

УДК 616.935-008.9-053.2

ПИПА Л.В., ЛЕНЬГА В.Р., РУДА В.І.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

## СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО РОЗВИТОК НЕДІАБЕТИЧНИХ КЕТОАЦИДОЗІВ У ДІТЕЙ Частина 1 (аналітичний огляд літератури)

**Резюме.** У статті проведено аналітичний огляд літератури щодо механізмів розвитку недіабетичних кетоацидозів у дітей, зокрема, на тлі гострих кишкових інфекцій.

**Ключові слова:** недіабетичний кетоацидоз, діти, сечова кислота, ацетонів тіла, оксидативний стрес.

У педіатричній практиці розвиток кетоацидозу належить до розряду екстремальних станів і часто потребує невідкладної корекції порушеного обміну речовин. Науково обгрунтовані рекомендації щодо його лікування у вітчизняній фаховій літературі обмежені.

Розвиток недіабетичного кетоацидозу (НДК) у дітей на тлі інфекційних хвороб є особливо поширеним явищем [7, 9, 10, 21, 29, 34]. Передумовою для його виникнення є вікові особливості обміну речовин, а саме низькі запаси глікогену, більш інтенсивні процеси гліколізу й ліполізу у зв'язку з підвищеними енергетичними потребами організму, зниження толерантності до жирів, високий вміст неестерифікованих жирних кислот у сироватці крові [5, 25, 34].

### 1.1. Природа кетонів тіл, їх утворення й елімінація, патогенез кетоацидозу

Функціонування організму й окремо взятої клітини неможливе без адекватного забезпечення енергією. Джерелом енергії слугують вуглеводи, жири і меншою мірою білки. Порушення етапів і видів енергообміну призводить до розладів метаболізму, недостатнього енергозабезпечення клітинних функцій і, як наслідок, до виникнення різних патологічних станів, до яких належать НДК, зумовлений накопиченням кетонів тіл (КТ) [6, 7], що є третім після глюкози і неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК) можливим субстратом для отримання клітиною енергії. За своєю фізико-хімічною будовою КТ — це коротколанцюгові карбонові водорозчинні кислоти, які є окси- і кетоподібними НЕЖК; ацетон — це декарбоксілований ацетат, утворення його з позицій загальної біології можна розглядати як реакцію компенсації [4, 5, 16, 31].

КТ утворюються в організмі при дефіциті глюкози в клітині, коли єдиним субстратом для одержання енергії стають тільки жирні кислоти. В екстремальних умовах КТ є для клітини «енергетичним субстратом відчаю». Незалежно від рівня глюкози в сироватці крові підвищення

синтезу КТ відображає стан гіпоглікемії в клітині і порушення окислення жирних кислот. У нормі КТ (ацетон, ацетооцтова та оксималяна кислоти) визначаються в сироватці крові в незначній кількості (0,1 ммоль/л), а при патології їх рівень збільшується в 50–80 разів, досягаючи рівня 7 ммоль/л [16, 20, 31].

Причинами підвищення утворення КТ *in vivo* є: гіпоглікемія аліментарного генезу; посилення ліполізу, вивільнення НЕЖК і їх вихід у кров; надходження з тваринною їжею великої кількості насичених і ненасичених жирних кислот; підвищений вміст у крові НЕЖК в асоціації з альбуміном; посилення пасивного поглинання клітинами НЕЖК; формування резистентності міоцитів і адипоцитів до дії інсуліну; первинне порушення β-окислення жирних кислот у мітохондріях [7, 12, 31].

У випадку, коли клітина не отримує достатньої кількості глюкози, жирні кислоти використовуються багатьма тканинами як основне джерело енергії. У печінці частина жирних кислот перетворюється в КТ, що забезпечують достатню кількість енергії для синтезу АТФ і тим самим зменшують потребу у глюкозі. Ацетон може виділятися з організму із сечею, потом і видихуваним повітрям, що дає змогу організму звільнитися від надлишку КТ [4, 16, 20, 31].

Ферментативне розщеплення складних біоорганічних сполук в організмі проходить три основні стадії, що є загальними для катаболізму різних біомолекул. На першій стадії макромолекули вуглеводів, білків, ліпідів та нуклеїнових кислот розщеплюються до простих компонентів: полісахариди — до моносахаридів, а саме глюкози, фруктози, галактози; ліпіди (тріацилгліцероли) — до жирних

#### Адреса для листування з авторами:

Пипа Л.В.

E-mail: pipa\_1\_v@ukr.net

© Пипа Л.В., Ленґа В.Р., Руда В.І., 2015

© «Актуальна інфектологія», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

кислот та гліцеролу; білки — до амінокислот та гліцеролу; нуклеїнові кислоти — до нуклеотидів.

На другій стадії катаболізму метаболіти, що утворились на першій стадії, підлягають ферментативним реакціям розщеплення з вивільненням невеликої кількості хімічної енергії, що акумулюється у високоенергетичних зв'язках АТФ. Основними з цих реакцій, що відбуваються внутрішньоклітинно, є:

- для моносахаридів — гліколіз, кінцевим метаболітом якого є пірвіноградна кислота (піруват), що в подальшому окислюється до активної форми оцтової кислоти — ацетил-коензиму А (ацетил-КоА);

- для жирних кислот —  $\beta$ -окислення, кінцевим продуктом якого є ацетил-коензим А;

- для гліцеролу — розщеплення до пірувату, що перетворюється на ацетил-коензим А;

- для амінокислот та нуклеотидів — дезамінування з виділенням аміаку та розщепленням безазотистих молекулярних скелетів до дво- і тривуглецевих карбонових кислот та їх похідних, що в кінцевому підсумку також утворюють ацетильний радикал у формі ацетил-коензиму А [5, 16, 20].

Отже, ацетил-коензим А — це загальний кінцевий продукт другої стадії внутрішньоклітинного катаболізму вуглеводів, ліпідів та амінокислот [5, 16, 20, 31].

На третій стадії катаболізму відбувається окислення ацетил-коензиму А до кінцевих метаболітів — вуглекислого газу та води в циклі трикарбонових кислот (ЦТК), що генерує утворення 12 молекул АТФ на кожен молекулу ацетил-КоА, що розщеплюється. ЦТК починається із взаємодії молекули ацетил-КоА з оксалоацетатом, що призводить до утворення молекули лимонної кислоти й подальшого її метаболізму [5, 16, 20].

В умовах переключення метаболізму на біосинтетичні шляхи цитоплазматичний ацетил-КоА знову використовується для формування жирних кислот, тобто утворення резервів ліпідів і тільки невелика кількість його йде на утворення КТ [25, 31].

При низькому співвідношенні «інсулін/глюкагон» у крові, тобто в умовах стресового метаболізму, у жировій тканині активно відбувається процес розщеплення жирів. Вільні жирні кислоти транспортуються в печінку в більшій кількості, ніж у нормі, тому збільшується швидкість їх  $\beta$ -окислення [25, 31]. Бета-окислення — це специфічний шлях катаболізму жирних кислот, при якому від карбоксильного кінця жирної кислоти послідовно відщеплюються по 2 атоми вуглецю у вигляді ацетил-КоА. Жирна кислота, що втратила 2 атоми вуглецю, знову йде шляхом утворення ацетил-КоА до тих пір, поки вся кислота не перетвориться в ацильні залишки. Бета-окислення перебігає тільки в матриці мітохондрій і тільки в аеробних умовах. Для багатьох тканин жирні кислоти є важливим джерелом енергії, крім еритроцитів, що не мають мітохондрій, і мозку, оскільки жирні кислоти не проникають через гематоенцефалічний бар'єр. Навпаки, швидкість реакцій у ЦТК при гіпоглікемії знижена, оскільки оксалоацетат активно використовується для глюконеогенезу. У результаті швидкість утворення ацетил-КоА вища, ніж можливість його використання в ЦТК. Надлишок ацетил-КоА накопичується в мітохондріях печінки і використовується для синтезу КТ [20, 31].

Експериментально доведено, що причиною гіперкетонемії є надмірний синтез КТ, а не порушення їх утилізації тканинами (кетоліз) [20, 25, 31]. Існує також така думка, що синтез КТ при вираженій гіпоглікемії може бути частиною біологічної компенсаторної реакції глюконеогенезу, при якій КТ можуть бути попередниками ендогенного синтезу глюкози. Так, G. Reichard і O. Owen (2009) у своїх дослідках на здорових добровольцях показали, що при введенні їм радіоактивно міченого ацетону 11 % його використовується для синтезу глюкози, а при введенні радіоактивно міченого ацетону при кетоацидозі для синтезу глюкози використовується від 20 до 75 % [31].

Ферменти  $\beta$ -окислення НЕЖК локалізовані в середині мітохондрій [6, 38], але внутрішня мітохондріальна мембрана непроникна для довголанцюгових ацильних похідних КоА (ацил-КоА). Тому на внутрішній мітохондріальній мембрані функціонує спеціальна транспортна система, що включає аміноспирт карнітин, що бере участь у перенесенні молекули ацил-КоА до мітохондріального матриксу [6, 23].

Карнітин (3-гідрокси-4-N-триметиламоній) — це холіноподібний амін, що називають коректором енергетичного обміну. За хімічною будовою карнітин є похідним гамма-амінобутирату. У 1958 році І. Фрітц встановив, що карнітин підвищує швидкість окислення жирів у мітохондріях. Основна функція карнітину — енергетична — реалізується завдяки транспорту ацильних похідних коферменту А у формі ацилкарнітинів через внутрішню мітохондріальну мембрану з метою їх подальшого бета-окислення й утворення АТФ для забезпечення життєдіяльності організму. В організмі людини карнітин синтезується в нирках і печінці, звідки він транспортується в інші тканини й органи. Для його синтезу необхідні дві незамінні амінокислоти — лізин і метіонін, вітаміни С, В<sub>3</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, фолієва кислота й залізо. У синтезі беруть участь 5 ферментів. У дорослої людини в організмі міститься 20–25 г карнітину, 97 % якого знаходиться у скелетних м'язях і міокарді, тобто в тканинах, що використовують жирні кислоти як основне джерело енергії [15].

Транспортна функція карнітину реалізується за човниковим принципом у процесі утворення ацетил-КоА із жирних кислот. У клітині функціонує механізм переносу довголанцюгових жирних кислот через внутрішню мітохондріальну мембрану в мітохондріальний матрикс за участю карнітину і спеціальної ферментної системи. Ця система зворотно перекидає із зовнішньої сторони мембрани мітохондрій ацил із коензиму А на карнітин, а на внутрішній — із карнітину на внутрішньомітохондріальний коензим А. Ацилкарнітини переносяться через внутрішню мітохондріальну мембрану за допомогою транспортного білка — карнітинацил-транслокази. У матриці мітохондрій ацилкарнітин взаємодіє з коензимом А, у результаті чого утворюється ацил-коензим А. Останній у процесі бета-окислення перетворюється на ацетил-коензим А, що далі окислюється в ЦТК, і вільний карнітин [6].

Крім того, карнітинова система контролює і зберігає стабільний рівень внутрішньоклітинного пулу коензиму А. Ця функція карнітину здійснюється завдяки утво-

ренню коротколанцюгових ацилкарнітинів, що сприяє видаленню з мітохондрій коротколанцюгових жирних кислот і тим самим звільняється внутрішньомітохондріальний коензим А. Доведено, що функціональний зв'язок між пулом карнітину й коензиму А необхідний для енергетичного метаболізму на клітинному рівні. Оскільки захист мітохондріального й цитозольного пулів вільного коензиму А досягається завдяки екскреції ацилкарнітинів, то додатковий прийом карнітину є необхідним при використанні ВЖК як основного джерела енергії [6, 23].

Ще одна важлива функція карнітину полягає у видаленні з мітохондрій біогенних «шлаків», що накопичуються внаслідок метаболізму ксенобіотиків та окислення жирів. Цитотоксичні органічні кислоти біотрансформуються в похідні ацил-коензиму А, що накопичуються в матриці мітохондрій. Трансформація їх в ацилкарнітини сприяє їх видаленню в цитозоль, звідки вони дифундують через клітинні мембрани й елінуються з сечею [23].

Встановлено захисну дію карнітину при апоптозі. У ряді досліджень доведено, що карнітин пригнічує синтез церамідів і активність каспаз, що є потужними проапоптозами клітинного апоптозу [6, 23]. Останніми роками спостерігається зростаючий інтерес біохіміків і клініцистів до процесу запрограмованої загибелі клітин, що викликано взаємозв'язком більшості захворювань із порушенням регуляції апоптозу [8]. Патогенні мікроорганізми і віруси впливають на апоптоз і реалізують свій вплив на нього як на один із механізмів виживання. Відомо, що білки IраВ і SipB, що виробляє *S.flexneri*, проникаючи в макрофаги, здатні зв'язуватися з каспазою 1 і, активуючи її, запускати каскадний механізм апоптозу. Віруси, включаючи аденовіруси, герпесвіруси, віруси гепатитів В і С, у процесі еволюції набули гени, що уповільнюють процес апоптозу в клітинах. Отже, при інфекційних захворюваннях збудники сприяють або пригніченню клітинної загибелі, або індукують апоптоз, щоб створити умови для виживання, тому вплив на процес апоптозу дозволяє певною мірою впливати на інфекційний процес [8].

Враховуючи вплив карнітину на метаболізм клітини і його дію на енергобаланс та апоптоз, його захищують до незамінних речовин [6, 15, 23].

У дітей раннього віку ендогенний синтез карнітину дуже низький, активність його утворення залежить від функціонального стану печінки й нирок, а екскреція значно підвищується при інфекційних захворюваннях, особливо при дисфункції ниркових каналців, порушеннях діяльності шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Все це зумовлює у дітей раннього віку високий ризик виникнення карнітинової недостатності. Дефіцит карнітину може бути зумовлений різними причинами: первинний дефіцит, що зумовлений генетично детермінованим автосомно-рецесивним дефектом карнітину, що проявляється різкою м'язовою слабкістю, гіпотонією, кардіоміопатією, жировою дистрофією печінки й нирок [15]; вторинний дефіцит карнітину зустрічається часто й може бути зумовлений недостатнім надходженням карнітину з їжею, порушенням всмоктування карнітину в ШКТ, його втратою через ниркові каналці, активним виведенням із сечею кон'югат карнітину з токсичними органічними

кислотами при спадкових органічних ацидеміях, хворобах транспорту й окисленні жирних кислот, енцепалопатії Рейе. Також дефіцит карнітину може виникнути при його споживанні внаслідок підвищеного окислення жирних кислот для забезпечення необхідного рівня АТФ [6, 15].

Кетоацидоз викликає цілий ряд несприятливих наслідків для організму дитини [4, 5, 16, 30]. При значному підвищенні рівня кетокислот, що є донаторами аніонів, виникає метаболічний ацидоз із підвищеною аніонною різницею — кетоацидоз. Т.К. Чудакова (2007), вивчаючи розвиток НДК на тлі гострих кишкових інфекцій, показала, що субкомпенсований метаболічний ацидоз мав місце в 60 % випадків, і це відповідало кетонурії від 2 до 5 ммоль/л, у 40 % випадків спостерігався декомпенсований ацидоз — при кетонурії понад 10 ммоль/л. Ацидоз призводить до підвищення рівня катехоламінів у крові, за рахунок чого відбувається посилення серцевої діяльності, прискорення пульсу, підвищення хвилинного об'єму крові, підвищення артеріального тиску. З його прогресуванням знижується реактивність адренорецепторів, що призводить до пригнічення серцевої діяльності, появи різних видів аритмій [4, 16]. Ацидоз посилює вагусні ефекти, що клінічно проявляється бронхоспазмом, збільшенням секреції бронхіальних залоз і залоз ШКТ. При всіх формах ацидозу крива дисоціації оксигемоглобіну зміщується вправо, що свідчить про зменшення спорідненості гемоглобіну до кисню і зниження процесів оксигенації в легенях, компенсація якого здійснюється за рахунок гіпервентиляції, що призводить до гіпокапнії, яка викликає вазоконстрикцію, у тому числі судин головного мозку. Надлишок КТ чинить наркотичний вплив на центральну нервову систему, що разом із вазоконстрикцією судин головного мозку може викликати порушення вищої нервової діяльності аж до розвитку коми [4, 7, 12, 16]. Ацетон є жиророзчинником, що пошкоджує ліпідні клітинні мембрани і тим самим порушує транспорт речовин через біологічні мембрани [4, 7, 16]. Kristian Stadler et al. (2008) вказують, що на різних експериментальних моделях *in vitro* та *in vivo* доведені три основні шляхи метаболізму ацетону — перетворення ацетону в 1,2-пропанедіол, метилглюкоксал і L-лактат. Метилглюкоксал відомий як тригер діабетичної невропатії і ретинопатії [37].

Надлишок КТ подразнює слизову оболонку ШКТ, що клінічно проявляється блюванням та абдомінальним больовим синдромом. Всі перераховані несприятливі ефекти кетозу в поєднанні з іншими розладами, недосконалість регуляторних і компенсаторних механізмів організму дитини, морфологічна та функціональна незрілість органів і систем, висока напруженість обмінних процесів сприяють більш тяжкому перебігу захворювання, подовжують строки госпіталізації [4, 5, 7, 24, 25, 30].

## 1.2. Роль і місце пуринової системи в розвитку НДК

Пуринова система також входить у загальну систему енергозабезпечення організму, а її функціональний показник — рівень сечової кислоти (СК) (кінцевий продукт обміну пуринів) може бути маркером акти-

вації пуринового обміну. При метаболізмі аденілових нуклеотидів (АТФ — АДФ — АМФ — аденін — аденозин — гіпоксантин — ксантин — СК) на останньому етапі активується ксантинооксидаза, що генерує активні форми кисню. Фермент ксантинооксидаза поєднує групу з двох близьких за структурою молібден- і залізовмісних нестабільних цитозольних ферментів, а саме ксантинооксидазу і ксантиндегідрогеназу, які є в більшості органів [40]. Дані ферменти здатні до участі в багатьох окисно-відновних реакціях, у тому числі в метаболізмі пуринів з утворенням СК. Окислення гіпоксантину до СК за допомогою ксантиндегідрогенази відбувається в присутності НАДН<sub>2</sub>, а за допомогою ксантинооксидази — без НАД, і цей процес призводить до утворення O<sub>2</sub>. За наявності в середовищі цієї реакції металів змінної валентності відбувається утворення O<sub>2</sub> і ОН, що посилюють індукцію вільнорадикального окислення. Дуже багато авторів вважають гіпоксантинооксидантну реакцію головним джерелом утворення вільних радикалів кисню і головною причиною вільнорадикальних процесів. Крім того, посилення генерації активних форм кисню в реакції «ксантин — ксантинооксидаза» може зумовлюватися посиленням деградації аденілових нуклеотидів, що спостерігається в умовах недостатнього забезпечення клітини енергією, і супроводжуватись надмірною продукцією СК [32].

СК — кінцевий продукт катаболізму аденілових і гуанінових пуринів, що є структурними компонентами АТФ, ДНК і РНК, який відбувається в гепатоцитах, міоцитах та інших клітинах. При дефосфорилуванні АТФ до АМФ останній іде шляхом катаболізму з утворенням СК, яка є одним із багатьох фізіологічних компонентів плазми крові і міжклітинної рідини [32]. За даними багатьох авторів, порушення пуринового обміну протягом останнього десятиліття значно виросло і реєструється у 5–20 % обстежених пацієнтів. У той самий час тільки в 10–20 % пацієнтів із гіперурикемією знаходять клінічні прояви подагри. У дітей із різноманітними соматичними захворюваннями частота гіперурикемії коливається в межах 2,5–5,5 % [41]. Дослідивши рівні СК у 1729 здорових дітей, С. Оуама et al. (2006) виявили гіперурикемію у 8,8 % хлопчиків і 0,6 % дівчат. E.S. Ford et al. (2007) показали, що високі рівні СК асоціюються з метаболічним синдромом у дітей та підлітків у Сполучених Штатах Америки. A.V. Alper et al. (2005) встановили, що гіперурикемія у дітей є предиктором розвитку гіпертонії в дорослому віці. Інші автори вказують, що гіперурикемія є біохімічним маркером неонатальної асфіксії, tumour lysis syndrome в дитячій онкології, ураження нирок, фатального перебігу сепсису, менінгококцемії у дітей [39–41].

98% СК — це натрієва сіль, що в плазмі крові й сечі знаходиться в дисоційованому стані у формі катіона Na і аніона СК. Аніон СК вільно проходить через гломерулярний фільтр. Концентрація уратів у первинній сечі і в плазмі крові однакова за даними пункції проксимальних каналців в експерименті. Епітелій проксимальних каналців реабсорбує понад 95 % профільтрованих у первинну сечу аніонів СК. Процеси реабсорбції й се-

креції СК визначаються неспецифічними транспортерами. Особливості функції мембранного транспортера СК/органічні аніони в проксимальних каналцях нефрону такі, що при накопиченні в цитозолі і міжклітинній рідині органічних аніонів (лактату, КТ, пірувату й інших) конкурентно зменшується секреція в первинну сечу реабсорбованих із неї уратів, що сприяє гіперурикемії. У мембрані епітелію проксимальних каналців функціонують електронночутливі котранспортери за типом СК/органічний аніон, що мають високу афінність до таких метаболітів, як β-гідроксибутират, ацетоацетат, лактат і інших [32].

Ряд авторів зазначають, що гіперурикемія може виникати при підвищенні синтезу СК [30], однак частіше спостерігається при зниженні екскреції уратів при метаболічному ацидозі [32]. Причинами метаболічного ацидозу можуть бути підвищене утворення лактату при посиленні анаеробного гліколізу в умовах інфекційного токсикозу, активне утворення КТ при цукровому діабеті, інтенсивне фізичне навантаження, тривала гіпоксія, голодування і кетоацидоз [19, 32]. Накопичення недоокислених продуктів — β-гідроксибутирату й ацетоацетату, лактату сприяє зниженню екскреції СК у проксимальних каналцях нирок і розвитку гіперурикемії [32].

### 1.3. Оксидативний стрес і його значення

Для утилізації КТ необхідна додаткова кількість кисню, що створює умови для виникнення і підтримки оксидативного стресу [12]. Надмірна активація реакцій вільнорадикального окислення являє собою типовий патологічний процес, що зустрічається при різних захворюваннях із пошкоджуючою дією на організм [39]. Вільний радикал — це молекула або її частина, що має неспарений електрон на молекулярній або зовнішній атомній орбіталі. Наявність такого електрону наділяє систему високою реакційною здатністю в хімічних перетвореннях і у зв'язку з цим можливістю ушкодження біологічно важливих молекул [14].

Окисний стрес включає активацію лейкоцитів та інших запальних клітин, що призводить до продукції різновидів реактивного кисню (ROS) [14, 39]. Так, при стимуляції фагоцитуючих клітин унаслідок активації НАДФН-оксидази спостерігається різке підсилення продукції O<sub>2</sub> (10<sup>4</sup> гранулоцитів можуть синтезувати 10 нмоль/год радикалів або близько 200 млн молекул O<sub>2</sub> на секунду на клітину) [14, 39]. ROS сприяє оксидативному стресу, включаючи апоптоз, що може бути несприятливим для хворих, у яких виснажені механізми ендогенного оксидантного захисту [13]. Головним ініціатором окислення жирних кислот і біомембран є супероксиданіон O<sub>2</sub><sup>-</sup> [33].

Деякі тканини (мозок, сітківка, легені) мають підвищену чутливість до оксидативного стресу, що пов'язано з особливостями їх хімічного складу і метаболізму. Мозок споживає 20–25 % кисню організму. Цей рівень настільки великий, що перетворення навіть 0,1 % метаболізованого нейронами кисню в активний радикал

виявляється токсичним для нервової системи. Мембрани нейронів характеризуються високим вмістом арахідонової, декозогексаєнової та інших поліненасичених жирних кислот, що легко окислюються активними формами кисню (АФК) [36]. АФК, взаємодіючи з арахідоновою кислотою, перетворюють її на модифікований фрагмент фосфоліпідів — структуру, подібну до простагландинів, після чого утворюються етерифіковані F<sub>2</sub>-ізопростани. Останні є цитотоксичними сполуками і здатні викликати пошкодження нейронів. АФК в умовах антиоксидантної недостатності «атакують» макромолекули мембран, що призводить до їх окислювальної модифікації й деструкції [35].

Окрім перекисного окислення ліпідів у розвитку оксидативного стресу важливу роль відіграє окисна модифікація білків (ОМБ) або перекисне окислення білків. У ряді досліджень показана кореляція тяжкості хвороби з рівнем ОМБ та ліпідів [1, 14, 39].

Процеси ОМБ перебігають у нормально функціонуючому організмі. АФК призводять до окислювальної деградації білків в інтактних клітинах і інтрацелюлярних органелах. Накопичення окислених білків розглядається як один із факторів регуляції синтезу й розпаду білків. Окислені білки є субстратом для дії протеолітичних ферментів (трипсин, хімопсин, катепсин-D, пепсин та ін.), що їх розщепляють швидше, ніж нативні. Швидкість обміну внутрішньоклітинних білків залежить від співвідношення процесів ОМБ із подальшим їх протеолізом і синтезом *de novo*. ОМБ — один із ранніх індикаторів ураження тканин при оксидативному стресі. Окисна модифікація може пошкоджувати фактично всі амінокислоти, що буде призводити до агрегації й денатурації білкової молекули [14, 33]. Так, доведено, що при запальних процесах проходить окисна модифікація білків і ферментів, що призводить до підвищення рівня карбонільних похідних амінокислотних залишків, і це є однією з причин втрати нейтрофілами активності та їх передчасного лізису. ОМБ спостерігається при старінні, при ішемії тканини з подальшою реперфузією, атеросклерозі, процесах демієлінізації та ремієлінізації, при пошкодженні кришталика, сепсисі й інших патологічних станах. Переокислення білків може призводити до порушення й модифікації їх

функції, а також має пряме відношення до механізмів токсичної смерті клітин. Самі продукти ОМБ, як і продукти перекисного окислення ліпідів, мають цитотоксичні ефекти [39].

Крім того, АФК при взаємодії з нуклеїновими кислотами здатні модифікувати основи й утворювати нові ковалентні зв'язки. Атака АФК на пурини призводить до розриву імідазольного кільця фрагменту молекули з утворенням формамід-піридинових залишків. Під дією АФК може відбуватись дезамінування гуаніну й аденіну, що призводить до появи ксантину та гіпоксантину у складі ДНК [13].

Таким чином, оксидативний стрес і ОМБ відіграють значну роль у патогенезі різних захворювань [13, 33]. Так, S.K. Jain et al. (2006) дослідили, що при цукровому діабеті I типу гіперкетонемія призводить до окисного стресу. A Kristian Stadler et al. (2008) у своїх дослідженнях показали, що пацієнти з цукровим діабетом страждають від ушкодження судин, різних запальних процесів, підвищеної смертності насамперед у результаті ушкодження клітин підвищеним рівнем ацетону, що провокує генерацію вільних радикалів через активацію індукційної NO-синтази і меншою мірою НАДФН-оксидази. На моделях щурів, мишей вони показали, що ушкодження тканин корелює з тривалістю ацетонемії. Також роль активації індукційної NO-синтази й НАДФН-оксидази в розвитку ураження клітин мозку через активацію процесів ОМБ і ліпідів показана в роботах ряду авторів [35, 36].

Вітчизняні автори в ряді робіт також показали, що в патогенезі НДК значну роль відіграє оксидативний стрес, що проявляється високим рівнем у сироватці крові продуктів окисної модифікації білків [26, 27].

Отже, дослідження процесів ОМБ плазми крові у дітей із кетоацидозом на тлі інфекційних діарей шляхом дослідження рівнів карбонільних похідних є актуальним і потребує подальшого вивчення для більш ефективної корекції оксидативного стресу в умовах інфекційного процесу.

*Список літератури буде наведений далі, після публікації частини 2*

*Отримано 20.05.15* ■

Пыпа Л.В., Ленга В.Р., Рудая В.И.  
Винницкий национальный медицинский университет  
им. Н.И. Пирогова

### СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ НЕДИАБЕТИЧЕСКИХ КЕТОАЦИДОЗОВ У ДЕТЕЙ

Часть 1  
(аналитический обзор литературы)

**Резюме.** В статье проведен аналитический обзор литературы, касающейся механизмов развития недиабетических кетоацидозов у детей, в частности, на фоне острых кишечных инфекций.

**Ключевые слова:** недиабетический кетоацидоз, дети, мочевая кислота, оксидативный стресс.

Pyra L.V., Lenha V.R., Ruda V.I.  
Vinnytsia National Medical University named  
after M.I. Pyrohov, Vinnytsia, Ukraine

### CURRENT UNDERSTANDING OF NON-DIABETIC KETOACIDOSIS IN CHILDREN

Part 1  
(Analytic Review of the Literature)

**Summary.** Analytic review of the literature regarding the mechanisms of non-diabetic ketoacidosis in children, particularly on the background of acute intestinal infections, has been carried out in the article.

**Key words:** non-diabetic ketoacidosis, children, uric acid, ketone bodies, oxidative stress.