

Ю. Л. Журавков¹, А. А. Королева², А. Ю. Журавкова¹

АЛКОГОЛЬНЫЙ КЕТОАЦИДОЗ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
 ГУ «Белорусская медицинская академия последипломного образования»²

Кетоацидоз – термин, использующийся для метаболических ацидозов, связанных с накоплением кетоновых тел. Наиболее распространенная причина кетоацидоза – диабетический кетоацидоз. Две других причины – кетоз голодающих и алкогольный кетоацидоз. Проблема алкогольного кетоацидоза будет рассмотрена в этом кратком обзоре.

Ключевые слова: кетоацидоз, кетоз, алкогольный кетоацидоз.

Y. L. Zhuravkov, A. A. Koroleva, A. Y. Zhuravkova

ALCOHOLIC KETOACIDOSIS

Ketoacidosis is the term used for metabolic acidosis associated with an accumulation of ketone bodies. The most common cause of ketoacidosis is diabetic ketoacidosis. Two other causes are fasting ketosis and alcoholic ketoacidosis. The alcoholic ketoacidosis problems will be reviewed in the article.

Key words: Ketoacidosis, ketosis, alcoholic ketoacidosis.

Развитие кетоацидоза связано с тремя основными кетоновыми телами, находящимися в представленных взаимосвязях (рис. 1).

Ацетоуксусная кислота является исходным кетоновым телом, но у больных кетоацидозом преобладает β-оксимасляная кислота (β-оксибутират), образуемая из аце-

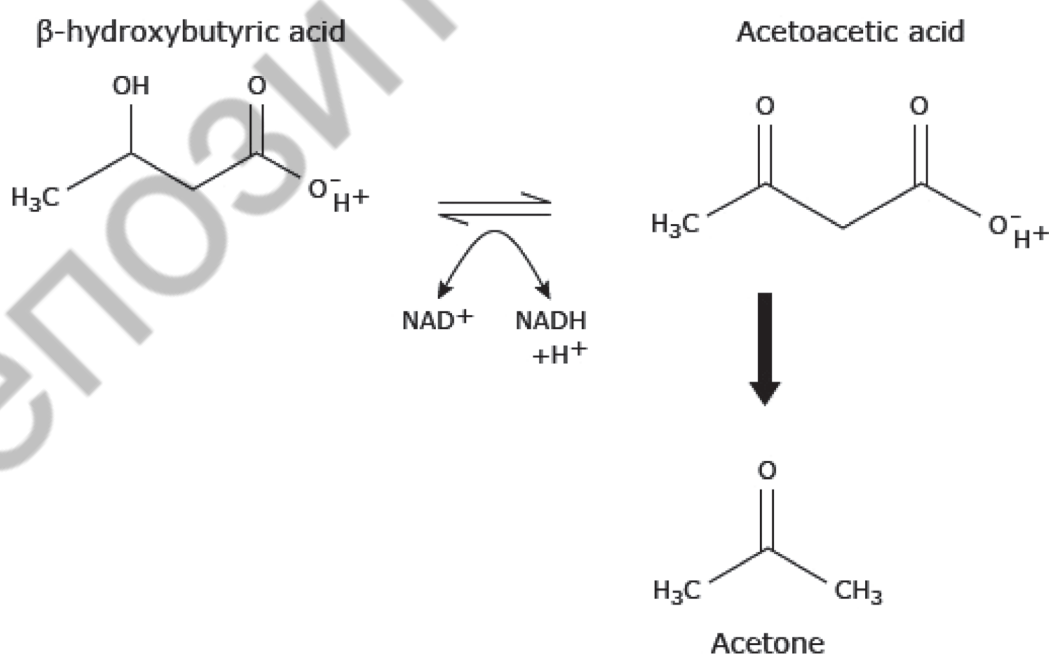


Рис. 1. Кетоновые тела

тоуксусной кислоты при восстановлении NADH. β -Оксибутират является гидроксикислотой, а не истинной кетоновой кислотой. Ацетон, образующийся при декарбоксилировании уксусной кислоты, является истинным кетоном, но не кислотой. Кетоновые тела – водорастворимые продукты обмена веществ, синтезируемые в печени из ацетил-КоА, которые используются многими тканями как источник энергии при недоступности глюкозы. В условиях гипогликемии наиболее зависимым от обеспечения энергией за счет кетоновых тел является головной мозг. У большинства пациентов неврологические проявления гипогликемии начинаются уже при гликемии 2,8–3,0 ммоль/л. У пациентов с диабетическим же кетоацидозом за счет доступности кетоновых тел выраженность неврологической симптоматики намного ниже, несмотря на более низкие уровни гликемии. Синтез кетоновых тел обычно стимулируется комбинацией низких уровней инсулина и высоких глюкагона, при условии доступности жирных кислот [1–6]. Низкие уровни инсулина, которые чаще всего вторичны к абсолютной или относительной гипогликемии (как с ограничением пищи), активизируют чувствительную к гормону липазу, которая отщепляет цепи жирных кислот и глицерин от триглицеридов в периферических жировых отложениях. В пределах митохондрии гепатоцита жирные кислоты претерпевают бета-окисление с образованием Ацетил-КоА. Когда большие его количества произведены, окислительная способность Цикла Кребса может быть превышена, что приведет к вступлению Ацетил-КоА в кетогенный путь и генерации кетоновых тел [1–6].

Алкогольный кетоацидоз обычно встречается у пациентов с хроническим запойным алкоголизмом после 2–3 дней активного употребления алкоголя, сопровождающегося тошнотой, рвотой. Уровни этилового спирта крови могут быть низкими [1–4].

Хотя считалось, что алкогольный кетоацидоз чаще встречается у женщин, более поздние исследования гендерных различий не подтвердили [1–3].

Этиловый спирт быстро окисляется в печени до ацетальдегида и, далее, до уксусной кислоты и Ацетил-КоА. Ацетил-КоА может включиться в один из трех возможных путей метаболизма: окисление в цикле Кребса; синтез жирной кислоты; или кетогенезис с образованием кетоновых тел [1, 2, 4]. Однако, как только уровень этилового спирта начинает падать, повышающиеся уровни катехоламинов и кортизола, усиливают гормональные ответы на ограничение пищи (низкие уровни инсулина, высокий глюкагон), вызывая заметный рост расщепления жира [2, 5]. Окисление этилового спирта до уксусного альдегида и, затем, до уксусной кислоты вызывает преобразование NAD⁺ в NADH [2]. Этот сдвиг окислительно-восстановительного потенциала NAD⁺/NADH в сторону NAD имеет следующие эффекты:

- подавление глюконеогенеза и, как следствие, гипогликемия [2, 3];

- вызывает сдвиг кислотного отношения в паре ацетоуксусная кислота/ β -оксибутират в пользу последней (рисунок 1) [2, 9]. Этот сдвиг не имеет никакого эффекта кислотно-щелочное равновесие (КЩР), так как обе кислоты имеют идентичный эффект на параметры КЩР. Однако, у этого сдвига может быть диагностическое применение, так, чтобы обнаружить кетоновые тела используют нитропруссидный тест, а он обнаруживает ацетоацетат, но не β -оксибутират, который составляет большинство кетоновых тел;

- ускоряет преобразование пирувата в лактат. Этот эффект обычно не важен клинически, и выраженный лактатацидоз у пациента с алкогольным кетоацидозом должны вызвать другие, более серьезные причины, такие как обезвоживание, гиповолемия, сердечная недостаточность, сепсис.

Клинические проявления. Пациенты с алкогольным кетоацидозом – это обычно лица, страдающие хроническим запойным алкоголизмом и недоеданием, имевшие в недавнем прошлом длительный алкогольный эпизод [1–3,8]. Часто имеют место симптомы:

- тошнота, рвота и эпигастральная боль, в сочетании с алкогольным гастритом, эзофагитом, панкреатитом, или без них;

- алкогольный гепатит (гепатомегалия, гиперферментемия, гипербилирубинемия) и/или панкреатит (мезогастральная боль, повышение амилазы/диастазы) клинически и лабораторно;

- гиповолемия и/или гипокалиемия как вследствие рвоты/диареи, так и вследствие с повышенной калийурии из-за кетоацидоза;

- тахикардия и артериальная гипертензия;

- одышка вследствие гиповолемии и метаболического ацидоза [1, 2, 7, 8].

В отличие от пациентов с диабетическим кетоацидозом, пациенты с алкогольным кетоацидозом обычно в ясном сознании, несмотря на тяжесть кетоацидоза. Вероятное объяснение этого различия состоит в том, что неврологические проявления диабетического кетоацидоза, усугубляются гиперосмолярностью. Полиурия, вызванная осмотическим диурезом при диабетическом кетоацидозе, является главным компонентом к повышению эффективного плазменного осмотического давления. Эти факторы не присутствуют в алкогольном кетоацидозе. Тогда как собственно этанола в крови таких пациентов может и не быть [1, 2, 4].

Уровень гликемии у таких пациентов может быть различным, но практически всегда ниже 15,3 ммоль/л, у 12% их них – меньше 3,3 ммоль/л. Ни у одного из пациентов не было в анамнезе сахарного диабета. Однако, у некоторых пациентов с алкогольным кетоацидозом, несомненно, сахарный диабет разовьется в будущем [1, 2, 6]. Гипокалиемия, как мы отмечали выше, является,

в основном, следствием желудочно-кишечных потерь (рвота, диарея) и потерей калийных солей кетонов (β -оксипутирата и ацетоуксусной кислоты) с мочой. Недоедание и снижение потребления калия также способствуют развитию гипокалиемии у пациентов с алкогольным кетоацидозом. Есть дополнительные проблемы, связанные с балансом калия у пациентов с алкогольным кетоацидозом. При некоторых формах метаболического ацидоза калий движется из клеток во внеклеточную жидкость и поднимает плазменную концентрацию калия. Для поддержания электронейтральности клеток, больше чем половина лишних H^+ должны быть буферизованы в клетках (рисунок 2). В отличие от этого, выход калия из клеток гораздо менее вероятен при диабетическом кетоацидозе, из-за необходимости одновременного встречного транспорта H^+ и кетонового аниона [3, 5]. Для хронического алкоголизма характерно также фосфатное истощение вследствие недостаточного питания и повышенной фосфатурии. Тем не менее, содержание фосфатов в крови изначально может быть нормальным или даже повышенным, потому что и метаболический ацидоз и дефицит инсулина поддерживают вывод фосфатов из клеток. Явная гипофосфатемия чаще встречается у тяжелых пациентов, нуждающихся в госпитализации, и сохраняется в начале лечения. Причиной сохраняющейся гипофосфатемии является повышенный внутриклеточный транспорт фосфатов из-за стимуляции выработки инсулина растворами глюкозы и острым дыхательным алкалозом при не купированном полностью алкогольным отравлением. Другой особенностью 20% пациентов с алкогольным кетоацидозом является гипомагниемия. Среди причин – алиментарная недостаточность, диарея, магнийурия, усугубляемые метаболическим ацидозом [1, 7, 9]. Еще одна особенность алкогольного

кетацидоза заключается в наличии у пациентов повышенной осмоляльной разницы (разница между лабораторной и расчетной осмоляльностью) до 27 мосмоль/л (до 10 мосмоль/л в норме). По крайней мере, два фактора вносят свой вклад в увеличение осмоляльной разницы: высокие уровни этилового спирта при госпитализации и повышенные уровни ацетона. Кетоновые анионы, главным образом β -оксibuтират, не увеличивают осмоляльную разницу, так как анионы имеют сопутствующие катионы (главным образом Na^+) и поэтому уже учитываются при расчете осмоляльности как $2 \times [\text{Na}^+]$ [3, 6]. Алкогольный кетацидоз часто связан с другими нарушениями КЩР. Почти в 23% случаев это простой метаболический ацидоз с адекватной дыхательной компенсацией. Так же часто (25%) встречается смешанный метаболический ацидоз с хроническим, либо острым дыхательным алкалозом. В 28% случаев наблюдается комбинация метаболического ацидоза и метаболического же алкалоза (за счет рвоты), рН может быть нормальным. Определить кетацидоз в данном случае можно по кетонурии и увеличению содержания кетоновых тел. У 15% пациентов

наблюдается комбинация смешанного метаболического ацидоза с большим анионным промежутком и гиперхлоремического метаболического ацидоза. Присутствие гиперхлоремии у пациентов с алкогольным кетацидозом связано с тем, что падение уровня бикарбоната значительно больше, чем увеличение анионного промежутка. Наиболее распространенной причиной этого является потеря кетоновых анионов (β -оксibuтират и ацетоацетат) с мочой вместе с Na^+ или K^+ . Такая потеря представляет собой потерю «потенциального бикарбоната» и приведет к снижению анионного промежутка до нормы, но не к повышению уровня бикарбоната сыворотки. Напротив, потеря кетоновых анионов с H^+ или аммонием снизит анионный промежуток и повысит концентрацию бикарбоната в сыворотке до нормального уровня. При хроническом алкоголизме может присутствовать другая причина гиперхлоремического метаболического ацидоза, например диарея или почечный тубулярный ацидоз. У некоторых таких пациентов комбинированный метаболический ацидоз с большим анионным промежутком развивается благодаря сочетания кетацидоза с лак-

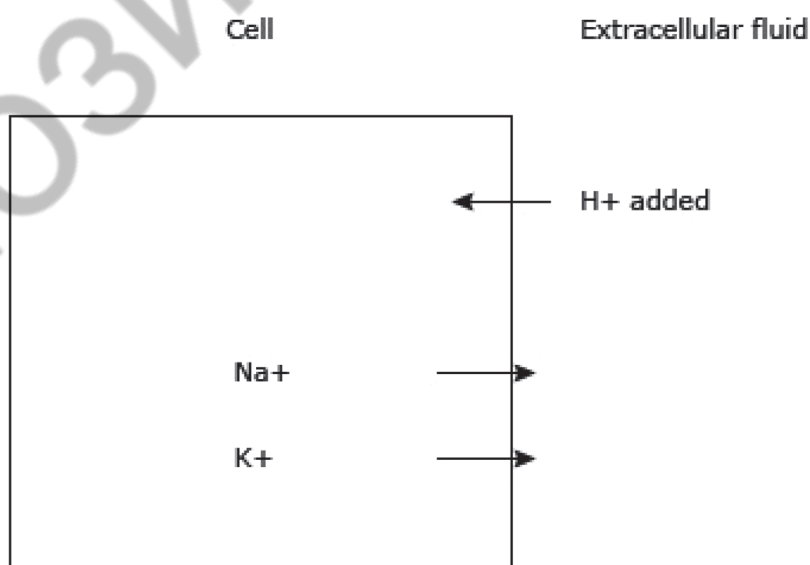


Рис. 2. Перераспределение ионов при кетацидозе

тоацидозом (у 2/3 таких пациентов лактат больше 6 мэкв/л). Причина лактатацидоза в наличии тяжелых сопутствующих заболеваний, таких как сепсис, панкреатит, рабдомиолиз.

Диагноз алкогольного кетоацидоза ставится по наличию большого анионного промежутка и кетоновых тел. Отличие от диабетического кетоацидоза заключается в нормальном уровне глюкозы и наличии собственно сахарного диабета. Кетоацидоз с нормальной гликемией чаще всего имеет алкогольный генез, но может быть и диабетическим, чаще всего у молодых и беременных женщин, получающих метформин или его аналоги. В 11% случаев алкогольного кетоацидоза также могут повышаться цифры гликемии выше 13,9 ммоль/л. В этих случаях исключить диабетический кетоацидоз можно определением гликированного гемоглобина [4]. Как уже говорили, подтверждение диагноза кетоза или кетоацидоза требует обнаружения кетоновых тел в моче (кетонурия) и сыворотке (кетонемия). Наличие кетоновых тел может быть обнаружено тестированием нитропруссидом и прямым определением уровня β -оксибутирата в сыворотке. Хотя быстро выполняемый тест с нитропруссидом широко используется для обнаружения кетоновых тел, клинический врач должен знать и о ложноотрицательных, и о ложноположительных результатах, и что эти результаты нельзя соотносить с выраженностью кетоацидоза. Нитропруссид реагирует с ацетоацетатом и ацетоном, но не реагирует с β -оксибутиратом. Это важное ограничение, так как β -оксибутират обычно присутствует в сыворотке в более высоких концентрациях, чем ацетоацетат. Отношение β -оксибутирата к ацетоацетату обычно 1:1, оно увеличивается до 3:1 при диабетическом кетоацидозе, и до 10:1 при алкогольном кетоацидозе [2, 6, 7]. Это диспропорция связана с более высоким NAD^+/NADH отношением вследствие алко-

гольного метаболизма. Таким образом, у большинства пациентов с алкогольным кетоацидозом тесты с нитропруссидом дают недооценку степени кетоацидоза [7, 9]. Чувствительность нитропруссидного теста может быть повышена путем добавления несколько капель перекиси водорода к образцу мочи для преобразования β -оксибутирата в ацетоацетат. Препараты же, которые содержат свободные сульфгидрильные группы, такие как каптоприл и пеницилламин, могут взаимодействовать с реактивом нитропруссидом и показать ложноположительный нитропруссидный тест. Непосредственное определение β -оксибутирата в сыворотке сейчас коммерчески доступно в специальных анализаторах [2, 7, 10]. Использование таких анализаторов исключит проблемы, связанные с нитропруссидным тестом. Но большинство этих приборов не может количественно определять β -оксибутират выше уровня 6 мэкв/л и концентрацию ацетоацетата.

Дифференциальный диагноз алкогольного кетоацидоза с высоким анионным промежутком надо проводить с диабетическим кетоацидозом, лактат ацидозом, отравлением метанолом или этиленгликолем, уремическим ацидозом. Помочь в дифференциальной диагностике могут анализы крови на мочевины, креатинин, лактат, кетоновые тела, глюкозу, этанол, метанол, этиленгликоль, салицилаты, осмолярность, КЩР, анализы мочи на суррогаты алкоголя, оксалаты, кетоновые тела. Так, высокая осмолярность может наблюдаться при алкогольном кетоацидозе и отравлениях суррогатами за счет изопропилового спирта и ацетона.

Лечение. При всех формах кетоацидоза ацидемия, в конечном итоге, частично корректируется правильным лечением основного заболевания, которое снижает уровень кетогенеза и позволяет периферическим тканям и головному мозгу мета-

болизовать кетоновые тела. Окисление β -оксибутирата и ацетоацетата заканчивается регенерацией бикарбоната, что, однако, не корректирует ацидемию полностью. Причина этого – в предшествующей потере натриевых и калиевых солей гидроксibuтирата и ацетоацетата через почки. Это – так называемый потерянный «потенциальный бикарбонат». В последующем это способствует развитию гиперхлоремического метаболического ацидоза. Однако, при сохранной функции почки восстановят бикарбонат, выделяя хлористый аммоний и, таким образом, отрегулируют нормальный кислотно-основной и электролитный баланс.

При алкогольном кетоацидозе обычно рекомендуют перед началом инфузии растворов глюкозы вводить 100 мг тиамин внутривенно/внутримышечно для уменьшения риска развития энцефалопатии Вернике. Однако, доказательства этой рекомендации слабы и ограничены единичными исследованиями [11, 12]. У больных с гипогликемией, назначение глюкозы не может быть отсрочено из-за необходимости введения тиамина. У пациентов с алкогольным кетоацидозом (и при голодании), по крайней мере, частичная коррекция метаболического ацидоза может достигаться назначением декстрозы и физиологических растворов. Инфузия декстрозы увеличивает секрецию инсулина и восстановит секрецию глюкагона. Увеличение отношения инсулин/глюкагон замедляет печеночное окисление жирных кислот и синтез ацетоуксусной кислоты. Более высокие уровни инсулина также ингибируют липазу жировой ткани, которая восстанавливает синтез жирных кислот в жировых депо. Оба эффекта замедляют синтез кетоновых тел. Одновременно, метаболизм β -оксибутирата и ацетоацетата в мозге и мышцах восстанавливает бикарбонат и частично корректирует метаболический ацидоз [1, 11, 12].

Физиологический раствор восстановит внеклеточный дефицит жидкости, возникший чаще всего из-за рвоты в 95% случаев [7] и потери натрия и калия с мочой вместе с β -оксибутиратом и анионами ацетоацетата, чтобы обеспечить электронейтральность. Кроме того, внеклеточное переполнение объема нормализует секрецию гормонов, стимулируемых гиповолемией, таких как катехоламины и глюкагон, которые, в свою очередь, поддерживают кетогенез [8]. При планировании инфузии надо учитывать ситуации, когда нежелательна инфузия декстрозы. Это явная гипергликемия у части пациентов с алкогольным кетоацидозом, когда может потребоваться назначение инсулина, а не внутривенной декстрозы. Растворов декстрозы надо также избегать у пациентов с тяжелой гипокалиемией (рвота, потеря с мочой), так как она стимулирует секрецию инсулина, который усиливает транспортировку калия в клетки и может усугубить гипокалиемию. Гипокалиемия, как и значительно более редкая гипофосфатемия, также нуждается в обязательной коррекции. Гипомагниемия – привычная проблема алкогольного кетоацидоза, встречающаяся приблизительно у 20 % пациентов [7]. Пероральное назначение магния проблематично из-за низкой всасываемости солей магния и высокой вероятности диареи. Таким образом, предпочтительнее парентеральное назначение магния, которое имеет смысл обсуждать у пациентов с тяжелым кетоацидозом.

Таким образом, кетоацидоз – термин, использующийся для метаболических ацидозов, связанных с накоплением кетоновых тел. Наиболее распространенная причина кетоацидоза – диабетический кетоацидоз. Две других причины кетоз голодающих и алкогольный кетоацидоз. Развитие кетоацидоза связано с тремя основными кетоновыми телами, находящимися в представленных взаимосвязях (рис. 1). Ацетоуксусная кис-

лота является исходным кетоновым телом, но у больных кетоацидозом преобладает β -оксимасляная кислота (β -оксибутират), образующаяся из ацетоуксусной кислоты при восстановлении NADH. β -Оксибутират является гидроксикислотой, а не истинной кетоновой кислотой. Ацетон, образующийся при декарбоксилировании уксусной кислоты, является истинным кетоном, но не кислотой. Синтез кетоновых тел в печени обычно стимулируется комбинацией низких уровней инсулина и высоких уровней глюкагона. Пациенты с алкогольным кетоацидозом – это обычно лица, страдающие хроническим запойным алкоголизмом и недоеданием, имевшие в недавнем прошлом длительный алкогольный эпизод [5]. Уровни алкоголя в сыворотке пациентов с алкогольным кетоацидозом могут быть низкими. Кроме того, такие пациенты могут иметь гипогликемию или гипергликемию, гипокалиемию, гипофосфатемию, гипомагниемию, высокую осмоляльную разницу, и смешанный метаболический ацидоз. Диагноз кетоацидоза должен быть подтвержден наличием кетоновых тел. Лечение алкогольного кетоацидоза заключается во введении тиамина, инфузии декстрозы, физиологического раствора, коррекции гипокалиемии, гипофосфатемии и гипомагниемии.

Литература

1. Rose BD, Post TW. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders, 5th ed, McGraw-Hill, New York 2001. p. 801.
2. Yancy WS Jr, Olsen MK, Guyton JR, et al. A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004; 140:769.
3. Shah P, Isley WL. Ketoacidosis during a low-carbohydrate diet. *N Engl J Med* 2006; 354:97.
4. Kreisberg RA. Diabetic ketoacidosis, alcoholic ketosis, lactic acidosis, and hyporeninemic hypoaldosteronism. In: Diabetes mellitus: Theory and practice, 3rd ed, Ellenberg M, Rifkin H (Eds), Medical Examination Publishing Co Inc, New York 1983. P. 621.
5. Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte Disturbances in Patients with Chronic Alcohol-Use Disorder. *N Engl J Med* 2017; 377:1368.
6. Linnoila M, Mefford I, Nutt D, Adinoff B. NIH conference. Alcohol withdrawal and noradrenergic function. *Ann Intern Med* 1987; 107:875.
7. Umpierrez GE, DiGirolamo M, Tuvlin JA, et al. Differences in metabolic and hormonal milieu in diabetic- and alcohol-induced ketoacidosis. *J Crit Care* 2000; 15:52.
8. Fulop M, Ben-Ezra J, Bock J. Alcoholic ketosis. *Alcohol Clin Exp Res* 1986; 10:610.
9. Aronson PS, Giebisch G. Effects of pH on potassium: new explanations for old observations. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:1981.
10. Smith SW, Manini AF, Szekely T, Hoffman RS. Bedside detection of urine beta-hydroxybutyrate in diagnosing metabolic acidosis. *Acad Emerg Med* 2008; 15:751.
11. Schabelman E, Kuo D. Glucose before thiamine for Wernicke encephalopathy: a literature review. *J Emerg Med* 2012; 42:488.
12. Miller PD, Heinig RE, Waterhouse C. Treatment of alcoholic acidosis: the role of dextrose and phosphorus. *Arch Intern Med* 1978; 138:67.

Поступила 3.10.2020 г.