние ребенка, приводят к социальной дезадаптации.

ДИАГНОСТИКА ПРИ АЦЕТОНЕМИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ С ЦИКЛИЧЕСКОЙ РВОТОЙ

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 потребуются 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.

Признавая значимость и информативность традиционных диагностических тестов, следует учесть, что 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 [10–12, 29, 30].

ЛЕЧЕНИЕ АЦЕТОНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Лечение АС включает два этапа:

- 1) Купирование ацетонемического криза.
- 2) Мероприятия, направленные на профилактику рецидивов, в межприступный период.

Купирование ацетонемического криза

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.

Лечение кетотической гипогликемии направлено на предотвращение гипогликемии, окисления жирных кислот и коррекцию дефицита белка (по показаниям) с назначением адекватного количества углеводов, включая сырой кукурузный крахмал, кормление через зонд в ночное время, внутривенное введение декстрозы может потребоваться при острых эпизодах кетотической гипогликемии [17].

Основное лечение рецидивирующего АС с циклической рвотой у детей направлено на устранение кетоза, ацидоза, кетоза и эксикоза.

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.

Классификация и 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), а также представлены в российских алгоритмах оказания неотложной помощи при острых токсикозах. 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.

Коррекция метаболического ацидоза раствором бикарбоната натрия 5% проводится при тяжелом ацидозе ($\text{pH} < 7,1$) и гипотензии. Расчет необходимого количества бикарбоната натрия выполняется по формуле Мелленгаарда–Аструпа: $\text{HCO}_3^- \text{ (ммоль)} = \text{BE } 0,3 \text{ m (масса тела пациента в кг)}$, 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 $\text{pH } 7,2$ (при болюсном введении препарата может наступить снижение артериального давления, повышение внутричерепного давления и риск отека головного мозга). На фоне проводимой терапии возможны гипернатриемия и гиперосмолярность, гипокалиемия, гипокальциемия. Назначение бикарбонатов требует мониторинга кислотно-щелочного состояния обозначенных электролитов. Альтернативой раствору бикарбоната натрия может быть триметамол, который является буфером, не содержащим натрия и не образующим CO_2 в процессе реакции с кислотами (отсутствие натрия в молекуле триметамола позволяет использовать препарат при гипернатриемии) [23].

Симптоматическая медикаментозная терапия включает противорвотные средства, спазмолитики, энтеросорбенты в возрастной дозировке. Ряд авторов рекомендует назначение ферментов и кофакторов углеводного обмена (кокарбоксилаза, тиамин, пиридоксин). Ондансетрон, антагонист рецепторов серотонина 3-го типа, также рекомендуется детям с синдромом циклической рвоты [9].

Важно помнить о необходимости этиотропной терапии при вторичном АС.

Мероприятия в межприступный период

В межкризисный период 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), и ограничение растительных продуктов с высоким содержанием пуриновых оснований (фасоль, горох, бобы, чечевица, грибы, щавель, шпинат, ревень, спаржа), а также чай, кофе, какао, шоколад. Рекомендуются молоко, кисломолочные продукты, яйцо, картофель, пшеничные и крупяные изделия, овощи, фрукты, ягоды, цитрусовые (лимон, грейпфруты), растительные масла с низкими кетогенными свойствами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогресс медицинской науки по современным и очень актуальным разделам метаболомного анализа с изучением конечных и промежуточных продуктов обмена веществ в клетке, а также дальнейшее развитие и доступность тестирования ДНК для генетического подтверждения патологии, в перспективе должны расширить наши представления о рассматриваемой проблеме и ответить на ряд вопросов, которые в настоящее время остаются. Идентификация возможной или определенной генетической причины может представляться большим шагом вперед в лечении

труднообъяснимых метаболических нарушений у детей в контексте персонализированной медицины. Современные достижения генетики должны побудить клиницистов и исследователей к уточнению причин с использованием секвенирования экзона. Наконец, получение современных генетических данных, связанных с ацетонемическими

состояниями, могут привести к выявлению важных новых мишеней для лекарственной терапии и показаний к созданию новых лекарственных препаратов для лечения [24]. 

Поступила / Received 10.10.2023
Поступила после рецензирования / Revised 14.04.2024
Принята в печать / Accepted 05.05.2024

Список литературы / References

1. Фелинга Ф (ред.). *Эндокринология и метаболизм*. М.: Медицина; 1985. Т. 2. 416 с.
2. Дедов ИИ, Мельниченко ГА (ред.). *Эндокринология: национальное руководство*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 832 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970444962.html>.
3. Brown LM, Corrado MM, van der Ende RM, Derks TG, Chen MA, Siegel S et al. Evaluation of glycogen storage disease as a cause of ketotic hypoglycemia in children. *J Inher Metab Dis*. 2015;38(3):489–493. <https://doi.org/10.1007/s10545-014-9744-1>.
4. Рябчук ФН, Пирогова ЗИ. Коэнзимное ацетилирование и уровень свободных жирных кислот крови у детей с ацетонемией и билиарной недостаточностью. *Лечащий врач*. 2012;(8):42–46. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2012/08/15435503>.
Ryabchuk FN, Pirogova ZI. Coenzyme acetylation and the level of the free fatty acids of the blood in children with acetoneemia and biliar insufficiency. *Lechaschi Vrach*. 2012;(8):42–46. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2012/08/15435503>.
5. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, JR Malagelada, Suzuki H, Tack J, Talley NJ. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–1392. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.011>.
6. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262–1279. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>.
7. Зрячкин НИ, Хмилевская СА, Зайцева ГВ, Макарова ОА, Каральская ЖЖ. Особенности ацетонемического синдрома у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2013;(3):22–26. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-atsetonemicheskogo-sindroma-u-detey>.
Zryachkin NI, Khmylevskaya SA, Zaytseva GV, Makarova OA, Karal'skaya ZhZh. Peculiarities of the course of acetoneic syndrome in children. *Russian Pediatric Journal*. 2013;(3):22–26. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-atsetonemicheskogo-sindroma-u-detey>.
8. Решетник ЛА, Парфенова ЕО, Кривицкая НС. Клиническая интерпретация ацетонемической рвоты у детей. *Педиатрия*. 2013;4(3):74–76. <https://doi.org/10.17816/PED4374-76>.
Reshetnik LA, Parfenova YO, Krivickaya NS. Clinical interpretation of acetoneic vomiting in pediatrics. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2013;4(3):74–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PED4374-76>.
9. Frazier R, Venkatesan T. Current understanding of the etiology of cyclic vomiting syndrome and therapeutic strategies in its management. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2022;15(11):1305–1316. <https://doi.org/10.1080/17512433.2022.2138341>.
10. Gelfand AA, Gallagher RC. Cyclic vomiting syndrome versus inborn errors of metabolism: a review with clinical recommendations. *Headache*. 2016;56(1):215–221. <https://doi.org/10.1111/head.12749>.
11. Смирнов ВВ, Симаков АВ. Синдром гиперкетонемии у детей и подростков: патогенез, причины, диагностика (часть 1). *Лечащий врач*. 2017;(6). Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2017/06/15436740>.
Smirnov VV, Simakov AV. Hyperketonemia syndrome in children and adolescents: pathogenesis, reasons, diagnostics (part 1). *Lechaschi Vrach*. 2017;(6). (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2017/06/15436740>.
12. Смирнов ВВ, Симаков АВ. Синдром гиперкетонемии у детей и подростков: патогенез, причины, диагностика (часть 2). *Лечащий врач*. 2017;(7). Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2017/07/15436770>.
Smirnov VV, Simakov AV. Hyperketonemia syndrome in children and adolescents: pathogenesis, reasons, diagnostics (part 2). *Lechaschi Vrach*. 2017;(7). (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2017/07/15436770>.
13. Boles R, Chun N, Senadheera D, Wong L-JC. Cyclic vomiting syndrome and mitochondrial DNA mutations. *Lancet*. 1997;350(9087):1299–1300. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)62477-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)62477-4).
14. Salpietro CD, Briuglia S, Merlino MV, Di Bella C, Rigoli L. A mitochondrial DNA mutation (A3243 G mtDNA) in a family with cyclic vomiting. *Am J Pediatr*. 2003;162(10):727–728. <https://doi.org/10.1007/s00431-003-1280-1>.
15. Meoli M, Lava SAG, Bronz G, Goeggel-Simonetti B, Simonetti GD, Alberti I et al. Eu- or hypoglycemic ketosis and ketoacidosis in children: a review. *Pediatr Nephrol*. 2024;39(4):1033–1040. <https://doi.org/10.1007/s00467-023-06115-5>.
16. Schillaci LP, DeBrosse SD, McCandless SE. Inborn errors of metabolism with acidosis: organic acidemias and defects of pyruvate and ketone body metabolism. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65(2):209–230. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.11.003>.
17. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 1999;15(6):412–426. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1520-7560\(199911/12\)15:6<412::aid-dmrr72>3.0.co;2-8](https://doi.org/10.1002/(sici)1520-7560(199911/12)15:6<412::aid-dmrr72>3.0.co;2-8).
18. Cartwright MM, Hajja W, Al-Khatib S, Hazeghazam M, Sreedhar D, Li RN et al. Toxicogen and metabolic causes of ketosis and ketoacidotic syndromes. *Crit Care Clin*. 2012;28(4):601–631. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2012.07.001>.
19. Kolb H, Kempf K, Röhling M, Lenzen-Schulte M, Schloot NC, Martin S. Ketone bodies: from enemy to friend and guardian angel. *BMC Med*. 2021;19(1):313. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02185-0>.
20. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Euglycemic ketoacidosis. *Curr Diab Rep*. 2020;20(7):25. <https://doi.org/10.1007/s11892-020-01307-x>.
21. Fukao T, Mitchell G, Sass JO, Hori T, Orii K, Aoyama Y. Ketone body metabolism and its defects. *J Inher Metab Dis*. 2014;37(4):541–551. <https://doi.org/10.1007/s10545-014-9704-9>.
22. De Cosmi V, Milani GP, Mazzocchi A, D'Orta V, Silano M, Calderini E, Agostoni C. The metabolic response to stress and infection in critically ill children: the opportunity of an individualized approach. *Nutrients*. 2017;9(9):1032. <https://doi.org/10.3390/nu9091032>.
23. Drachmann D, Hoffmann E, Carrigg A, Davis-Yates B, Weaver V, Thornton P et al. Towards enhanced understanding of idiopathic ketotic hypoglycemia: a literature review and introduction of the patient organization, Ketotic Hypoglycemia International. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):173. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01797-2>.
24. Wolfsdorf JI, Derks TGI, Drachmann D, Shah P, Thornton PS, Weinstein DA. Idiopathic pathological ketotic hypoglycemia: finding the needle in a haystack. *Horm Res Paediatr*. 2024. <https://doi.org/10.1159/000538483>.
25. Alhaidan Y, Larsen MJ, Schou AJ, Stenlid MH, Al Balwi MA, Christesen HT, Brusgaard K. Exome sequencing revealed DNA variants in NCOR1, IGF2BP1, SGLT2 and NEK11 as potential novel causes of ketotic hypoglycemia in children. *Sci Rep*. 2020;10(1):2114. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58845-3>.
26. Williams HE. Alcoholic hypoglycemia and ketoacidosis. *Med Clin North Am*. 1984;68(1):33–38. [https://doi.org/10.1016/s0025-7125\(16\)31239-1](https://doi.org/10.1016/s0025-7125(16)31239-1).
27. Pigeaud L, de Veld L, van der Lely N. Elevated creatinine kinase levels amongst Dutch adolescents with acute alcohol intoxication. *Eur J Pediatr*. 2023;182(3):1371–1375. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-04820-9>.
28. Casertano A, Rossi A, Fecarotta S, Rosanio FM, Moracas C, Di Candia F et al. An Overview of Hypoglycemia in Children Including a Comprehensive Practical Diagnostic Flowchart for Clinical Use. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:684011. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.684011>.
29. Тепаев РФ, Ластовка ВА, Пыталь АВ, Савлук ЮВ. Метаболический ацидоз: диагностика и лечение у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(4):384–389. <https://doi.org/10.15690/pf.v13i4.1612>.
Tepaev RF, Lastovka VV, Pytal AV, Savluk JV. Metabolic Acidosis: Diagnosis and Treatment. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(4):384–389. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v13i4.1612>.
30. Ivannikova T, Milovanova N, Zakharova E, Gubayeva D, Kareva M, Melikyan Molecular Mechanisms of Idiopathic Ketotic Hypoglycemia in Children. *ESPE2019*. 2019;92:1–69. Available at: <https://abstracts.eurospe.org/hrp/0092/hrp0092p1-69>.

Информация об авторе:

Таранушенко Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии Института последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Воиного-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; tetar@rambler.ru

Information about the author:

Tatiana E. Taranushenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Pediatrics, Institute of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor Voino-Yasensky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; tetar@rambler.ru