

Макаров В.А.<sup>1</sup>, Ильенко Т.Л.<sup>2</sup>, Башкина О.А.<sup>3</sup>©

<sup>1</sup>Анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии №2 ГБУЗ АО «ОДКБ им. Н.Н.Силищевой», г. Астрахань;

<sup>2</sup>кандидат медицинских наук, врач-педиатр ГБУЗ АО «ОДКБ им. Н.Н.Силищевой», г. Астрахань, ассистент кафедры госпитальной педиатрии с курсом постдипломного образования ГБОУ ВПО АГМА Минздрава России;

<sup>3</sup>доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии ГБОУ ВПО АГМА Минздрава России

## КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МАЛОНОВОГО ДИАЛЬДЕГИДА ПРИ ВЫРАЖЕННОМ КЕТОАЦИДОЗЕ У ДЕТЕЙ

### *Аннотация*

*В работе проведено изучение показателя малонового диальдегида у больных детей с сахарным диабетом и ацетонемической рвотой, находившихся в отделении реанимации в период выраженного кетоацидоза. В ходе исследования установлены достоверные различия показателя малонового диальдегида у детей, больных сахарным диабетом и ацетонемической рвотой, что может служить критерием назначения антиоксидантной терапии в данный период заболевания.*

**Ключевые слова:** кетоацидоз, малоновый диальдегид, сахарный диабет, ацетонемическая рвота.

**Keywords:** ketoacidosis, malondialdehyde, diabetes mellitus, acetonemic vomiting.

В последнее время, в связи с появлением проблемы дизадаптации, увеличилось количество заболеваний, протекающих с выраженными метаболическими нарушениями, сопровождающимися явлениями кетоацидоза [3,5;6,4]. Детские кетоацидозы — гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся появлением кетоновых тел в крови и моче. Кетоновые тела — главные переносчики энергии от печени к другим тканям и основной источник энергии, получаемой мозговой тканью из липидов. [3,8;6,4].

Кетоз вызывает ряд неблагоприятных последствий для организма ребенка. Во-первых, при значительном повышении уровня кетоновых тел, являющихся донаторами анионов, возникает метаболический ацидоз с увеличенным анионным интервалом - кетоацидоз [3,9; 7,1304].

Его компенсация осуществляется за счет гипервентиляции, которая приводит к гипокапнии, вызывающей вазоконстрикцию, в том числе и церебральных сосудов. Отмечаются выраженные микрососудистые и микроциркуляторные нарушения, способствующие прогрессированию обменных нарушений на клеточно-тканевом уровне [3,9; 6,5]. Во-вторых, избыток кетоновых тел оказывает наркотическое влияние на центральную нервную систему, вплоть до развития комы [3,9; 6,5]. В-третьих, ацетон является жирорастворителем и повреждает липидный бислой клеточных мембран. Кроме того, для утилизации кетоновых тел необходимо дополнительное количество кислорода, что может вызывать несоответствие между доставкой и потреблением кислорода, способствуя развитию и поддержанию патологического состояния. Излишек кетоновых тел действует не только на рвотный центр, но и раздражает слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, что клинически манифестирует рвотой и абдоминальным болевым синдромом, способствуют более тяжелому течению заболевания [3,10; 6,5].

Перечисленные неблагоприятные эффекты кетоза в сочетании с другими расстройствами водно-электролитного и кислотно-основного равновесия (гипо-, изо- и гипертоническое обезвоживание, метаболический ацидоз вследствие потерь бикарбоната

и/или накопления лактата) способствуют более тяжелому течению заболевания [3,10; 7,1304].

В современной педиатрии различают первичные и вторичные ацетонемические состояния. К первичным принадлежит синдром циклической ацетонемической рвоты (АР). Вторичные ацетонемические состояния - это кетозы, которые имеют четкий провоцирующий фактор и развиваются при инфекционных, эндокринных и соматических болезнях [3,6]. Особняком стоит разновидность вторичного ацетонемического состояния – диабетический кетоацидоз. Вместе с тем, наличие общности клинических проявлений и патогенетических механизмов при АР и эндокринной патологии обосновывает необходимость проведения дифференциальной диагностики, прежде всего с сахарным диабетом [3,14].

Известные способы постановки диагноза сахарного диабета и ацетонемической рвоты у детей основываются на анализе данных клинических, гормонально-метаболических, иммунологических и биохимических исследований, и, как правило, устанавливаются в разгар клинических проявлений [3,11]. В результате стрессовых состояний при любом внешнем вторжении, или изменениях, связанных с внутренними процессами в организме, возрастает выработка продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), которая свидетельствует о напряжённой работе защитных сил клетки. Регистрация и определение интенсивности перекисного окисления важны не только для экспериментаторов, но и для диагностики ряда заболеваний в медицинской практике [1,16-17; 2,153].

Ускорение процессов ПОЛ является одной из причин дестабилизации мембран и развития патологии [1,16-17;4,64]. На первой стадии процесса образуются диеновые конъюгаты жирных кислот (ДК ЖК). Из образовавшихся ДК ЖК при дальнейшем воздействии на них гидроксильных радикалов образуются гидроперекиси липидов. При этом продукты ПОЛ вызывают конформационные изменения в фосфолипидах и фосфолипидном комплексе, что приводит к нарушению функций органоидов клеток, органов, а затем и целостного организма. В местах присоединения перекисных радикалов жирные кислоты разрываются на фрагменты, на краях которых расположены альдегидные группы, обладающие высокой реакционной способностью. Если разрыв произошел с двух сторон, образуется малоновый диальдегид (МДА). Реагируя с SH-и СНЗ-группами белков, МДА подавляет активность ферментов: цитохромоксидазы, гидроксилазы и т.д. Таким образом, процессам ПОЛ принадлежит существенная роль в регуляции метаболизма мембранных липидов, изменении физико-химических свойств и проницаемости биологических мембран в физиологических условиях [1,17; 2,154]. Концентрация малонового диальдегида в сыворотке крови отражает активность процессов перекисного окисления липидов в организме больного, служит маркером степени эндогенной интоксикации, что ориентирует врача в отношении тактики наблюдения и лечения каждого конкретного больного[4,64].

**Цель исследования:** изучить показатели МДА у детей, больных сахарным диабетом и ацетонемической рвотой, находящихся по тяжести состояния и выраженности кетоацидоза в отделении реанимации.

**Материалы и методы:** Клинические исследования проводились на базе ОРИТ №2 ГБУЗ АО «ОДКБ им. Н.Н.Силищевой». Наблюдалось 80 больных с явлениями кетоацидоза и гипогликемии, из них 30 больных сахарным диабетом и 50 больных с ацетонемической рвотой (идиопатической). У всех детей в анамнезе отмечалось похудание, слабость, запах ацетона изо рта, жажда. Клиническая картина проявлялась кетоацидозом: выражен эксикоз, резкий запах ацетона изо рта, рвота, недомогание, вялость, слабость, жажда, сухость во рту, нарушения микроциркуляции в виде мраморности кожных покровов, похолодание конечностей. Лабораторные изменения характеризовались выраженной ацетонурией: ацетон в моче ++++. Контролем служила группа из 30 условно-здоровых детей.

Для постановки анализа МДА производили однократно забор венозной крови из локтевой вены. В пробирку с кровью добавляли гепарин, затем центрифугировали при 3000 об/мин, отбирали сыворотку. Метод определения содержания малонового диальдегида в

модификации Д.И.Кузьменко и Б.И.Лаптева (1999) основан на том, что при нагревании в кислой среде часть продуктов перекисного окисления липидов, относящихся к классу эндоперекисей, разлагаются с образованием малонового диальдегида (МДА), молекула которого взаимодействует с 2 молекулами тиобарбитуровой кислоты (ТБК) с образованием окрашенного триметинового комплекса [5,48].

Для определения уровня МДА к 0,15 мл сыворотки добавляли 1,5 мл 1% раствора фосфорной кислоты и 0,5 мл 0,6 % раствора 2-ТБК. Полученную смесь помещали в кипящую водяную баню на 45 мин. После охлаждения проб цветной комплекс в течение 2 мин. экстрагировали в 2,0 мл н-бутанола. Оптическую плотность окрашенного бутанолового экстракта определяли при 535 нм против контроля, где сыворотка была заменена 0,15 мл 0,9% раствора NaCl [5,48-49].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ статистической обработки данных STATISTICA 6.0 (Copyright© StatSoft Inc., 1984-2001).

**Результаты и обсуждение:** В результате поведенных исследований было выявлено, что показатели МДА при сахарном диабете отмечаются в пределах 0,03 – 0,3 ммоль/л. при ацетонемической рвоте колебались в пределах от 0,4 до 1,48 мкмоль/л.

#### **Показатели ПОЛ у больных ацетонемической рвотой, сахарным диабетом и контрольной группы условно здоровых детей**

Показатели	Уровень показателей у больных сахарным диабетом (n = 30)	Уровень показателей у больных ацетонемической рвотой(n = 50)	Уровень показателей в группе условно здоровых детей (n = 30)
МДА (мкмоль/л)	0,1±0,014**	0,94±0,036*	0,21±0,076*

\* Достоверность отличий активности МДА  $p_1 < 0,01$ , \*\*  $p_2 < 0,001$ .

Выявлены достоверные различия средних значений показателей МДА у больных СД, больных АР и детей контрольной группы. Уровень МДА в плазме крови больных, страдающих АР в 4,5 раза превышая показатель МДА в группе условно здоровых детей ( $0,94 \pm 0,036$  мкмоль/л и  $0,21 \pm 0,076$  мкмоль/л соответственно,  $p < 0,01$ ), в 9,4 раза был выше значения МДА у детей, больных СД ( $0,94 \pm 0,036$  мкмоль/л и  $0,1 \pm 0,014$  мкмоль/л соответственно,  $p < 0,001$ ). Такое увеличение уровня вторичного продукта ПОЛ указывает на развитие общего синдрома адаптации – стресса, вследствие выраженной интоксикации на фоне кетоацидоза. Вместе с тем, в плазме крови у больных сахарным диабетом показатель МДА достоверно снижен на 52% по сравнению с группой условно-здоровых детей. Это говорит о выраженном нарушении метаболических процессов печени, эндогенной интоксикации, которое может иметь патогенетически оправданное значение для тактики ведения данной группы детей с исключением из терапии антиоксидантов.

#### **Выводы:**

1. Показатели МДА при ацетонемической рвоте в пределах от 0,4 до 1,48 мкмоль/л, при сахарном диабете в пределах 0,03 – 0,3 ммоль/л.
2. В группе больных сахарным диабетом показатель МДА на 52% ниже по сравнению с контрольной группой условно-здоровых детей ( $0,1 \pm 0,014$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ), что свидетельствует о выраженном нарушении метаболических процессов печени, эндогенной интоксикации.
3. Установлено достоверное повышение уровня малонового диальдегида ( $0,938 \pm 0,036$  мкмоль/л  $p < 0,01$ ) при АР по сравнению с контрольной группой, что характеризует выраженную степень нарушений общего синдрома адаптации – стресса.
4. Показатели МДА при сахарном диабете ниже 0,3 ммоль/л, являются противопоказанием для назначения в комплексе терапии антиоксидантных препаратов.

### Литература

1. Ю.А. Владимиров - Свободные радикалы в биологических системах // Соровский Образовательный Журнал.-2000.-Т.6.-№12.-С. 13-19.
2. Т.П. Бардымова, Л.И. Колесникова, С.В. Гнусина, М.А. Даренская -Антиоксидантная защита у больных сахарным диабетом // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.- 2011. - №5(81). – С.153-156.
3. М.А. Георгиянц, В.А. Корсунов, Е.В. Шилова - Недиабетические кетоацидозы в детском возрасте: клиника, диагностика и инфузионная терапия (методические рекомендации). – Киев. - 2006. - 23 С.
4. З.А. Камбачокова - Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных рецидивирующим генитальным герпесом // Журнал инфектологии. - 2011. - Т.3. - № 2. - С 63-67.
5. Д.И. Кузьменко - Оценка резерва липидов сыворотки крови для перекисного окисления в динамике окислительного стресса у крыс // Вопросы медицинской химии. – 1999. - №1. - С 47-52.
6. Л.В. Курило - Первичный ацетонемический синдром у детей. / Л.В. Курило // Medicus Amicus. – 2002. – № 5. – С. 4-7.
7. В.С. Лукьянчиков - Кетоз и кетоацидоз. Патобиохимический и клинический аспект. // Российский медицинский журнал - т.12. - №23. – 2004. - С. 1301-1305.