

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЧЕРНІВЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ЮРІЯ ФЕДЬКОВИЧА**

Навчально-науковий інститут біології, хімії та біоресурсів
Кафедра біохімії та біотехнології

**Біохімічні маркери недіабетичного кетоацидозу в сечі та
сироватці крові дітей за умов інфекційних захворювань нижніх
дихальних шляхів**

**Кваліфікаційна робота
Рівень вищої освіти – перший (бакалаврський)**

Виконала:
студентка IV курсу,
Спеціальності 091 – «Біологія»
Ліана КЛИМ

Науковий керівник:
к.б.н., доцент Оксана КЕЦА

До захисту допущено:
Протокол засідання кафедри № ____
від „__” _____ 2025 р.

зав. кафедри _____ доц. Оксана ВОЛОЩУК

АНОТАЦІЯ

У бакалаврській роботі досліджено рівень кетонових тіл у сечі та сироватці крові дітей, хворих на негоспітальну пневмонію, з урахуванням віку та тяжкості перебігу захворювання.

Встановлено, що розвиток пневмонії супроводжується підвищенням вмісту кетонових тіл, що свідчить про ймовірність виникнення недіабетичного кетоацидозу. Зокрема, при тяжкій формі пневмонії рівень кетонових тіл у сечі підвищується в 2,3 рази у дітей до 5 років і в 1,5 рази у дітей віком 6-10 років порівняно з показниками норми.

Показано, що у сироватці крові при тяжкому перебігу пневмонії рівень кетонових тіл зростає в 2,4 у дітей віком до 5 років та у 1,6 рази у дітей віком 6-10 років порівняно з показниками норми. У випадках середньої тяжкості захворювання концентрація кетонових тіл у крові знаходиться на верхній межі норми. Виявлено, що підвищення рівня кетонових тіл супроводжується зниженням рівня глюкози в крові, що може вказувати на розвиток недіабетичного кетоацидозу в дітей з негоспітальною пневмонією.

Ключові слова: кетонові тіла, кетонурія, сироватка крові, гіпоглікемія, недіабетичний кетоацидоз, негоспітальна пневмонія, діти.

ЗМІСТ

ВСТУП	4
1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	6
1.1. Процеси утворення та розщеплення кетонових тіл у організмі	6
1.1.1. Структурні та хімічні властивості кетонових тіл	6
1.1.2. Біосинтез кетонових тіл у печінці та механізми його регуляції	8
1.1.3. Окислювальне перетворення кетонових сполук у тканинах	11
1.2. Метаболічні порушення при розвитку недіабетичного кетоацидозу	14
1.3. Особливості кетонowego обміну при інфекційних патологічних станах	17
1.4. Профілактика та лікування кетоацидозу в дітей	19
2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	21
2.1. Об'єкт і методи досліджень	21
3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ	26
ВИСНОВКИ	34
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	35
ДОДАТКИ	39

ВСТУП

Інфекційні захворювання дихальних шляхів залишаються однією з найпоширеніших причин захворюваності серед дитячого населення [1]. У більшості випадків ці патології перебігають без ускладнень, однак у деяких дітей на тлі респіраторної інфекції можуть виникати серйозні метаболічні порушення, зокрема – кетоацидоз. Особливу клінічну увагу привертає недіабетичний кетоацидоз – стан, який супроводжується порушенням кислотно-лужного балансу через накопичення кетонових тіл. Цей стан не пов'язаний з розвитком цукрового діабету [2].

Недіабетичний кетоацидоз як патологічний стан часто має неспецифічні прояви (нудота, блювання, біль у животі, сонливість), що ускладнює своєчасну діагностику та може призводити до помилкових клінічних рішень. У дітей недіабетичний кетоацидоз здебільшого виникає як реакція організму на стресові чинники – зневоднення, гіпертермію, інтоксикацію, недостатній харчовий статус [3]. Цей стан особливо часто спостерігається під час перебігу гострих респіраторних інфекцій [4].

Своєчасне виявлення кетоацидозу в дітей за умов розвитку інфекцій нижніх дихальних шляхів, що супроводжуються розвитком пневмонії, можливе завдяки дослідженню біохімічних маркерів у сироватці крові та сечі. Найбільш інформативними серед них є рівень кетонових тіл (β -гідроксибутират, ацетооцтова кислота), бікарбонатів, концентрація глюкози та показники кислотно-лужного стану та електролітного балансу [5]. Розуміння змін цих маркерів дозволить диференціювати недіабетичний кетоацидоз від інших станів, зокрема діабетичного, та вчасно застосувати необхідні терапевтичні заходи.

Актуальність теми зумовлена зростанням частоти метаболічних ускладнень на тлі поширених інфекцій у дітей, недостатньою обізнаністю клініцистів щодо недіабетичного кетоацидозу та відсутністю чітких діагностичних алгоритмів у подібних випадках [2, 6].

Мета роботи – оцінити особливості змін вмісту кетонових тіл як біохімічних маркерів недіабетичного кетоацидозу в сечі та сироватці крові дітей з інфекційними захворюваннями нижніх дихальних шляхів.

Для досягнення мети були поставлені наступні **завдання**:

1. Дослідити вміст кетонових тіл у сечі дітей різного віку за умов інфекцій нижніх дихальних шляхів, які проявлялися розвитком негоспітальної пневмонії.

2. Визначити біохімічні показники – рівень кетонових тіл і глюкози в сироватці крові дітей різного віку за умов інфекцій нижніх дихальних шляхів, які проявлялися пневмонією різних форм тяжкості.

1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

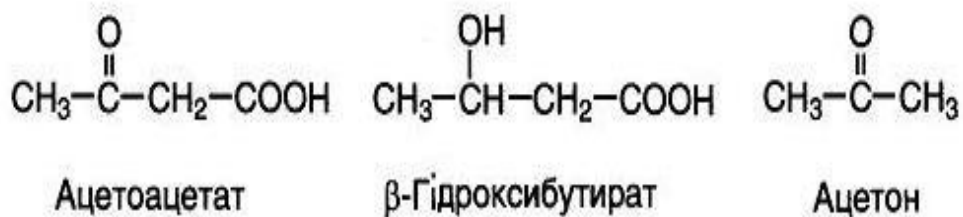
1.1. Процеси утворення та розщеплення кетонових тіл у організмі

1.1.1. Структурні та хімічні властивості кетонових тіл

Функціонування як усього організму, так і окремих клітин, неможливе без достатнього енергетичного забезпечення. Основними джерелами енергії є вуглеводи, жири, і, в меншій мірі, – протеїни. Порушення процесів енергетичного обміну призводить до метаболічних збоїв, зниження енергозабезпечення клітинних функцій, що, у свою чергу, спричиняє розвиток різноманітних патологічних станів. Одним із таких порушень є недіабетичний кетоацидоз (НДК), який виникає внаслідок надмірного накопичення кетонових тіл (КТ) [7]. Ці сполуки є третім за значенням джерелом енергії після глюкози та неестерифікованих жирних кислот.

У нормальних умовах обміну речовин основна частина ацетил-КоА, який утворюється в процесі окислення жирних кислот, залучається до циклу трикарбонових кислот (ЦТК). Якщо ж метаболізм переключається на синтетичні шляхи, цитоплазматичний ацетил-КоА слугує субстратом для синтезу жирних кислот, що дозволяє організму формувати ліпідні резерви [8]. Разом із тим у печінці діє ще один важливий шлях утилізації ацетил-КоА – перетворення його в кетоніві (ацетоніві) тіла, які слугують альтернативним джерелом енергії для інших органів і тканин [9].

Кетоніві тіла – це проміжні продукти обміну ліпідів, які утворюються в печінці внаслідок окислення жирних кислот. Вони відіграють важливу роль як альтернативне джерело енергії, особливо за умов дефіциту глюкози. До основних представників кетонових тіл належать: ацетоацетат, β -гідроксибутират і ацетон [10].



З фізико-хімічної точки зору кетонів тіла являють собою коротколанцюгові водорозчинні карбонові кислоти, що є окси- та кетопохідними неестерифікованих жирних кислот. Ацетоацетат – це простий кетокислотний метаболіт, тоді як β -гідроксибутират, незважаючи на свою назву, формально не є кетоном, а відноситься до гідроксикислот, однак він має подібну функціональну роль в обміні речовин. Ацетон утворюється внаслідок декарбоксілювання ацетоацетату і, з погляду біохімії, цей процес може розглядатися як компенсаторна реакція [11]. Ацетон є легкою сполукою, яка не підлягає подальшому метаболізму в організмі, а виводиться через легені, нирки та шкіру. Його наявність у видихуваному повітрі або сечі є маркером надлишкового кетогенезу [12].

Ацетоацетат і β -гідроксибутират здатні окислюватися в периферичних тканинах, забезпечуючи енергетичні потреби клітин через синтез АТФ. Натомість ацетон синтезується лише за умов підвищеного рівня кетонів тіл у крові [9].

Фізико-хімічні властивості кетонів тіл забезпечують їхню високу розчинність у воді, що дозволяє легко транспортуватися з печінки до інших тканин (зокрема, серцевого м'яза, нирок, мозку), де вони окислюються в мітохондріях із утворенням АТФ. Важливо, що в умовах недостатнього надходження глюкози (голодування, інфекційна інтоксикація, лихоманка) або при підвищеній потребі в енергії, ці сполуки стають важливим енергетичним субстратом [13].

Отже, кетонів тіла виконують роль альтернативного джерела енергії для організму в умовах порушеного вуглеводного обміну або дефіциту глюкози. Їхня висока водорозчинність, здатність до транспортування та

окиснення в периферичних тканинах забезпечують ефективну підтримку енергетичного гомеостазу. Проте надмірне накопичення кетонів у крові, зокрема при інфекційних захворюваннях та підвищених енергетичних потребах, може призводити до розвитку патологічного стану – недіабетичного кетоацидозу, який супроводжується метаболічним ацидозом.

1.1.2. Біосинтез кетонів у печінці та механізми його регуляції

Біосинтез кетонів, або кетогенез, відбувається переважно в мітохондріях клітин печінки. Цей процес активується в умовах, коли в організмі виникає дефіцит глюкози, наприклад, під час тривалого голодування, фізичного навантаження, при низьковуглеводній дієті або цукровому діабеті 1 типу [13]. У таких ситуаціях активізується розщеплення жирів, і до печінки надходить велика кількість вільних жирних кислот, які піддаються β -окисненню з утворенням ацетил-КоА. Коли в клітині не вистачає оксалоацетату, необхідного для включення ацетил-КоА в цикл Кребса, надлишковий ацетил-КоА спрямовується на синтез кетонів [14].

Кетогенез розпочинається з конденсації двох молекул ацетил-КоА до ацетоацетил-КоА за участю ферменту тіолази (рис.1.1) [9].

Потім до ацетоацетил-КоА приєднується ще одна молекула ацетил-КоА з утворенням 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА (HMG-КоА). Цю реакцію каталізує фермент HMG-КоА-синтаза, який вважається ключовим регуляторним ферментом кетогенезу. Реакція відбувається в мітохондріях. Слід зазначити, що утворення HMG-КоА з ацетоацетил-КоА може відбуватися не лише в мітохондріях, а й у цитозолі гепатоцитів. У цьому випадку HMG-КоА бере участь у метаболічному шляху синтезу холестеролу, який реалізується в клітинах печінки, кишечника та шкіри. Водночас у печінці основна частина ацетил-КоА, що утворюється в результаті окиснення

вуглеводів, жирних кислот та амінокислот і не залучається до цитратного циклу, спрямовується на синтез кетонів тїл (рис.1.1) [9, 15].

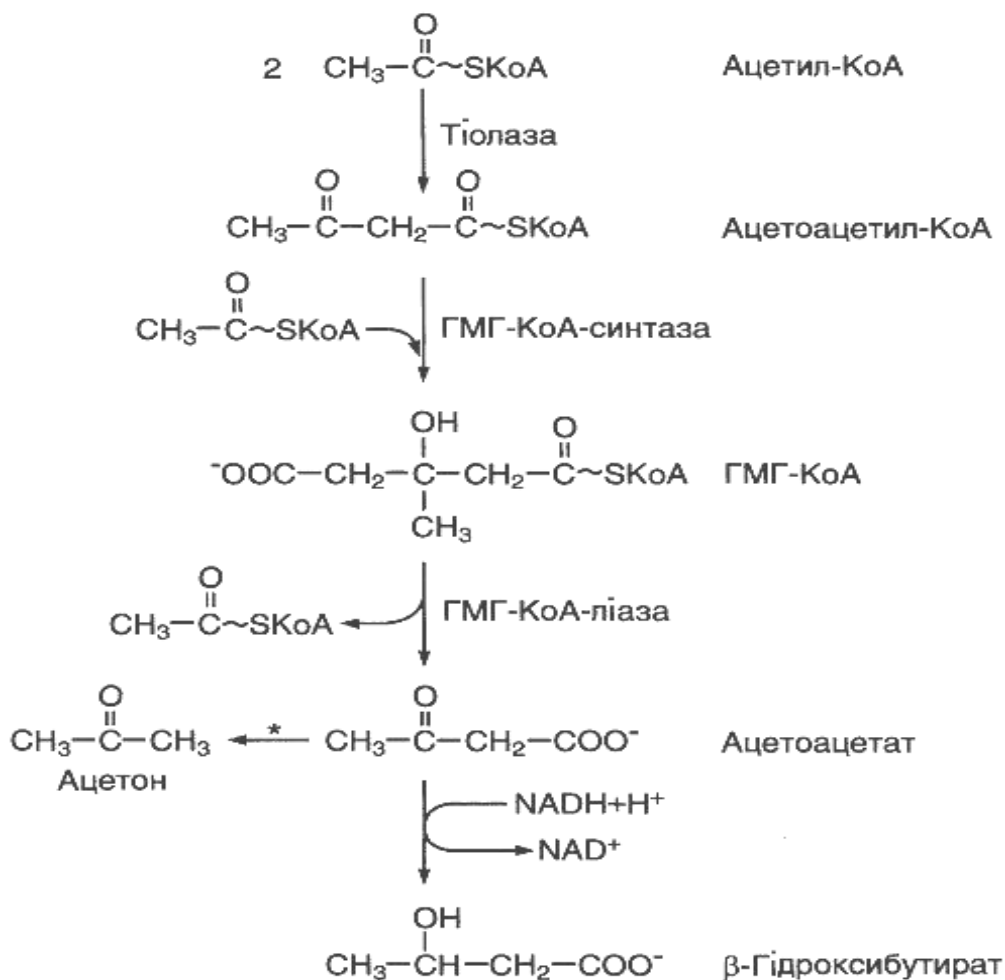


Рис.1.1. Синтез кетонів тїл в мітохондріях гепатоцитів

На наступному етапі фермент HMG-КоА-ліаза розщеплює HMG-КоА на ацетоацетат і ацетил-КоА. Ацетоацетат частково декарбоксилюється з утворенням ацетону або відновлюється до β -гідроксибутирату за допомогою ферменту β -гідроксибутиратдегідрогенази. Ацетоацетат, що утворюється в печінці, може або надходити в кровотік, або зазнавати подальшого перетворення на інше кетонове тіло – β -гідроксибутират шляхом відновлення. Це перетворення відбувається за участю НАД-залежного ферменту β -гідроксибутиратдегідрогенази. Під час інтенсивного β -окиснення жирних кислот у клітинах печінки накопичується значна кількість НАДН, що

створює сприятливі умови для переважного відновлення ацетоацетату до β -гидроксибутирату. Унаслідок цього саме β -гидроксибутират є домінуючим кетоновим тілом, що циркулює в крові [16].

За умов високого співвідношення НАДН до НАД⁺ у гепатоцитах, що характерне для періоду голодування, реакція переважно спрямована в бік утворення β -гидроксибутирату. При підвищеній концентрації ацетоацетату частина його може піддаватися неферментативному декарбоксілюванню, внаслідок чого утворюється ацетон. Крім того, ацетон може утворюватися також за участю ферменту ацетоацетатдекарбоксилази [17]. На відміну від інших кетонових тіл, ацетон не використовується тканинами як джерело енергії і виводиться з організму переважно через легені з повітрям, що видихається, а також нирками з сечею. Такий механізм є одним зі способів виведення надлишку кетонових тіл, які не були окиснені. Проте, оскільки кетонові тіла є водорозчинними кислотами, їх накопичення може призводити до розвитку ацидозу. Особливо значне підвищення рівня ацетону у видихуваному повітрі спостерігається при декомпенсованому цукровому діабеті [18].

Регуляція синтезу кетонових тіл

Регуляція кетогенезу тісно пов'язана з гормональним станом організму. Інсулін пригнічує кетогенез, зменшуючи мобілізацію жирних кислот із жирової тканини, знижуючи β -окислення та відповідно утворення ацетил-КоА. Навпаки, гормони глюкагон і адреналін стимулюють кетогенез, активуючи ліполіз і β -окислення жирних кислот. На рівні ферментативної регуляції головну роль відіграє HMG-КоА-синтаза. Її експресія підвищується під впливом глюкагону, а активність зростає в умовах голодування або при низькому рівні інсуліну. Крім того, рівень оксалоацетату в печінці також впливає на напрямок метаболізму ацетил-КоА: його дефіцит зумовлює активацію кетогенезу [19].

Ключовим регуляторним ензимом у процесі синтезу кетонових тіл є HMG-КоА-синтаза. Цей фермент є індукцибельним, тобто його синтез

активується у відповідь на підвищення рівня жирних кислот у крові. Збільшення концентрації вільних жирних кислот відбувається внаслідок їх мобілізації з жирової тканини під впливом таких гормонів, як глюкагон і адреналін, зокрема в умовах голодування або інтенсивної фізичної активності [20].

Активність НМГ-КоА-синтази також регулюється рівнем вільного коферменту А (КоА). За умов посиленого надходження жирних кислот у клітини печінки, кофермент А зв'язується з ними, внаслідок чого його вільна форма зменшується, і фермент стає більш активним [21]. Якщо ж надходження жирних кислот до гепатоцитів знижується, концентрація вільного КоА зростає, що призводить до гальмування активності НМГ-КоА-синтази. Таким чином, швидкість утворення кетонових тіл у печінці тісно пов'язана з інтенсивністю надходження жирних кислот у клітину [22].

Отже, кетонові тіла, зокрема ацетоацетат і β -гідроксибутират, є альтернативним джерелом енергії для багатьох органів, таких як серце, мозок, нирки та м'язи, особливо в умовах гіпоглікемії. Вони зменшують потребу організму в глюкозі та амінокислотах, тим самим обмежуючи надмірний глюконеогенез і розпад білків. Однак надмірне утворення кетонових тіл, особливо при цукровому діабеті 1 типу, може призвести до розвитку кетоацидозу – патологічного стану, що супроводжується накопиченням кислот у крові, зниженням її рН та загрозою для життя. Таким чином, кетогенез є важливою адаптивною реакцією організму, але потребує чіткої регуляції для підтримання метаболічного балансу.

1.1.3. Окислювальне перетворення кетонових сполук у тканинах

Кетонові тіла, що синтезуються в печінці (передусім β -гідроксибутират і ацетоацетат), не утилізуються самою печінкою, оскільки в гепатоцитах відсутній фермент, необхідний для їх окислення – сукциніл-КоА-ацетоацетаттрансфераза (тіофараза) [23]. Натомість ці сполуки

транспортуються кров'ю до інших органів і тканин, де використовуються як енергетичне джерело, особливо в умовах обмеженого надходження глюкози (голодування, діабет, фізичне навантаження) [24].

Після синтезу в гепатоцитах кетонів тіла, переважно ацетоацетат, надходять у кровотік і транспортуються до периферичних тканин, де слугують важливими субстратами для енергетичного метаболізму.

Потрапивши в клітину, β -гідроксибутират піддається дегідруванню за участю НАД-залежної β -гідроксибутиратдегідрогенази, в результаті чого утворюється ацетоацетат (рис.1.2) [16, 17].

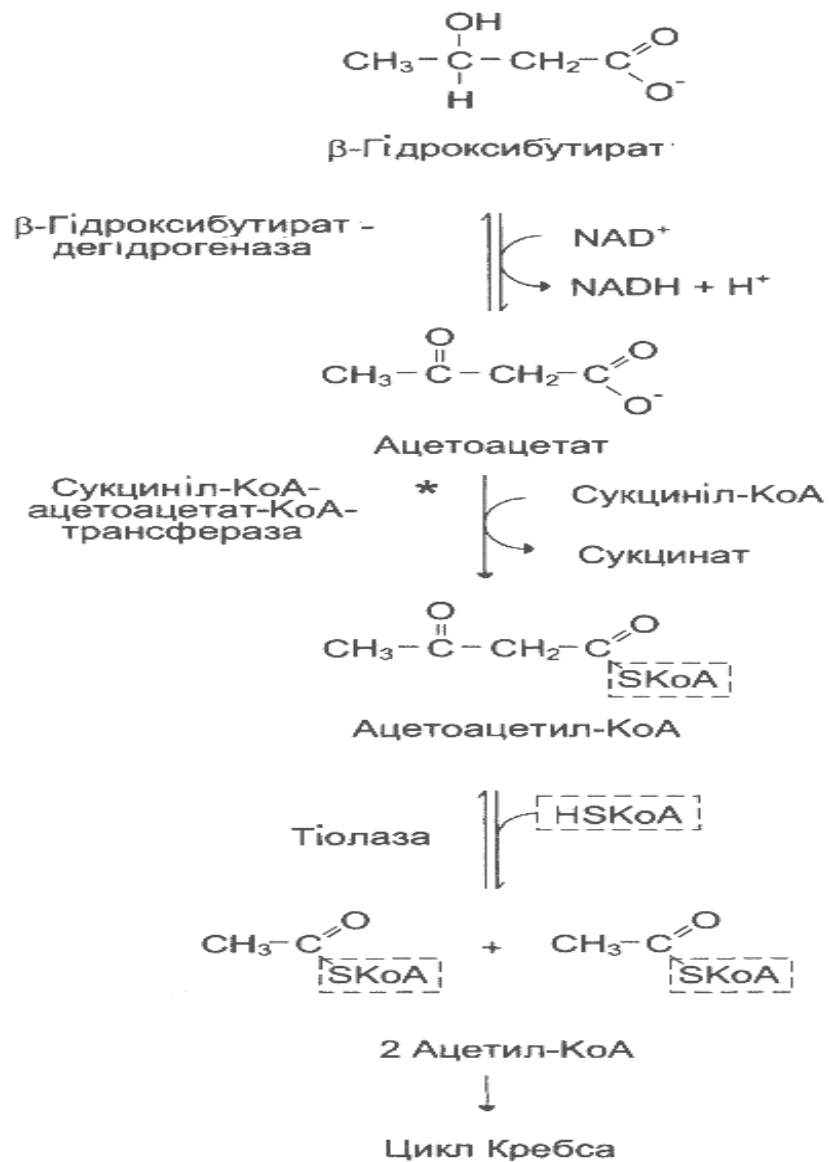
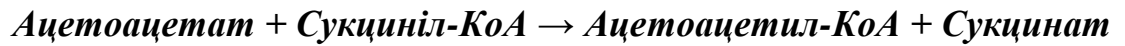


Рис.1.2. Окислення кетонів тіл в тканинах

Примітка: * – реакція активації ацетоацетату.

Далі ацетоацетат активується до ацетоацетил-КоА за участю сукциніл-КоА-ацетоацетаттрансферази, яка переносить КоА від сукциніл-КоА на ацетоацетат [16].



Ацетоацетил-КоА, що утворюється в результаті активації ацетоацетату, розщеплюється на дві молекули ацетил-КоА за участю ферменту тіолази (рис.1.3). Ці молекули далі вступають у цикл трикарбонних кислот (цикл Кребса), де окислюються з утворенням енергії у вигляді АТФ. Активація ацетоацетату до ацетоацетил-КоА здійснюється завдяки дії ферменту сукциніл-КоА-ацетоацетат-КоА-трансферази, який переносить КоА з сукциніл-КоА на ацетоацетат. Важливо підкреслити, що цей фермент відсутній у печінці, тому вона не здатна використовувати кетоніві тіла як джерело енергії, а функціонує як орган, що виробляє їх виключно для забезпечення потреб інших тканин [17].

У стані тривалого голодування кетоніві тіла стають основним джерелом енергії для таких органів, як скелетні м'язи, серце та нирки [25]. Це дозволяє зберігати глюкозу для тканин, які критично залежать від неї, зокрема мозку та еритроцитів. Уже через 2-3 дні після початку голодування рівень кетонівіх тіл у крові досягає такого значення, за якого вони можуть проникати в нейрони та використовуватись для енергозабезпечення, що зменшує залежність мозку від глюкози [26].

Кетоніві тіла – ефективне джерело енергії, оскільки повне окислення однієї молекули β-гідроксибутирату до вуглекислого газу та води забезпечує утворення приблизно 27 молекул АТФ. Так як один макроергічний зв'язок (у складі сукциніл-КоА) витрачається на активацію ацетоацетату, реальний енергетичний вихід становить 26 молекул АТФ на одну молекулу β-гідроксибутирату [27].

Отже, кетонів тіла служать важливим альтернативним джерелом енергії, особливо для серцевого м'яза, кори головного мозку, нирок та скелетної мускулатури. В умовах голодування до 60-70% енергетичних потреб мозку може покриватися саме за рахунок окиснення кетонів тіл. Цей метаболічний шлях дозволяє організму економити глюкозу та мінімізувати катаболізм білків. Під час голодування ацетоацетат стає основним джерелом енергії для головного мозку, який зазвичай використовує лише глюкозу.

1.2. Метаболічні порушення при розвитку недіабетичного кетоацидозу

Недіабетичний кетоацидоз виникає в умовах, коли в організмі спостерігається надмірне утворення кетонів тіл у відповідь на значний дефіцит глюкози або порушення її використання, однак без наявності цукрового діабету. Основними чинниками можуть бути тривале голодування, алкоголізм, тяжкі інфекційні захворювання, сепсис, печінкова недостатність або інтенсивні фізичні навантаження [3, 5, 28].

У таких умовах відбувається активація ліполізу під впливом контрінсулінових гормонів (глюкагону, кортизолу, адреналіну), що призводить до масивного вивільнення вільних жирних кислот із жирової тканини. У печінці ці жирні кислоти окислюються з утворенням ацетил-КоА, який у зв'язку з дефіцитом оксалоацетату не може повноцінно включитися в цикл Кребса й перенаправляється на синтез кетонів тіл [17].

Річке зростання концентрації ацетоацетату та β -гідроксибутирату у крові спричиняє розвиток метаболічного ацидозу – зниження рН крові внаслідок накопичення органічних кислот. При цьому порушується кислотно-лужний баланс, знижуються резерви бікарбонатів, може розвиватися гіпервентиляція як компенсаторна реакція (кислотне дихання

Кусмауля), спостерігаються порушення свідомості, слабкість, гіпотонія, в окремих випадках – втрата свідомості або кома [8].

Недіабетичний кетоацидоз супроводжується глибокими метаболічними зрушеннями: надмірним ліполізмом, прискореним кетогенезом, ацидозом і порушенням енергетичного балансу, що потребує своєчасної діагностики та корекції [29].

У стані голодування, під час тривалого фізичного навантаження або за умов недостатнього надходження глюкози до клітин, більшість тканин організму переходять на використання жирних кислот як головного джерела енергії. Винятком є мозок і нервова тканина, які практично не можуть окислювати жирні кислоти. У печінці частина жирних кислот трансформується в кетонові тіла, які потім слугують енергетичним субстратом для мозку, нервової тканини й м'язів. Це забезпечує достатній рівень утворення АТФ і знижує потребу цих тканин у глюкозі [26].

Коли співвідношення інсулін/глюкагон у крові знижується, як це буває під час голодування, у жировій тканині активізується ліполіз. Унаслідок цього у печінку надходить більше вільних жирних кислот, що призводить до зростання інтенсивності їх β -окиснення. Водночас активність ЦТК знижується, оскільки оксалоацетат переважно використовується для глюконеогенезу. У результаті утворюється надлишок ацетил-КоА, який не може бути повністю включений у ЦТК. Цей надлишок спрямовується на синтез кетонових тіл у мітохондріях печінки – єдиному місці, де відбувається цей процес (рис. 1.3) [16, 17].

Під час голодування жирні кислоти й кетонові тіла стають головними джерелами енергії для більшості тканин, тоді як глюкоза зберігається для забезпечення енергетичних потреб нервової тканини та еритроцитів [13].

У нормальних умовах рівень кетонових тіл у крові та більшості тканин залишається низьким – у межах 10-20 мг/л. Однак за умов голодування або цукрового діабету відбувається значне посилення їх синтезу, що призводить до різкого підвищення їх концентрації в тканинах. У результаті виникає

жировій тканині, характерним для дефіциту глюкози в клітинах. Введення глюкози (при голодуванні) або глюкози разом з інсуліном (при цукровому діабеті) підвищує рівень глюкози в клітинах, активує гліколіз і сприяє утворенню оксалоацетату, що дозволяє ацетил-КоА ефективно включатися в ЦТК, зменшуючи потребу в кетогенезі [27].

Однак у разі відсутності належного лікування рівні ацетоацетату, β -гідроксибутирату та ацетону можуть зростати у десятки разів, що призводить до зсуву кислотно-лужного балансу в бік ацидозу. Такий метаболічний кетоацидоз є небезпечним станом, який порушує нормальну функцію клітин, особливо головного мозку, і потребує невідкладної медичної корекції.

1.3. Особливості кетонового обміну при інфекційних патологічних станах

Недіабетичний кетоацидоз (ацетонемічний синдром, синдром кетонемії) – це комплекс симптомів, пов'язаний із підвищенням рівня кетонових тіл (ацетону, ацетоацетату, β -гідроксибутирату) у крові. Виділяють первинну та вторинну форми цього стану [5].

Первинний недіабетичний кетоацидоз зазвичай виявляється у дітей з нейроартричною конституцією. Його розвиток пов'язаний із порушенням пуринового обміну, що супроводжується надмірним утворенням сечової кислоти, нестабільністю обміну вуглеводів і ліпідів (із схильністю до кетозу), а також особливостями регуляції нервової системи, що впливають на метаболічні реакції [10].

Вторинний недіабетичний кетоацидоз є наслідком інших захворювань, при яких виникає гіперкетонемія. Його можуть провокувати декомпенсований цукровий діабет, гіперінсулінізм, інсулінова гіпоглікемія, глікогенози, тиреотоксикоз, інфекції, черепно-мозкові травми, пухлини ЦНС, лейкемія, гемолітична анемія, а також тривале голодування [5, 9].

Найчастіше у дітей цей стан виникає на тлі інтоксикації за умов інфекційних патологій [30].

Накопичення кетокислот викликає метаболічний ацидоз із підвищеною аніонною різницею. Це порушення провокує зростання рівня катехоламінів, що тимчасово стимулює серцеву діяльність (прискорення пульсу, підвищення тиску), але з прогресуванням ацидозу реактивність до адренергічних стимулів знижується. Це призводить до пригнічення серцевої функції та виникнення аритмій. Також активуються вагусні ефекти, які проявляються бронхоспазмом, гіперсекрецією в бронхах і шлунково-кишковому тракті [31].

За умов ацидозу зменшується спорідненість гемоглобіну до кисню, що ускладнює оксигенацію. Організм намагається компенсувати це гіпервентиляцією, яка, в свою чергу, викликає гіпокапнію та звуження судин, включаючи судини головного мозку. У поєднанні з токсичним впливом кетонових тіл на ЦНС це може призвести до порушення свідомості, аж до коми [32]. Ацетон, як жиророзчинна сполука, руйнує ліпиди мембран, порушуючи транспорт речовин через клітинні оболонки.

Кетонові тіла також подразнюють слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, що проявляється блюванням і болями в животі. Ці прояви, разом із водно-електролітними розладами, метаболічним ацидозом (внаслідок втрати бікарбонату або накопичення лактату) та незрілістю регуляторних систем у дітей, зумовлюють тяжкий перебіг захворювання, що, у свою чергу, потребує тривалішого лікування та госпіталізації, зокрема у відділення інтенсивної терапії [33].

В основі недіабетичного кетоацидозу лежать також ферментативні порушення, пов'язані з пуриновим обміном. У дітей більшість пуринових і піримідинових сполук утворюються ендогенно – в результаті розпаду клітин крові й епітелію. Чим молодша дитина, тим активніші ці процеси. Пуринові нуклеозиди розщеплюються до сечової кислоти, а піримідинові – до CO_2 , аміаку, β -аланіну й β -аміноізомасляної кислоти [5].

Роль тригерів у розвитку кетоацидозу відіграють стрес і недостатнє харчування. Крім того, кетоз сприяє виникненню лактатацидозу, що є наслідком тканинної гіпоксії. Сукупність усіх цих порушень робить перебіг недіабетичного кетоацидозу в дітей особливо складним і небезпечним [33].

При пневмонії у дітей відбуваються зміни в кетоновому обміні, пов'язані з підвищеним катаболізмом і зміною джерел енергії. Зокрема, інфекція, висока температура і поганий апетит можуть призвести до зниження рівня глюкози в організмі, що активує використання жирних кислот як джерела енергії. Це спричиняє утворення кетонів у печінці. У дітей, особливо молодшого віку, це може призвести до розвитку кетозу або навіть кетоацидозу, що є небезпечним станом. Ознаками є підвищення рівня кетонів у сечі, метаболічний ацидоз, а також можливе зневоднення та блювання. Важливо вчасно визначити цей стан, оскільки надмірне утворення кетонів може погіршити загальний стан дитини.

1.4. Профілактика та лікування кетоацидозу в дітей

Профілактика та лікування кетоацидозу є важливими для запобігання серйозних ускладнень, які можуть виникнути в результаті цього метаболічного розладу. Методи лікування кетоацидозу в дітей передбачають вуглеводну дієту з обмеженням жирів, вживання рідин малими дозами (5% розчин глюкози, регідрон) та інфузійну терапію з використанням розчинів глюкози і натрію гідрокарбонату. Однак при тяжких інфекційних захворюваннях у дітей застосування цих рекомендацій має деякі обмеження [34].

По-перше, введення вуглеводів через рот часто є неможливим, оскільки кетоацидоз часто супроводжується частим блюванням. По-друге, внутрішньовенне введення 5-10% розчинів глюкози, яке рекомендується для припинення кетогенезу у дітей з ацетонемічними станами, може бути небажаним через можливе посилення лактоацидозу. Окрім того, кетоніві тіла

мають пряму діабетичну дію, порушуючи транспорт глюкози через клітинні мембрани [31]. Підвищення рівня контринсулярних гормонів під час стресу і зменшення вироблення ендogenous інсуліну призводить до зниження утилізації глюкози звичайними шляхами метаболізму. Гіперглікемія, що виникає через це, погіршує перебіг захворювання та спричиняє глюкозурію і осмотичну поліурію, що в свою чергу веде до втрати електролітів з сечею та дегідратації позаклітинної рідини [32]. Внутрішньовенне, пероральне або ректальне введення препаратів для корекції метаболічного ацидозу (наприклад, розчинів натрію гідрокарбонату, натрію лактату) підвищує рівень стандартного бікарбонату в плазмі, але не зупиняє патологічний процес кетогенезу [31].

Ці недоліки традиційних схем лікування спонукали до пошуку альтернативних методів корекції метаболічних порушень при недіабетичному кетоацидозі у дітей з різними інфекційними захворюваннями. Одним з таких способів є використання п'ятиатомного спирту ксилітолу, який є альтернативним джерелом енергії. З усіх простих вуглеводів і сахароспиртів ксилітол має найвиразнішу антикетогенну дію [34].

Отже, хоча існує багато способів лікування недіабетичних кетоацидозів, кожен з них має свої переваги та недоліки, що спонукає до подальшого вивчення біохімічних змін при цій патології. Важливим також є рання діагностика цієї патології.

2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Об'єкт і методи досліджень

Під час виконання бакалаврської роботи було проаналізовані результати лабораторних досліджень 27 дітей віком від 1 до 10 років, які перебували на лікуванні в дитячому відділенні з інфекційними захворюваннями нижніх дихальних шляхів. У всіх дітей було діагностовано пневмонію різного ступеня тяжкості. Клінічні прояви варіювалися від легких катаральних симптомів до вираженої інтоксикації, дихальної недостатності та лихоманки. Залежно від тяжкості перебігу, пацієнтам було призначено відповідну терапію, яка включала антибактеріальні препарати, симптоматичні засоби, а у тяжких випадках – інфузійну терапію.

Відповідно до ступеня тяжкості пневмонії та віку дітей, їх розділили на чотири групи:

I група – діти віком до 5 років із негоспітальною пневмонією середнього ступеня тяжкості (n=7);

II група – діти віком від 6 до 10 років із негоспітальною пневмонією середнього ступеня тяжкості (n=8);

III група – діти віком до 5 років із тяжкою формою негоспітальної пневмонії (n=6);

IV група – діти віком від 6 до 10 років із тяжкою формою негоспітальної пневмонії (n=6).

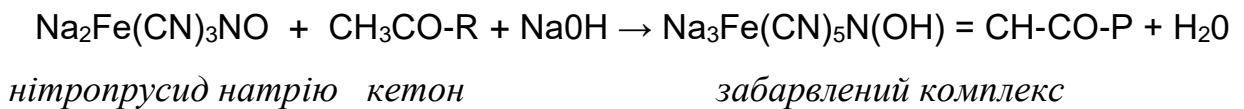
Діагноз був встановлений на основі клініко-лабораторних досліджень. Для визначення ризику розвитку недіабетичного кетоацидозу в дітей з пневмонією різного ступеня тяжкості в сироватці крові та сечі визначали вміст кетонових тіл до початку проведення лікування.

Для оцінки ступеня метаболічного розладу в дітей, а також для диференційної діагностики саме недіабетичного кетоацидозу в сироватці крові дітей визначали рівень глюкози. Окрім того, визначення рівня глюкози в сироватці крові хворих дітей може слугувати важливим маркером контролю метаболізму в процесі лікування. Тому, визначення глюкози при

недіабетичному кетоацидозі необхідне для: виключення діабету; розуміння механізмів виникнення кетацیدозу; оцінки енергетичного стану хворих дітей; правильного вибору терапії та контролю її ефективності.

Визначення вмісту кетонів у сироватці крові або сечі

Принцип методу визначення вмісту кетонів у біологічних рідинах полягає в тому, що робочий розчин, який містить лужний буфер та нітропрурид натрію здатний реагувати з кетонними тілами, зокрема ацетоацетатом або ацетоном, утворюючи забарвлений у фіолетовий колір продукт. Інтенсивність утвореного забарвлення прямо пропорційна концентрації кетонів у досліджуваній пробі [35].



Цю методику часто застосовують у лабораторних дослідженнях, оскільки вона відзначається високою чутливістю до ацетоацетату та меншою чутливістю до ацетону, що обумовлює її ефективність для виявлення основних кетонів. Вона дозволяє визначати концентрацію кетонів у сечі, так і в крові, що є важливим для комплексної оцінки метаболічного стану хворих пацієнтів.

Інтерпретація результатів здійснювалася за наступною шкалою: нормальний рівень кетонів у крові має становити менше 0,6 ммоль/л. Значення в межах 0,6–1,5 ммоль/л свідчили про початкові порушення метаболізму ліпідів і ймовірність розвитку кетоацидозу. Рівень понад 1,5 ммоль/л вказує на високий ризик розвитку кетоацидозу або на його наявність, що потребує невідкладної медичної допомоги.

Визначення кетонів є особливо важливим при моніторингу пацієнтів із порушеннями вуглеводного обміну, голодуванні, інфекційних захворюваннях або тяжких інтоксикаціях, а також у дітей з підозрою на

метаболічні порушення, зокрема в умовах підвищеного енергетичного навантаження на організм.

Хід методики визначення

Підготовка проби:

Для дослідження використовують свіжу сечу або зразок венозної крові. У разі використання сечі її слід зібрати в чистий стерильний контейнер. Зразок крові відбирається у відповідності до стандартних процедур забору.

Підготовка реактиву:

Готують робочий розчин, який містить лужний буфер (зазвичай на основі натрію карбонату або гідроксиду) та нітропрурид натрію ($\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$). Реактив може бути комерційно доступним або приготовленим вручну в лабораторних умовах.

Проведення реакції:

До 1 мл сечі (або плазми/сироватки крові) додають 1 мл робочого розчину. Суміш ретельно перемішують і залишають при кімнатній температурі на 1-2 хвилини.

Оцінка результату:

У разі наявності кетонових тіл (ацетоацетату чи ацетону) з'являється фіолетове забарвлення. Інтенсивність кольору оцінюється з використанням фотометра (спектрофотометра) при довжині хвилі ~ 530 нм. За допомогою стандартної шкали або калібрувального графіка визначають концентрацію кетонових тіл у пробі.

Інтерпретація результатів:

Негативний результат: відсутність фіолетового забарвлення – кетонів тіла відсутні або їх рівень незначний.

Слабке забарвлення: $< 0,6$ ммоль/л – у межах норми.

Помірне забарвлення: $0,6-1,5$ ммоль/л – загроза розвитку кетоацидозу.

Інтенсивне забарвлення: $> 1,5$ ммоль/л – високий ризик або наявність кетоацидозу.

Таблиця 2.1.

Порівняння і відповідність рівнів кетонових тіл у крові та сечі

Рівень кетонів в крові (ммоль / л)	Рівень кетонів в сечі
0 – 0,5	«негативний» або «сліди»
0,6 – 1,0	«сліди» або «невеликий»
1,1 – 1,5	«невеликий» або «значний»
1,5 – 3	«значний»

Примітки: Метод найбільш чутливий до ацетоацетату, менш чутливий до ацетону і практично не реагує на β -гідроксибутират.

Визначення глюкози в крові ензиматичним методом

Принцип методу. Для визначення концентрації глюкози в біологічних рідинах було використано ензиматичний метод, що базується на дії глюкозооксидази – ензиму, який володіє високою субстратною специфічністю до β -D-глюкози. Простетичною групою ферменту є флавінаденіндинуклеотид (ФАД), який бере участь у процесі окиснення глюкози. У результаті реакції окиснення глюкози утворюється еквімолекулярна кількість перекису водню (H_2O_2). У присутності пероксидази H_2O_2 вступає в реакцію з о-толіденом, який у відновленому стані є безбарвним. У результаті реакції окислений о-толідін набуває інтенсивного синього забарвлення, інтенсивність якого прямо пропорційна вмісту глюкози у зразку та вимірюється при довжині хвилі 620 нм [36].

*Хід методики визначення*Підготовка проби:

Дослідженню підлягає плазма, сироватка або цільна кров, попередньо відібрана з дотриманням правил асептики. Пробу центрифугують при 3000 об/хв протягом 10 хв (у разі використання сироватки або плазми).

Підготовка реактивів:

Реактивна суміш містить глюкозооксидазу, пероксидазу, о-толідин і буферний розчин (зазвичай фосфатний, рН 7,0–7,5). У разі використання комерційного набору – всі компоненти надаються готовими.

Проведення реакції:

До пробірки вносять 1,0 мл реактивної суміші. Додають 0,1 мл зразка біологічної рідини. Реакційну суміш інкубують при температурі 37°C протягом 10 хвилин.

Оцінка результату:

Після інкубації інтенсивність синього забарвлення оцінюють фотоколориметрично або спектрофотометрично при довжині хвилі 620 нм. Отримані оптичні щільності порівнюють зі стандартною кривою або еталонним зразком із відомою концентрацією глюкози.

Нормальні величини концентрації глюкози складають [26]:

для сироватки крові і плазми крові – 3,9-6,1 ммоль/л;

для цільної крові – 3,3-5,5 ммоль/л;

для сечі – не більше 0,5 ммоль/л.

Статистична обробка результатів

Статистична обробка отриманих експериментальних даних проводилася з використанням персонального комп'ютера на базі процесора Pentium, за допомогою пакету засобів математичного аналізу табличного процесора "Microsoft Excel 2000 for Windows". Для перевірки вірогідності відмінностей між середніми значеннями досліджуваних показників у різних групах було застосовано параметричний t-критерій Стьюдента, що дозволяє оцінити статистичну значущість різниць у випадку нормально розподілених даних.

Результати вважали статистично достовірними у разі, якщо рівень ймовірності (p) не перевищував 0,05, тобто ймовірність випадкового характеру виявлених розбіжностей була меншою або дорівнювала 5% [37].

3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Інфекційні захворювання є одним із провідних факторів ризику розвитку недіабетичного кетоацидозу (НДК) у дітей. Це зумовлено тим, що будь-яке інфекційне ураження організму для дитячого організму – це стресовий фактор, який активує низку компенсаторно-адаптаційних реакцій, зокрема – зміну метаболічних процесів [29].

Пневмонія може відігравати важливу роль у розвитку НДК у дітей, оскільки може бути ініціатором складних метаболічних змін. Особливо важливе значення має інтоксикаційний синдром, що супроводжує пневмонію та інші інфекції, особливо у дітей раннього віку. Цей синдром часто проявляється такими симптомами, як блювання, нудота, втрата апетиту та відмова від їжі, що призводить до стану голодування, зокрема вуглеводного дефіциту [31].

В умовах дефіциту вуглеводів організм активує альтернативні шляхи отримання енергії, зокрема ліполіз і кетогенез, що призводить до посиленого утворення кетонових тіл. Пневмонія, як одне з найпоширеніших інфекційних захворювань у дітей, може бути суттєвим фактором ризику розвитку НДК [33]. Це підкреслює необхідність своєчасного контролю метаболічних показників, включно з визначенням кетонових тіл у сечі, у дітей із тяжким або середньотяжким перебігом пневмонії для запобігання можливих ускладнень.

Для виявлення особливостей розвитку НДК на фоні негоспітальної пневмонії в дітей було проведено дослідження рівня кетонових тіл у сечі при різних формах тяжкості цього захворювання. Слід зазначити, що у нормі концентрація кетонових тіл у сечі виявляється лише у слідових кількостях.

Результати визначення рівня кетонових тіл у сечі дітей з пневмонією показали, що у дітей до 5 років із негоспітальною пневмонією середнього ступеня тяжкості концентрація кетонових тіл у сечі перевищувала нормальні значення, що може вказувати про початкові метаболічні порушення. Так, у цій групі відзначено підвищення кетонових тіл у сечі в 1,3 рази, яке вказує на

активацію процесів кетогенезу у відповідь на інфекційне навантаження (рис.3.1).

У дітей віком від 6 до 10 років із середньою формою тяжкості пневмонії рівень кетонових тіл також був підвищений, однак статистично значущих відмінностей порівняно з молодшими дітьми не зафіксовано, що свідчить про схожі метаболічні реакції на інфекцію у обох вікових групах із середньотяжким перебігом захворювання (рис.3.1).

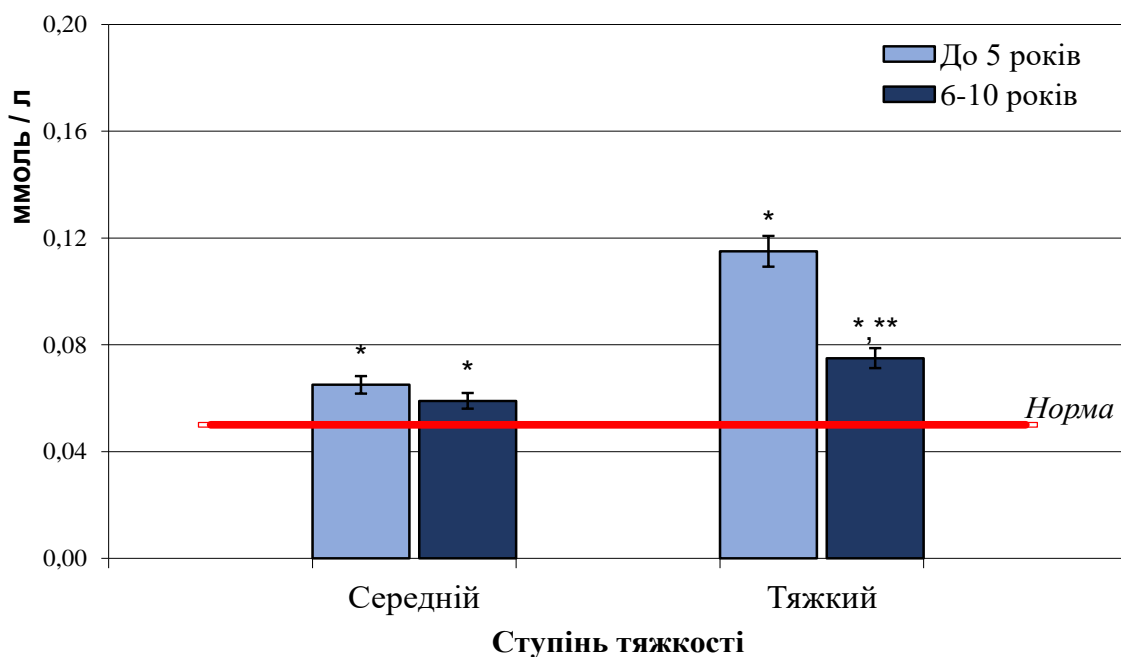


Рис.3.1. Вміст кетонових тіл у сечі дітей різних вікових груп за умов розвитку інфекційних захворювань нижніх дихальних шляхів

*Примітка (тут і надалі): До 5 років – діти віком до 5 років із негоспітальною пневмонією; 6-10 років – діти віком від 6 до 10 років із негоспітальною пневмонією; * – статистично достовірна різниця порівняно з референтними значеннями, $p < 0,05$; ** – статистично достовірна різниця порівняно з групою дітей віком до 5 років, $p < 0,05$.*

Водночас, на фоні тяжкої форми пневмонії виявлено різке підвищення рівня кетонових тіл у сечі обох досліджуваних груп. Проте, якщо у групі дітей віком від 6 до 10 вміст кетонових тіл у сечі в 1,5 рази перевищував показник норми, то у дітей віком до 5 років цей показник у 2,3 рази перевищував значення норми (рис.3.1). Таке підвищення може бути

результатом активізації їх синтезу. Виявлений факт може вказувати на високий ризик розвитку НДК у дітей з тяжкою формою пневмонії.

Отримані результати свідчать про тісний зв'язок між тяжкістю пневмонії та вираженістю метаболічних порушень, зокрема інтенсифікації кетогенезу [27]. Вищий рівень кетонових тіл у сечі у дітей молодшого віку на тлі тяжкої негоспітальної пневмонії може бути зумовлений як недостатнім надходженням вуглеводів через зниження апетиту або відмову від їжі, так і обмеженими енергетичними резервами організму в цьому віковому періоді.

Крім того, синдром інтоксикації, який притаманний тяжкому перебігу пневмонії, супроводжується вираженою втратою рідини внаслідок підвищеної температури тіла, пітливості, можливої блювоти, що додатково сприяє розвитку катаболічного стану та посиленню утворення кетонових тіл [33]. При цьому кетонурія є важливим лабораторним маркером цих змін і може служити раннім прогностичним критерієм погіршення метаболічного стану дитини.

Отже, підвищення рівня кетонових тіл у сечі на фоні тяжкої негоспітальної пневмонії розцінюється як ознака загострення енергетичного дефіциту й активізації компенсаторних механізмів, спрямованих на підтримання гомеостазу. Виявлені відмінності у рівні кетонів між молодшими та старшими дітьми підкреслюють необхідність вікової стратифікації ризиків і ретельного контролю за метаболічними показниками, зокрема кетонурією, в умовах інфекційного процесу, особливо у дітей раннього віку.

Напрямок змін рівня кетонових тіл у сечі дітей, хворих на пневмонію, став підґрунтям для проведення подальших досліджень із метою з'ясування характеру та глибини метаболічних порушень в умовах інфекційного процесу. Саме ці зміни послуговували підставою для подальшого поглибленого аналізу стану кетонowego обміну, зокрема вивчення вмісту кетонових тіл у крові як більш чутливого та раннього показника метаболічного дисбалансу. Порівняльна оцінка показників у сечі та крові дозволила не лише підтвердити

діагностичну значущість кетонурії, але й виявити ступінь ризику розвитку недіабетичного кетоацидозу в різних клінічних ситуаціях.

Порівняльний аналіз рівнів кетонових тіл у крові дітей різних вікових груп, хворих на негоспітальну пневмонію, продемонстрував чітку залежність їх підвищення в крові та тяжкістю захворювання, що свідчить про системний характер метаболічних змін при інфекційному процесі.

Аналіз результатів показав, що у дітей до 5 років із пневмонією середнього ступеня тяжкості відзначалося помірне підвищення рівня кетонових тіл у крові (в середньому до 0,85 ммоль/л), що свідчить про початкову активацію кетогенезу. Аналогічна тенденція спостерігалась і у дітей віком 6-10 років, оскільки спостерігалось незначне підвищення рівня кетонових тіл в крові – до 0,78 ммоль/л, що не перевищувало значень норми (рис.3.2). Така відповідність вказує на збалансований компенсаторний механізм в організмі, спрямований на утилізацію кетонових тіл із крові та їх виведення із сечею.

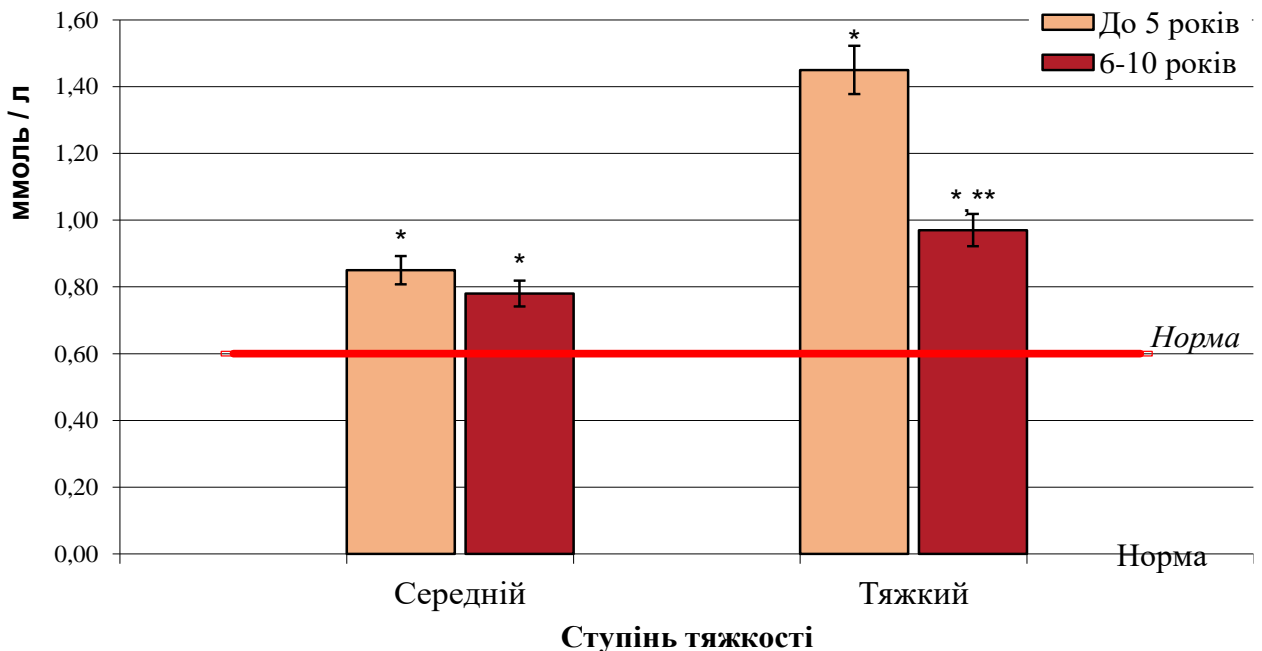


Рис.3.2. Вміст кетонових тіл у сироватці крові дітей різних вікових груп за умов розвитку інфекційних захворювань нижніх дихальних шляхів

При тяжкому перебігу пневмонії як у молодших, так і у старших дітей було виявлено більш виражене зростання рівня кетонових тіл у крові. Зокрема, у дітей віком до 5 років вміст кетонових тіл у крові перевищував норму в 2,4 рази і досягав значення 1,45 ммоль/л (рис.3.2). У старших дітей рівень кетонів у крові у 1,6 рази перевищував значення норми та був на рівні 0,97 ммоль/л. Такі результати можуть вказувати на посилену продукцію кетонових тіл у печінці та їх системне вивільнення у кров. Особливо критично виглядає ситуація у дітей молодшого віку, в яких показник значно перевищував нормативні значення, що вказує на високий ризик розвитку НДК.

Виявлення кетоацидозу у дітей може мати низку негативних наслідків для організму. По-перше, підвищення рівня кетонових тіл призводить до розвитку метаболічного ацидозу. На ранніх етапах організм намагається компенсувати цей стан шляхом посиленої вентиляції легень (гіпервентиляції), що знижує рівень вуглекислого газу в крові (гіпокапнія). Наслідком цього стає звуження судин, зокрема мозкових, що погіршує кровопостачання головного мозку [35].

По-друге, накопичення кетонових тіл чинить токсичну і наркотичну дію на центральну нервову систему, що в тяжких випадках може призвести до розвитку кетоацидотичної коми. По-третє, ацетон, як представник кетонових тіл, має властивість розчиняти жири, через що порушує цілісність ліпідного бішару клітинних мембран, що негативно впливає на функціонування клітин. Окрім того, процес утилізації кетонових тіл потребує значної кількості кисню. Це створює додаткове навантаження на організм і може спричинити поглиблення гіпоксії, посилюючи дисбаланс між постачанням і споживанням кисню, що, у свою чергу, сприяє розвитку або підтримці шокового стану [20].

Виявлене стійке підвищення кетонових тіл у сечі та крові при різних ступенях тяжкості захворювання, особливо у дітей молодшого віку, вказувало на активацію кетогенезу як компенсаторного механізму, що

запускається у відповідь на дефіцит енергетичних ресурсів, зокрема глюкози, що часто спостерігається на тлі інфекцій, зниження апетиту, гарячки та інтоксикації. Щоб перевірити це припущення були проаналізовані результати досліджень рівня глюкози у сироватці крові.

Аналіз отриманих результатів показав, що у дітей, хворих на негоспітальну пневмонію, за наявності супутнього кетоацидозу спостерігалось зниження рівня глюкози в сироватці крові на фоні підвищення концентрації кетонових тіл, що було більш вираженим у дітей з тяжкою формою захворювання (рис.3.3). Так, у дітей з тяжкою формою негоспітальної пневмонії вміст глюкози в сироватці крові був знижений у 1,3 рази у дітей віком 6-10 років та у 1,6 рази у дітей до 5 років порівняно з верхньою межею норми (рис.3.3).

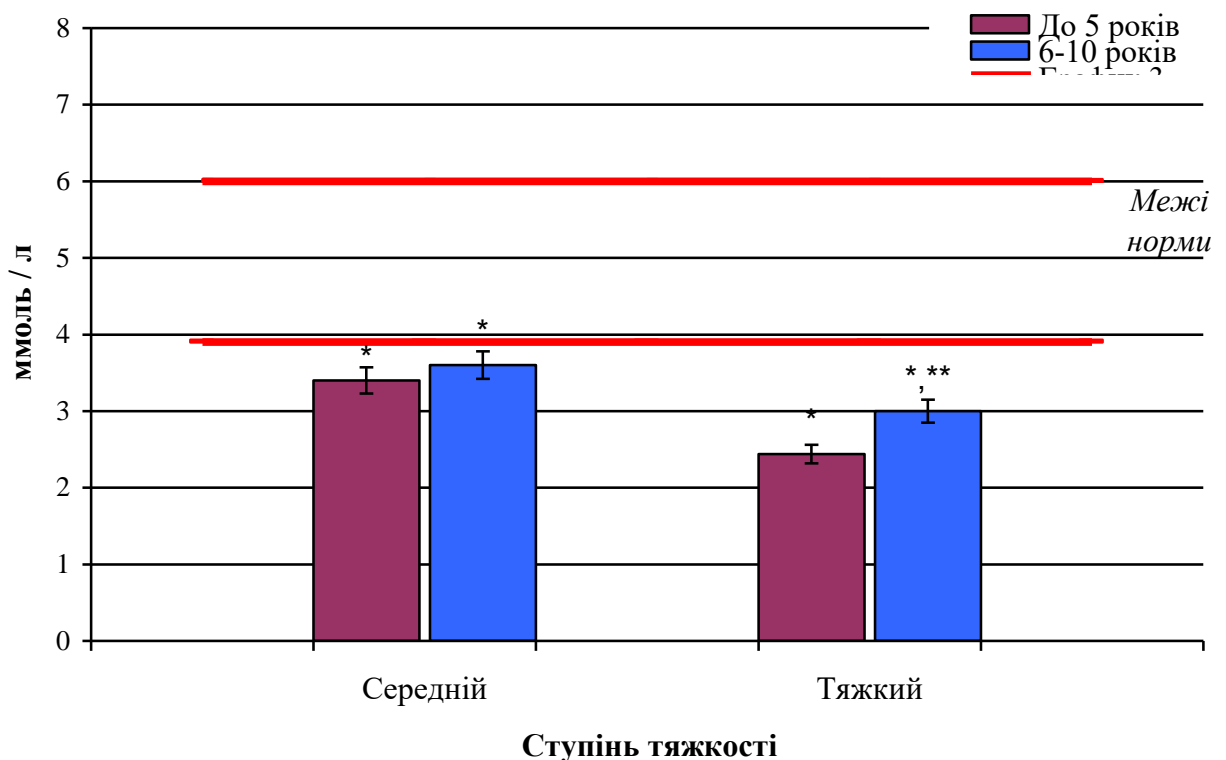


Рис.3.3. Вміст глюкози у сироватці крові дітей різних вікових груп за умов розвитку інфекційних захворювань нижніх дихальних шляхів

У дітей з пневмонією середнього ступеня тяжкості також виявлено тенденцію до зниження рівня глікемії, хоча вона менш вираженою в обох досліджуваних групах дітей (рис.3.3).

Отримані дані свідчать про активацію альтернативних шляхів енергозабезпечення організму в умовах інфекційного стресу, гарячки, зниженого апетиту та гіподинамії. Внаслідок зменшення надходження вуглеводів із їжею та підвищеної потреби в енергії активізується кетогенез, що супроводжується розвитком гіпоглікемії і метаболічних порушень, характерних для недіабетичного кетоацидозу.

Обмежене надходження вуглеводів в організм призводить до активації процесів ліполізу, що забезпечує організм альтернативними джерелами енергії [15]. У результаті посиленого розщеплення жирів утворюється надлишок вільних жирних кислот, які транспортуються до печінки, де перетворюються на універсальний метаболіт – ацетил-КоА. За нормальних умов основний шлях утилізації ацетил-КоА полягає у його з'єднанні з оксалоацетатом з подальшим включенням до циклу Кребса для генерації енергії. Частина ацетил-КоА також використовується для синтезу жирних кислот і холестеролу через оксиметилглутарилловий шлях. У звичайному стані лише незначна кількість цього метаболіту переходить у кетоніві тіла [17].

Однак у стані активного ліполізу накопичується надмірна кількість ацетил-КоА, при цьому знижується вміст оксалоацетату, що обмежує можливість його включення в цикл Кребса. Одночасно зменшується активність ферментів, залучених у синтез холестеролу та жирних кислот. За таких умов єдиним шляхом подальшого метаболізму ацетил-КоА залишається утворення кетоніві тіл – процес кетогенезу [16].

У разі зниженого надходження глюкози в клітини відбувається порушення балансу між кількістю ацетил-КоА та оксалоацетатом, що необхідний для нормального функціонування ЦТК. Ацетил-КоА вступає в ЦТК лише при наявності достатньої кількості оксалоацетату, основним джерелом якого є піруват, що утворюється в процесі гліколізу. У стані

глюкозного дефіциту оксалоацетат використовується для глюконеогенезу, і його стає недостатньо для взаємодії з ацетил-КоА. У таких умовах відбувається посилений кетогенез – синтез кетонових тіл (ацетону, ацетоацетату та β -гідроксибутирату). Паралельно стимулюється ліполіз у жировій тканині, що сприяє ще більшому накопиченню ацетил-КоА внаслідок β -окиснення жирних кислот [18].

Виявлені результати можуть вказувати, що у дітей з пневмонією, спостерігається дисбаланс між синтезом оксалоацетату і ацетил-КоА, що спричиняє зміщення енергетичного обміну в бік кетогенезу. Зменшення кількості доступних вуглеводів є сигналом для посилення мобілізації жирів як альтернативного джерела енергії.

Крім того, розвиток нудоти і блювання при підвищеній температурі та інтоксикації організму, характерних для тяжкої форми пневмонії, ще більше поглиблює вуглеводне голодування. Це сприяє виникненню так званого голодового кетозу, патогенез якого включає активацію секреції катехоламінів та глюкокортикоїдів, що стимулюють ліполіз і ще більше підсилюють дефіцит глюкози на клітинному рівні. У результаті – вміст кетонових тіл у крові та сечі зростає, порушується кислотно-лужний баланс, з розвитком метаболічного ацидозу.

Кетоацидоз супроводжується ще одним небезпечним порушенням – дестабілізацією водно-електролітного обміну. Так, гіперкетонемія сприяє підвищенню осмотичного тиску плазми, внаслідок чого рідина переміщується з клітин у судинне русло для збереження осмотичної рівноваги. Підвищений осмотичний тиск фільтрату в нефронах порушує реабсорбцію води, провокуючи осмотичний діурез, що веде до значної втрати води та електролітів (Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^-) [23].

Отже, у дітей на фоні пневмонії може розвиватися НДК, що реєструється підвищенням концентрації кетонових тіл у крові та сечі на фоні зниження рівня глюкози.

ВИСНОВКИ

1. Розвиток пневмонії у дітей різних вікових груп супроводжується підвищенням вмісту кетонових тіл у сечі, що залежить від віку дітей і тяжкості захворювання. Так, у дітей до 5 років кетонурія супроводжується підвищенням кетонових тіл у сечі у 2,3 рази, а у дітей віком 6-10 років – у 1,5 рази порівняно з показниками норми при тяжкій формі цієї патології.
2. У дітей з пневмонією середньої тяжкості рівень кетонових тіл у крові знаходиться на рівні верхньої межі норми. При тяжкій формі пневмонії у дітей до 5 років рівень кетонових тіл у крові підвищується у 2,4 рази порівняно з нормою. У дітей віком 6-10 років при тяжкій пневмонії вміст кетонових тіл перевищує значення норми у 1,6 рази, що вказує на можливий розвиток недіабетичного кетоацидозу.
3. Підвищення вмісту кетонових тіл у сироватці крові дітей з негоспітальною пневмонією відбувається на фоні зниженого вмісту глюкози в сироватці крові.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бородіна О.С. Негоспітальна неускладнена пневмонія у дітей: особливості змін цитокінових маркерів у хлопчиків і дівчат в динаміці лікування. *Одеський медичний журнал*. 2018. № 6. С. 10-16.
2. Шевченко І.В. Кетонурія як маркер розвитку метаболічних захворювань у дітей. *Ukrainian scientific medical youth journal*. 2022. №1 (129). С. 56.
3. Піцул А.Г., Гарабажіу І.І. Перебіг ацетонемічного синдрому у дітей на тлі загострення патології системи травлення (кластерний аналіз). *Молодий вчений*. 2018. № 7 (59). С. 393-395.
4. Щедрін О. Синдром хронічної діареї у дітей: новітні підходи в діагностиці та лікуванні. *Укр. мед. часопис*. 2018. 13. С. 1-5.
5. Марушко Ю.В., Шеф Г.Г. Можливості терапії ацетонемічного синдрому у дітей із гострими респіраторними вірусними інфекціями. *Ліки України*. 2018. №1(217). С. 55-59.
6. Машіка В.Ю., Курах Д.Й., Білак В.М., Ілько А.В. Вторинний ацетонемічний синдром та ефективність медикаментозного лікування. *Проблеми клінічної педіатрії*. 2022. 3 (57). С. 70-74.
7. Bashir B., Fahmy A.A., Raza F., Banerjee M. Non-diabetic ketoacidosis: a case series and literature review. *Postgrad Med J*. 2021. 97(1152). P. 667-671.
8. Пипа Л.В., Ленґа В.Р., Піддубна О.В., Ленґа В.Т., Марцонь Н.З. Метаболічні порушення та генетичні предиктори виникнення недіабетичних кетоацидозів дітей на тлі гострих інфекційних діарей. *Актуальная инфектология*. 2014. №1 (2). С. 64-66.
9. Cantrell C.B., Mohiuddin S.S. Biochemistry, Ketone Metabolism. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
10. Evans M., Cogan K., Egan B. Metabolism of ketone bodies during exercise and training: physiological basis for exogenous supplementation. *The Journal of Physiology*. 2017. 595. P. 2857-2871.
11. Nezhinskaya-Astapenko Z., Sekret T., Vlasenko M. Поширеність діабетичного кетоацидозу та його причинні фактори у подільському

- регіоні України. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2018. 18(4). С. 33-40.
- 12.Desai D., Mehta D., Mathias P., Menon G., Schubart U.K. Health care utilization and burden of diabetic ketoacidosis in the U.S. Over the Past Decade: A Nationwide Analysis. *Diabetes Care*. 2018. 41(8). P. 1631-1638.
 - 13.Barski L., Brandstaetter E., Sagy I., Jotkowitz A. Basal insulin for the management of diabetic ketoacidosis. *Eur J Intern Med*. 2018. 4. P. 14-16.
 - 14.Пипа Л.В., Теньга В.Р., Руда В.І. Сучасні уявлення про розвиток недіабетичних кетоацидозів у дітей (частина 2). *Актуальна інфектологія*. 2015. № 3(8). С. 17-22.
 - 15.Сачко С.Р., Вудмаска І.В., Невоструєва І.В., Сачко Р.Г., Петрук А.П. Вплив шишок хмелю і вітаміну Е на кетогенез та антиоксидантний статус корів. *Біологія тварин*. 2021. 23(2). С. 37-40.
 - 16.Нельсон Д. Л., Кокс М. М. Основи біохімії за Ленінджером: посібник. / Переклад з англ. Наук. ред. перекладу С. Комісаренко. Львів: Бак, 2015. 1256 с.
 - 17.Остапченко Л. І., Андрійчук Т. Р., Бабенюк Ю. Д. та ін. Біохімія: підручник. Київ: ВПЦ "Київський університет", 2012. 796 с.
 - 18.Лахно І.В. Плодове програмування при цукровому діабеті: акцент на запобіганні наслідків кетоацидозу. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2022. №2(57). С. 17-20.
 - 19.Koronowski K.V., Greco C.M., Huang H., Kim J.K., Fribourgh J.L., Crosby P. et. al. Ketogenesis impact on liver metabolism revealed by proteomics of lysine beta-hydroxybutyrylation. *Cell Rep*. 2021. 36(5). P. 109487.
 - 20.Ruppert P.M.M., Kersten S. Mechanisms of hepatic fatty acid oxidation and ketogenesis during fasting. *Trends Endocrinol Metab*. 2024. 35(2). P. 107-124.
 - 21.Asif S., Kim R.Y., Fatica T., Sim J., Zhao X., Oh Y. et al. Hmgcs2-mediated ketogenesis modulates high-fat diet-induced hepatosteatosis. *Mol Metab*. 2022. 61. P. 101494.

22. de Baat A., Trinh B., Ellingsgaard H., Donath M.Y. Physiological role of cytokines in the regulation of mammalian metabolism. *Trends Immunol.* 2023. 44(8). P. 613-627.
23. Tian J.S., Xu S.W., Bi Y.H., Cao Z.Z., Loh T.P. Oxidative amination of aldehydes with amines into alpha-amino ketones. *Org Lett.* 2023. 25(49). P. 8922-8926.
24. Гребеник Л.І., Прімова Л.О., Іншина Н.М., Чорна І.В., Гончарова С.А. Біологічна хімія. Суми : Сумський державний університет, 2023. 380 с.
25. Wang Q., Zhou Y., Rychahou P., Fan T.W., Lane A.N., Weiss H.L. et al. Ketogenesis contributes to intestinal cell differentiation. *Cell Death Differ.* 2017. 24(3). P. 458-468.
26. Kim J.T., Li C., Weiss H.L., Zhou Y., Liu C., Wang Q. et al. Regulation of Ketogenic enzyme HMGCS2 by Wnt/beta-catenin/PPARgamma pathway in intestinal cells. *Evers BM. Cells.* 2019. 8(9). P. 1106.
27. Ruppert P.M.M., Kersten S. Mechanisms of hepatic fatty acid oxidation and ketogenesis during fasting. *Trends Endocrinol Metab.* 2024. 35(2). P.107-124.
28. Федорців О.Є., Чорномидз І.Б., Бегош Н.Б. Порушення серцевої діяльності у дітей, хворих на позалікарняну пневмонію. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* 2014. №1. С. 29-31.
29. Houston S. Ketogenesis and COVID-19. *Nat Immunol.* 2022. 23(9). P. 1292.
30. Пасік В.Ю. Особливості клінічного перебігу позалікарняної пневмонії в дітей раннього віку. *Ukrainian journal Perinatology and Pediatrics.* 2020. 3(83). С. 59-65.
31. Дука К.Д., Єфанова А.О. Особливості діагностики захворювань органів дихання у дітей на сучасному етапі. *Здоров'я дитини.* 2015. 8(68). С. 27-30.
32. Луценко О.І., Рудишин С.Д., Боровик Т.С. Медико-соціальний моніторинг захворюваності дітей на гострий бронхіт і пневмонію (на прикладі мікробіологічної лабораторії міста Глухова, Сумська область). *Актуальні проблеми сучасної медицини.* 2023. Т.21. 3(75). С. 74-82.

33. Георгіянц М.А., Шилова Є.В. Вплив інфузійної антикетогенної терапії на стан вуглеводно-ліпідного обміну та на рівень деяких гормонів стресу в дітей із ацетонемією на тлі критичних станів інфекційного генезу. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2014. №3. С. 44-47.
34. Шлапак І.П., Галушко О.А. Інтенсивна терапія діабетичного кетоацидозу у хворих на ішемічний інсульт. *Інтенсивна терапія*. 2015. №1. С. 8-12.
35. Монастирська О.С. Клінічні лабораторні дослідження. Вінниця: Нова книга, 2007. 165 с.
36. Павленко Ю.В., Тужанський С.Є. Фотометричний метод і прилад для моніторингу рівня глюкози хворих на цукровий діабет. Біомедичні оптико-електронні системи та прилади. 2019. С.63-68.
37. Данілов В.Я. Статистична обробка даних: навчальний посібник. 2019. 156с.

ДОДАТКИ

Охорона праці та безпека в надзвичайних ситуаціях

Вимоги безпеки під час виконання роботи:

1. Дозволяється працювати тільки на заземлених об'єктах.
2. Забороняється встановлювати запобіжники, що не відповідають номінальному значенню.
3. Забороняється виконувати заміну запобіжників при включеному обладнанні.
4. Не виконувати ніяких ремонтних робіт об'єкту без зняття з нього напруги живлення.
5. Для попередження нещасних випадків через можливий викид реакційної суміші не заглядайте в пробірку чи колбу зверху.
6. Не виносити із лабораторії прилади, посуд та реактиви.
7. Роботу з отруйними речовинами проводити у витяжній шафі.
8. Дотримуйтесь запобіжних заходів при роботі з вибуховими та легкозапальними речовинами.
9. Не виливайте до раковини залишки кислот, лугів, вогнебезпечних рідин та ін. Зливайте ці речовини до спеціальних склянок, що знаходяться під витяжною шафою.
10. Не кидайте до раковини пісок, папір та інші тверді речовини.
11. Розчини, що містять кислоти та луги, перед тим як вилити до каналізаційної системи, необхідно нейтралізувати.
12. Речовини, що мають різкий запах, та отруйні речовини повинні бути знешкоджені хімічною обробкою або спалені у спеціально відведеному місці за межами лабораторії, бажано на повітрі.
13. Не залишайте жодних речовин у посуді без етикеток.

Вимоги безпеки в аварійних ситуаціях:

1. При виникненні пожежі негайно вимкніть газ у всій лабораторії, приберіть із помешкання всі горючі речовини, засипте піском або закрийте ковдрою полум'я та повідомте черговому пожежної охорони про те, що сталося. Дотримуйтесь правил протипожежної безпеки.
2. Якщо в лабораторії за якихось причин пролита значна кількість легко запальної рідини, то необхідно загасити всі горілки та електронагриваючі прилади, відчинити вікна та збирати пролиту рідину ганчіркою або рушником, місце проливу засипати піском, потім зібрати його дерев'яною лопаткою і винести у спеціально відведене місце.
3. При легких термічних опіках шкіру необхідно обмити спиртом, а потім змастити гліцеролом або вазеліном. При більш сильних опіках обпечене місце, після промивання концентрованим розчином перманганату калію та спиртом, необхідно змастити засобом від опіків (наприклад, сульфідиновою емульсією).
4. При опіках сильними кислотами потрібно промити обпечене місце великою кількістю води, а потім 3% розчином соди.
5. При опіках сильними лугами шкіру необхідно промити водою, а потім нейтралізувати 1% розчином борної кислоти. Аміак майже не діє на шкіру, але при попаданні в очі може викликати сильне пошкодження чи навіть сліпоту.
6. При випадковому попаданні реактивів всередину рекомендується випити більше води. Поряд із цим необхідно: а) при отруєнні кислотами випити склянку 2% вуглекислої соди; б) при отруєнні лугами випити склянку 2% оцтової або лимонної кислоти.
7. При отруєнні необхідно вивести того, хто постраждав, на свіже повітря, зробити штучне дихання та викликати лікаря.
8. При необережному згинанні трубок, вставленні трубок або термометра до отвору колби, можливі порізи та поранення. При порізах у першу чергу необхідно видалити з рани уламки скла, краї рани продезинфікувати 3% спиртовим розчином йоду, а потім накласти стерильну пов'язку. При

сильних кровотечах слід накладати вище рани джгут та викликати лікаря або направити постраждалого до амбулаторії (поліклініки).

9. У випадку загоряння горючої рідини необхідно загасити всі горілки, прикрити полум'я азбестовим рушником або засипати його піском, або скористатися вогнегасником із вуглекислим газом. Розчинні у воді вогнебезпечні речовини, такі як спирт, ацетон та інші, можна загасити водою. Якщо горить нерозчинна у воді речовина (наприклад, ефір, бензол, бензин, скипидар), то воду використовувати для гасіння пожежі не можна, оскільки вона не лише не буде ліквідована, але може навіть збільшитися. У цьому випадку полум'я слід гасити піском та використовувати вогнегасник.

Вимоги безпеки після закінчення роботи:

1. По закінченню тієї чи іншої операції необхідно вимкнути газ та електроприлади, що використовувалися при виконанні даної роботи. Посуд, у якому проводили роботу із вогнебезпечними реактивами, після закінчення роботи повинен бути одразу вимитий.
2. По закінченні роботи привести до ладу робоче місце, прилади та апаратуру, вимкнути головний газовий кран, головний електрорубільник, вентиляцію та світло, а також перевірити, чи видалені з приміщення лабораторії надлишки горючих та легкозапальних речовин, відпрацьовані рідини, сміття, промаслене ганчір'я, перевірити, чи весь посуд із реактивами закритий пробками та покладений на відведені місця.