



Е. О. Данченко
(E. O. Danchenko)

УДК 340.6

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ АЛКОГОЛЬНОГО КЕТОАЦИДОЗА

(BIOCHEMICAL MARKERS OF ALCOHOLIC KETOACIDOSIS)

Алкогольный кетоацидоз – острое осложнение хронической алкогольной интоксикации и возможная причина внезапной смерти у хронических алкоголиков. В статье рассмотрены общие патогенетические механизмы развития алкогольного кетоацидоза. Обсуждается значимость биохимических показателей метаболизма для диагностики алкогольного кетоацидоза (ацетоацетата, β -гидроксипропионата, ацетона, изопропилового спирта). Приводятся некоторые критерии, позволяющие дифференцировать эндогенную и экзогенную кетонемию.

Ключевые слова: алкогольный кетоацидоз, хронический алкоголизм, внезапная смерть, кетоновые тела, кровь, метаболизм, ацетоацетат, β -гидроксипропионат, ацетон, изопропиловый спирт

В практике медицинских судебных экспертов встречаются случаи, когда эксперт затрудняется определить причину смерти, поскольку морфологические и гистологические изменения отсутствуют (или они неспецифичны), а в крови этиловый алкоголь не обнаруживается или его концентрация низкая. Нередко в этих ситуациях при исследовании на летучие органические соединения обнаруживается ацетон и изопропиловый спирт. Особую проблему представляют случаи, когда концентрации этих соединений ниже токсических или летальных уровней, и перед экспертом зачастую встает вопрос: образовался ли ацетон и изопропиловый спирт в организме вследствие нарушения метаболизма до наступления смерти, в посмертный период или они имеют экзогенное происхождение, т. е. поступили в организме извне?

В настоящее время метаболизм кетоновых тел оценивают по концентрации ацетона. Эндогенная ацетонемия является следствием нарушения метаболизма и наблюдается при: 1) диабетическом кетоацидозе (ДКА); 2) алкогольном кетоацидозе (АКА); 3) гипотермии; 4) голодании. Экзогенная (смешанная) ацетонемия обусловлена отравлениями различными жидкостями, содержащими ацетон и изопропанол (растворители, клей, стеклоочистители, антифризы, технические денатураты и т. п.), а также накоплением сопутствующих компонентов спиртных напитков при хронических запоях [1].

Биохимические признаки ДКА описаны ранее при обсуждении посмертной диагностики сахарного диабета и диабетической комы [2]. В данной статье рассмотрены механизмы образования кетоновых тел и их регуляции, а также причины, механизмы развития и биохимическая диагностика АКА.

Кетоновые тела и кетогенез. Кетоновые тела – альтернативный источник энергии для периферических тканей (мозг, скелетные мышцы, сердце, корковое вещество почек) в условиях дефицита глюкозы. Особенно важны кетоновые тела для нервной ткани, поскольку мозг, в отличие от других тканей, не использует жирные кислоты в качестве источника энергии. При дефиците глюкозы кетоновые тела сберегают глюкозу [3, 4] и снижают протеолиз [5, 6].

Данченко Елена Олеговна, государственный медицинский эксперт-химик отдела судебно-химических экспертиз управления лабораторных исследований вещественных доказательств биологического характера управления Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь по Витебской области, доктор медицинских наук, профессор (Беларусь, 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 22-3-61)

Danchenko Elena Olegovna, state forensic medical expert-chemist of department of forensic chemical examinations of division for laboratory examination of evidence of biological nature of Vitebsk Region Division of the State Forensic Examination Committee of the Republic of Belarus, Doctor of Medicine, Professor

e-mail: elena.danch@gmail.com

Концентрация кетоновых тел в крови зависит от интенсивности метаболизма, запасов гликогена в печени и различий в скорости протеолиза мышечных белков [7].

К кетоновым телам относятся три соединения – ацетоацетат, β -гидроксибутират (β -ГБ) и ацетон. Кетогенезом называют процесс, при котором высшие жирные кислоты превращаются в ацетоацетат и β -ГБ. Синтез кетоновых тел происходит в митохондриях перивенозных гепатоцитов [8, 9] из ацетил-КоА, который образуется при окислении высших жирных кислот. Ацетил-КоА связывает цикл трикарбоновых кислот с гликолизом или β -окислением жирных кислот. Для окисления ацетил-КоА в цикле трикарбоновых кислот необходим оксалоацетат, который образуется из пирувата – конечного продукта гликолиза. При низком уровне глюкозы оксалоацетат преимущественно используется для глюконеогенеза (синтез глюкозы), а ацетил-КоА не вступает в ЦТК, а используется на синтез кетоновых тел (рисунок 1).

Ацетоацетат – первое кетоновое тело, образующееся при кетогенезе. Ацетоацетат восстанавливается под действием β -гидроксибутиратдегидрогеназы с использованием НАДН до β -ГБ (ацетоацетат + НАДН \leftrightarrow β -ГБ + НАД⁺) и соотношение этих кетоновых тел зависит от внутриклеточного редокс-потенциала, особенно от соотношения НАДН/НАД⁺. Ацетон образуется из ацетоацетата при его спонтанном (неферментативном) декарбоксилировании [10, 11] (рисунок 1). Следовательно, концентрация ацетона в крови трупов пропорциональна прижизненной концентрации ацетоацетата, который является нестабильной субстанцией [12], в то время как ацетон – стабильная молекула, не подвергающаяся дальнейшему метаболизму [13, 14].

Кетоновые тела легко проходят через клеточные мембраны, поступают в кровь и транспорти-

руются к периферическим тканям. Ацетон в организме не используется, он выводится с выдыхаемым воздухом, секретом потовых желез и мочой.

Главная причина гиперкетонемии – внутриклеточный дефицит глюкозы (абсолютный – при голодании, физической нагрузке, или относительный, связанный с дефицитом инсулина) в сочетании с ускоренным распадом жирных кислот и повышенной продукцией ацетил-КоА. Повышению концентрации ацетоацетата способствует несбалансированная диета (избыток жиров при недостатке углеводов) или нарушение внутриклеточного окислительно-восстановительного потенциала, вызванного, например, уменьшением концентрации окисленной формы НАД⁺, необходимой для окисления ацетил-КоА в цикле трикарбоновых кислот.

Кетоацидоз (накопление большого количества кетоновых тел) развивается либо при повышенном их образовании в печени, либо вследствие сниженного использования периферическими тканями. Большинство исследователей считают, что в норме общая концентрация кетоновых тел в крови менее 500 мкмоль/л, при гиперкетонемии – более 1000 мкмоль/л, при кетоацидозе – более 3000 мкмоль/л [7, 15]. По данным Murray et al. физиологическая концентрация кетоновых тел в крови в норме менее 200 мкмоль/л [10].

Teresiński et al. [11] показали, что наилучшим маркером кетоацидоза является β -ГБ, который реально отражает степень кетонемии. Концентрация ацетона, и особенно ацетоацетата, может быть низкой даже при значительном увеличении концентрации β -ГБ. В то же время повышение концентрации эндогенного ацетона сопровождается увеличением концентрации β -ГБ [11]. β -ГБ не образуется в организме после смерти, при хранении крови и при гнилостных изменениях трупа [16].

Соотношение кетоновых тел, определяемое как отношение концентрации β -ГБ к ацетоацетату,

в норме после приема пищи равно приблизительно 1,0 и увеличивается примерно в шесть раз после длительного голодания [17, 18]. Это коэффициент значительно возрастает при ДКА, АКА, тяжелой гипоксии, терминальной стадии печеночной недостаточности, ишемии печени, тяжелых метаболических расстройствах и мультиорганной патологии. Все эти патологические состояния характеризуются высоким уровнем восстановленного НАД (НАДН) и низким уровнем окисленного НАД (НАД⁺).

Ацетоацетат и β -ГБ – анионы, которые при избыточной продукции выводятся с мочой в виде ионов. Длительный кетоацидоз приводит к нарушению водно-электролитного баланса (потеря ионов натрия и калия после исчерпа-

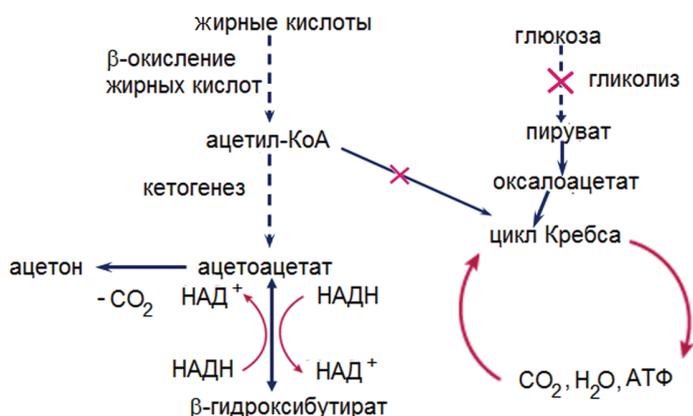


Рисунок 1. Схема синтеза кетоновых тел. При дефиците глюкозы или снижении концентрации инсулина снижается метаболизм ацетил-КоА в ЦТК и возрастает кетогенез

ния резервов механизма сбережения этих ионов за счет выведения ионов аммония), а также к нарушению кислотно-щелочного баланса в форме метаболического ацидоза. Однако следует помнить, что задержка кетоновых тел в организме происходит также при почечной недостаточности, развивающейся при шоке, отравлении этиленгликолем или дегидратации после непрекращающейся рвоты [19].

Скорость кетогенеза регулируется гормонами: инсулин ингибирует кетогенез, адреналин и глюкагон активируют этот процесс [20, 21].

Физиологический кетоз наблюдается очень редко у новорожденных детей и во время беременности. У новорожденных продукция кетоновых тел активируется высоким содержанием жиров в молоке. Это приводит к легкой гиперкетонемии, не сопровождающейся кетонурией. Кетонурия у новорожденных считается патологией и указывает на наследственную патологию обмена веществ. У маленьких детей кетонемия развивается через 24 часа голодания. Легкие инфекции у детей этой возрастной группы, особенно сопровождающиеся рвотой и диареей, повышают уровень кетоновых тел до 1000 мкмоль, а иногда до значений, опасных для жизни. Дети этого возраста более чувствительны к физиологическому кетозу, поскольку запасы гликогена в печени снижены, а относительная масса нервной системы больше. У взрослых уровень кетоновых тел повышается до 1000 мкмоль/л только после трехдневного голодания, достигая 6000-8000 мкмоль/л через 4 недели голодания [22]. При беременности уровень кетоновых тел может возрастать в 2 – 3 раза и кетоновые тела хорошо проходят через плаценту [23, 24].

Алкогольный кетоацидоз (АКА). Развитие кетоацидоза при хроническом алкоголизме обусловлено несколькими причинами: 1) метаболизмом этанола, приводящего к образованию избыточного количества НАДН; 2) нарушением питания у алкоголиков; 3) гормональным дисбалансом в организме.

Этанол окисляется в печени до ацетил-КоА. Алкогольдегидрогеназная реакция – основной путь окисления этанола, сопровождающаяся восстановлением НАД⁺ до НАДН. Ацетальдегид далее окисляется в митохондриях печени до уксус-

ной кислоты, из которой образуется ацетил-КоА, и митохондриальный НАД⁺ также восстанавливается до НАДН [25] (рисунок 2). Ацетил-КоА может прямо метаболизироваться до кетоновых тел, использоваться в цикле Кребса или для синтеза жирных кислот. В печени митохондриальный НАДН накапливается, повышается соотношение НАДН/НАД⁺, что нарушает метаболическую активность митохондрий. Повышение соотношения НАДН/НАД⁺ – основной пусковой момент в патогенезе кетоацидоза и лактатацидоза. Снижение концентрации окисленного НАД⁺ при метаболизме этанола ингибирует аэробный метаболизм в цикле трикарбоновых кислот, снижает запасы гликогена, активирует кетогенез и липолиз.

НАД⁺ используется в обратной реакции превращения β-ГБ в ацетоацетат. В условиях снижения концентрации НАД⁺ и повышения концентрации НАДН ацетоацетат преимущественно восстанавливается в β-ГБ. Соотношение β-ГБ к ацетоацетату значительно выше при АКА (19:1) по сравнению с лицами с ДКА (11:1), которые имеют аналогичный уровень β-ГБ [26].

Хроническая алкогольная интоксикация вызывает гипогликемию, которая развивается обычно спустя несколько часов после приема алкоголя. Поздний гипогликемический эффект этанола объясняется изменением редокс-потенциала в клетке (повышение соотношения НАДН/НАД⁺) и ингибированием глюконеогенеза из лактата, глицерола и аминокислот. Развитию гипогликемии у алкоголиков способствует нарушение питания [13, 27-30]. Хроническое злоупотребление алкоголем значительно снижает резервы белков и углеводов в организме. При употреблении алкоголя поступление других источников энергии с пищей снижено, приводя к голоданию и снижению запасов гликогена в печени.

Тяжелая рвота, вызванная этанолом или его метаболитами, снижение поступления жидкости в организм и ингибирование секреции антидиуретического гормона приводят к уменьшению объема внеклеточной жидкости, падению артериального давления и реакции симпатической нервной системы. Помимо этого дегидратация и уменьшение объема жидкости нарушают экскрецию кетоновых тел почками, вызывая повышение их уровня

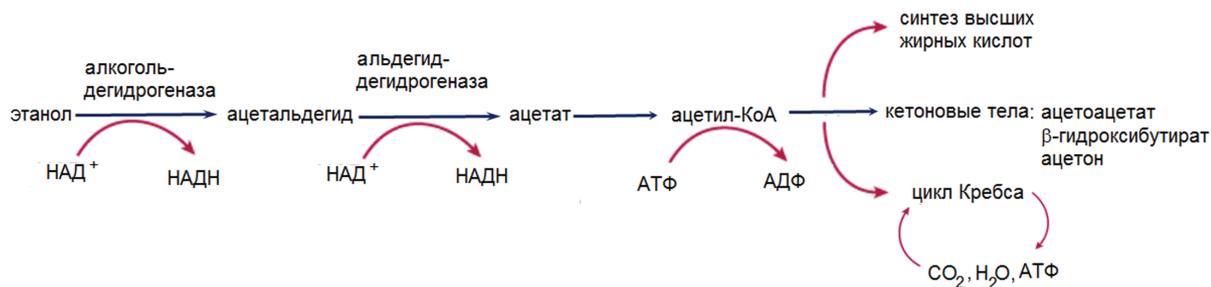


Рисунок 2. Метаболизм этанола

в крови [31]. Гипогликемия и высвобождение катехоламинов изменяют секрецию гормонов периферическими эндокринными железами [32]. Концентрация инсулина снижается, а кортизола, адреналина, глюкагона, гормона роста повышается [33]. Увеличению секреции кортизола и гормона роста способствует голодание. Эти гормоны активируют липолиз триацилглицеролов в жировой ткани и способствуют высвобождению свободных жирных кислот в кровь. Жирные кислоты в печени окисляются до ацетил-КоА, который используется для образования кетоновых тел [11]. Этанол может стимулировать липолиз непосредственно, приводя к накоплению свободных жирных кислот в печени [34].

Алкогольный кетоацидоз (алкогольный кетоз, алкогольный ацидоз) в клинической практике впервые был описан в 1940 году Dillon et al. у 9 пациентов, не страдающих сахарным диабетом, но имеющих симптомы длительного употребления алкоголя [35-38]. Предположение Dillon et al. о том, что кетоацидоз может развиваться у хронических алкоголиков, не подтверждалось другими исследованиями вплоть до 1970 года, когда Jenkins et al. описали 3 случая повторяющегося кетоацидоза у лиц с хроническим алкоголизмом [29]. Аналогичные результаты были получены Levy et al. [33], Cooperman et al. [39], Fulop and Hoberman [40], Platia и Hsu [41], Soffer и Hamburger [42], Halperin et al. [42], Fulop et al. [40], Wrenn et al. [44], Höjer J. [45]. Во всех исследованиях были выявлены следующие закономерности: 1) все пациенты страдали хроническим алкоголизмом, 2) находились в длительном запое и 3) прекратили прием алкоголя за несколько дней до исследования из-за тошноты, повторяющейся рвоты и абдоминальных болей, часто вызванных гастритом и/или панкреатитом.

Первое предположение о том, что кетоацидоз играет роль в патогенезе внезапной смерти у хронических алкоголиков, сделал Denmark в 1993 году на основании результатов вскрытия 49 трупов лиц, страдающих хроническим алкоголизмом, которые умерли вскоре после отмены алкоголя. В стекловидном теле и моче трупов обнаруживалась повышенная концентрация β -ГБ и низкая концентрация этанола. Denmark предположил, что кетоацидоз играет важную роль в многофакторной метаболической катастрофе, приводящей к смерти при синдроме отмены. Одной из причин развития ацидоза Denmark считал фатальную гипогликемию [28]. Thomsen et al. выдвинули гипотезу, что ацидоз непосредственно вызывает нарушения жизненно важных функций и смерть и предложили термин «кетоацидотическая смерть» [46]. В серии проспективных исследований Thomsen обнаружил кетоацидотическую смерть в 7% случаев внезапной смерти у алкоголиков. Аналогично Pouder et al. выявили высокий уровень кетоновых тел, подтвержда-

ющих выраженный АКА, в 10% случаев внезапной смерти лиц с хроническим алкоголизмом [30]. По мнению McGuire, АКА вызывает внезапную смерть у алкоголиков через прямой токсический эффект кетоновых тел и по другим пока неизвестным механизмам [37]. Во всех этих исследованиях в крови обнаруживалось значительное повышение уровня β -ГБ [16, 28, 46]. Kadis et al. [47] описали 30 случаев внезапной смерти лиц, страдающих хроническим алкоголизмом, в крови которых уровень β -ГБ в 10 раз превышал значения этого показателя в контрольной группе.

В настоящее время основным показателем наличия гиперкетонемии или ацидоза является концентрация ацетона. Однако уровень ацетона не может в полной мере говорить о степени кетонемии, а более информативным показателем для оценки имеющихся метаболических расстройств является β -ГБ [11]. Это обусловлено тем, что в условиях избыточного количества НАДН ацетоацетат восстанавливается в β -ГБ, который не превращается в ацетон. Поэтому в случаях смерти хронических алкоголиков концентрация ацетоацетата и ацетона может быть низкой, что не исключает наличия патологической концентрации β -ГБ и АКА.

Buszewicz et al. [48] предложили дифференцировать экзо- и эндогенную кетонемии [11] на основании соотношения β -ГБ/ацетон. При ДКА и голодании количество образуемого ацетоацетата, из которого образуется ацетон, приблизительно эквивалентно количеству синтезируемого β -ГБ. При гипотермии и АКА концентрация β -ГБ обычно в несколько раз выше, чем концентрация остальных кетоновых тел [30, 49-51]; при ДКА концентрация β -ГБ превышает концентрацию ацетоацетата не более чем в 2 раза [52, 53].

Для подтверждения АКА и исключения альтернативных причин смерти предложены референтные значения концентраций кетоновых тел (ацетона и β -ГБ) в крови, стекловидном теле (СТ), перикардиальной жидкости и спинномозговой жидкости (таблица 1). СТ и перикардиальная жидкость рассматриваются как альтернативные жидкости для оценки степени кетонемии при невозможности исследования крови (гнилостные изменения, давность наступления смерти). Референтные значения концентрации β -ГБ в крови могут использоваться для оценки этого показателя в СТ и перикардиальной жидкости [1, 16, 46, 54-63].

В отличие от хронической алкогольной интоксикации однократный прием этанола препятствует развитию кетоацидоза. Исследования Teresiński et al. показали, что в случаях смерти при острой алкогольной интоксикации даже у хронических алкоголиков и в случаях внезапной смерти при алкогольной интоксикации лиц, не злоупотреблявших алкоголем, концентрация кетоновых тел находится в пределах нормальных величин [11].

Таблица 1. Концентрация β-гидроксибутирата (β-ГБ) и ацетона в стекловидном теле (СТ), крови и моче при алкогольном кетоацидозе (АКА) и предлагаемые референтные значения для диагностики АКА [38]

	β-ГБ в СТ	β-ГБ в крови	β-ГБ в моче	Ацетон в СТ, крови, моче	Предлагаемые референтные значения
Denmark (1993)	1825-2585 мкмоль/л (19-26,9 мг/дл)		2565-47 353 мкмоль/л (26,7-493 мг/дл)		
Thomsen et al. (1998)					сумма кетоновых тел в крови 531 мкмоль/л
Pounder et al. (1998)					сумма кетоновых тел в крови 10 000 мкмоль/л сумма кетоновых тел в СТ 5 000 мкмоль/л
Brinkmann et al. (1998)				в крови: 1655-6895 мкмоль/л (9,6-40 мг/дл)	ацетон в крови 9 мг/дл (1548 мкмоль/л)
Kadis et al. (1999)					β-ГБ в крови-моче-СТ 3000 мкмоль/л (31,2 мг/дл)
Iten&Meier (2000)		1260-47200 мкмоль/л (13,1-491,4 мг/дл)			β-ГБ в крови: норма < 500 мкмоль/л (5,2 мг/дл); повышение 500-2500 мкмоль/л (5,2-26 мг/дл); патология > 2 500 мкмоль/л (26 мг/дл)
Kanetake et al. (2005)					β-ГБ в крови 1000 мкмоль/л (10,4 мг/дл)
Teresiński et al. (2009)				в крови: 487-5150 мкмоль/л (2,8-29,9 мг/дл)	
Hockenhull et al. (2012)		3343-17097 мкмоль/л (34,7-178 мг/дл)			
Palmiere et al. (2013)	1065-1130 мкмоль/л (11,1-11,8 мг/дл)	1650-2400 мкмоль/л (17,2-25 мг/дл)	1100-3180 мкмоль/л (11,5-33,1 мг/дл)	в крови: 431-1172 мкмоль/л (2,5-6,9 мг/дл) в моче: 724-3259 мкмоль/л (4,2-18,9 мг/дл) в СТ: 328-1224 мкмоль/л (1,9-7,1 мг/дл)	
Molina (2010)				в крови: 0-195 мг/дл в СТ: 0-231 мг/дл	
Elliott et al. (2010)					β-ГБ в крови: норма < 480 мкмоль/л (< 50 мг/л); повышение 480-2400 мкмоль/л (50-249 мг/л); патология > 2 400 мкмоль/л (> 250 мг/л)
Palmiere et al. (2013)					β-ГБ в крови-СТ-перикардальной жидкости: 2500 мкмоль/л (26 мг/дл) β-ГБ в СМЖ: 2000 мкмоль/л (20,8 мг/дл)
Heningen (2012)					β-ГБ стекловидного тела: норма <400 мкмоль/л; умеренное повышение 1200-2000 мкмоль/л (12,5-20,8 мг/дл); значительное повышение 2000-6000 мкмоль/л (20,8-62,6 мг/дл); повышение, опасное для жизни > 6000 мкмоль/л (62,6 мг/дл)

Таблица 2. Концентрация ИПС в биологических жидкостях

		ДКА	АКА
Teresiński et al. [1]	кровь из бедренной вены	1-15 мкмоль/л (0,06-0,9 мг/л)	1-38 мкмоль/л (0,06-2,29 мг/л)
Palmiere et al. [62]	кровь из бедренной вены	330-1577 мкмоль/л (20-95 мг/л)	18-116 мкмоль/л (1,1-7,0 мг/л)
	моча	365-847 мкмоль/л (22-51 мг/л)	55-528 мкмоль/л (3,3-31,8 мг/л)
	стекловидное тело	282-813 мкмоль/л (17-49 мг/л)	23-131 мкмоль/л (1,4-7,9 мг/л)
Molina [60]	кровь	0-50 мг/дл (среднее значение 11,5 мг/дл)	0-71 мг/дл (среднее значение 15 мг/дл)
	стекловидное тело	0-50 мг/дл (среднее значение 8 мг/дл)	0-81 мг/дл (среднее значение 12 мг/дл)
Petersen et al. [68]	кровь	15,1 ± 13,0 мг/дл	18,5 ± 22,1 мг/дл
Dwyer&Tamama [69]	кровь		6 мг/дл

Другим маркером АКА является изопропиловый спирт (ИПС). Традиционно считалось, что обнаружение ацетона и ИПС в биологических жидкостях указывает на поступление его в организм с бытовыми и техническими жидкостями (моющие средства, антифризы, стеклоомыватели и др.) перорально или ингаляционно либо на образование в организме после наступления смерти. Однако Robertson et al. [64] обнаружили ИПС в биологических жидкостях животных с ацетонемией, что позволило предположить возможность образования ИПС из ацетона при некоторых заболеваниях. В норме ацетон практически не метаболизируется в изопропанол [10]. Тем не менее при выраженном кетозе с нарушением окислительно-восстановительного баланса изопропанол может синтезироваться из ацетона [65-67]. Buszewicz и Mądro [14] исследовали восстановление ацетона в ИПС в гомогенатах печени, мозга и легких *in vitro* и показали, что превращение ацетона в ИПС происходит в эквивалентных количествах.

ИПС представляет определенный интерес для судебных экспертов, поскольку кроме прямого воздействия на организм он обнаруживается при ДКА и АКА, а также летальной гипотермии и голодании [62]. По данным Teresiński et al. [1] концентрация ИПС в крови из бедренной вены у хронических алкоголиков составляет 1-18 мкмоль/л (0,06-2,29 мг/л), по данным Palmiere et al. – 18-116 мкмоль/л (1,1-7,0 мг/л) [62]. Значительно более высокую концентрацию ИПС у лиц, хронически злоупотребляющих алкоголем, были обнаружены Molina: в крови – 0-71 мг/дл, в стекловидном теле – 0-81 мг/дл [60]. В исследованиях Petersen et al. [68] средняя концентрация изопропилового спирта в 79 случаях АКА составила 18,5±22,1 мг/дл; концентрация ИПС в случае АКА, описанного Dwyer и Тамата, была 6 мг/дл [69]. В таблице 2 представлены данные по содержанию ИПС в биологических жидкостях при алкогольном и диабетическом кетоацидозах (таблица 2).

При экзогенном поступлении в организм ИПС медленно метаболизируется алкогольдегидрогеназой в ацетон и затем в ацетат, формат и углекислый газ. Поэтому в ранний период после экзогенного поступления ИПС в организм, его концентрация выше, чем концентрация ацетона [70-72]. Для дифференциальной диагностики экзогенного и эндогенного ИПС Jenkins A.J. et al. [73] провели исследование крови из сердца, бедренной вены, мочи и СТ 162 трупов лиц, которые достоверно не принимали жидкостей, содержащих ИПС. Соотношение концентраций ИПС/ацетон было <1,0. В ретроспективном исследовании результатов 152 случаев Molina et al. [60] установили, что соотношение концентраций ИПС и ацетона в крови и СТ при отравлении ИПС значительно выше 1,0, по данным Merrick – более 1,1 [74]. Bailey [75] определил уровень ИПС и ацетона в крови 5 пациентов с диабетом 1 типа. Диапазон концентраций изопропанола в сыворотке крови составил 20-297 мг/л (332-4900 мкмоль/л), ацетона – 58-320 мг/л (1000-5500 мкмоль/л). Соотношение ИПС/ацетон во всех случаях было <0,5. Davis et al. исследовали концентрацию ИПС и ацетона в крови и тканях 8 трупов, не употреблявших ИПС. Концентрация ИПС находилась в диапазоне 1-29 мг/дл, ацетона – 6-62 мг/дл. В каждом из исследованных случаев уровень ИПС был ниже уровня ацетона и соотношение ИПС/ацетон было <1,0. Следует отметить, что, если смерть наступила не сразу после приема изопропанола, ИПС может метаболизироваться до ацетона и это соотношение будет снижаться, т. к. повышается концентрация ацетона.

К сожалению, в литературе недостаточно информации об изменении других биохимических параметров в случаях смерти от АКА. В исследованиях Palmiere et al. показано, что концентрация креатинина и мочевины при АКА, как правило, соответствует норме, хотя может уменьшаться объем внутрисосудистой жидкости и обнаруживаться признаки почечной недостаточности [38].

Эти результаты противоречат данным Duffens и Marx [76], которые обнаружили, что концентрация мочевины в крови при АКА может быть в норме, повышена или понижена в зависимости от времени после приема пищи, уменьшения объема внутрисосудистой жидкости, степени нарушения питания и хронических заболеваний печени. Анализ других биохимических параметров при АКА показал нормальное или слегка сниженное количество натрия в СТ, что отражает общее снижение содержания натрия в организме. Однако в большинстве случаев в крови уменьшалась концентрация хлоридов, вероятно вторично вследствие длительной рвоты. Кроме того, при АКА отмечалось увеличение концентрации мочевой кислоты в крови [40]. Гиперурикемия при АКА может быть связана со снижением почечной перфузии вследствие дегидратации, повышенного катаболизма в тканях и конкурентного ингибирования почечной экскреции мочевой кислоты β -ГБ и ацетоацетатом [42]. Среди других биохимических изменений при АКА следует отметить выявленное увеличение С-реактивного белка, IL-6 и IL-10, не связанные с наличием инфекции и сепсиса, нормальный или сниженный уровень инсулина, снижение свободного трийодтиронина, повышение концентрации глюкозагона и кортизола [38]. Повышение активности амилазы и γ -ГТТ [38] связывают с наличием заболеваний поджелудочной железы и печени у алкоголиков. Однако Michiue et al. считают, что повышение активности этих ферментов обусловлено повреждением тканей при нарушении циркуляции и гипоксии в посмертный период [77].

Заключение. Алкогольный кетоацидоз – острое осложнение хронической алкогольной интоксикации и возможная причина внезапной смерти у хронических алкоголиков. Для его диагностики в биологических жидкостях (кровь, СТ, перикардальная жидкость) рекомендуется определять концентрацию ацетона, β -ГБ и ИПС. Основным биохимическим маркером кетоацидоза – концентрация β -ГБ в биологических жидкостях трупа (кровь, СТ, моча). По данным большинства исследователей концентрация β -ГБ в крови выше 2500 мкмоль/л (25 мг/дл, 250 мкг/мл) свидетельствует о развитии тяжелого кетоацидоза. Низкий уровень ацетона в крови не исключает наличие патологической концентрации β -ГБ. Поэтому для получения более полной

информации о метаболических нарушениях при внезапной смерти у хронических алкоголиков следует систематически определять концентрацию не только ацетона, но и β -ГБ. ИПС в организме может обнаруживаться при отравлениях токсическими жидкостями, содержащими изопропиловый спирт, а также при ДКА и АКА, летальной гипотермии и голодании. Однако следует учитывать, что низкая концентрация изопропанола или его отсутствие не исключает наличие АКА. При АКА этанол в крови может отсутствовать или обнаруживаться в низкой концентрации. Альтернативными объектами для определения ацетона, β -ГБ и ИПС являются СТ и перикардальная жидкость. Концентрация кетоновых тел в этих биологических жидкостях коррелирует с концентрацией их в крови. Уровень глюкозы в крови и моче при АКА нормальный или сниженный. Исключение составляют случаи лиц с диабетом, употребляющих алкоголь. Поскольку клиническая картина АКА и ДКА характеризуется схожими признаками, во всех случаях отсутствия причины смерти следует определять концентрацию гликированного гемоглобина и глюкозы. Значительное повышение концентрации глюкозы в стекловидном теле и моче может отражать наличие неконтролируемого сахарного диабета, при котором в крови обнаруживается увеличение гликированного гемоглобина, β -ГБ, ацетоацетата, ацетона и изопропилового алкоголя [2]. Для оценки степени дегидратации необходимо исследовать концентрацию натрия, мочевины, креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови и хлоридов в стекловидном теле. Определение других биохимических параметров, таких как свободные жирные кислоты, панкреатическая амилаза и гамма-глутамилтрансфераза, в сыворотке трупов при кетоацидозе не имеет диагностического значения. Повышение активности этих ферментов может быть следствием тяжелой сердечной недостаточности и не является критерием АКА. Необходимо помнить, что изменение отдельных биохимических критериев может свидетельствовать о существующих ранее заболеваниях или быть следствием процессов, происходящих в период после наступления смерти. Поэтому интерпретацию данных биохимических исследований следует проводить только в контексте всех результатов судебно-медицинской экспертизы трупа.

Список литературы / Literature (transliterated)

1. Teresiński, G. Acetonaemia as an initial criterion of evaluation of a probable cause of sudden death / G. Teresiński, G. Burzewicz, R. Mađro // Leg. Med. - 2009. - Vol. 18-24. - P. 18-24.
2. Данченко, Е. О. Постмортальная биохимическая диагностика сахарного диабета и диабетической комы / Е. О. Данченко, А. М. Тетюев // Судебная экспертиза Беларуси. - 2016. - №1 (2). - С. 30-36 (Danchenko, E.O. Postmortal'naja biohimicheskaja diagnostika saharnogo diabeta i diabeticheskoy komy / E.O. Danchenko, A.M. Tetjuev // Sudebnaja jekspertiza Belarusi. - 2016. - №1 (2). - S. 30-36).
3. Francois, B. Glucose metabolism in a child with 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A lyase deficiency / B. Francois, C. Bachmann, R. Schutgens // J. Inherit. Metab. Dis. - 1981. - Vol. 4. - P. 163-164.

4. Randle, P. J. Regulation of glucose uptake by muscle, 8. Effects of fatty acids, ketone bodies and pyruvate, and of alloxan-diabetes and starvation, on the uptake and metabolic fate of glucose in rat heart and diaphragm muscles / P. J. Randle, E. A. Newsholme, P. B. Garland // *Biochem. J.* - 1964. - Vol. 93. - P. 652-665.
5. Effect of beta-hydroxybutyrate on whole-body leucine kinetics and fractional mixed skeletal muscle protein synthesis in humans / K.S. Nair [et al.] // *J. Clin. Invest.* - 1988. - Vol. 82. - P. 198-205.
6. Sherwin, R. S. Effect of ketone infusions on amino acid and nitrogen metabolism in man / R. S. Sherwin, R. G. Hendler, P. Felig // *J. Clin. Invest.* - 1975. - Vol. 55. - P. 1382-1390.
7. Medical aspects of ketone body metabolism / G. F. Mitchel [et al.] // *Clin. Invest. Med.* - 1995. - Vol. 18. - P. 193-216.
8. Flart, J. P. On the maximum possible rate ketogenesis / J. P. Flart // *Diabetes.* - 1972. - Vol. 21. - P. 50-53.
9. Hepatic ketogenesis and gluconeogenesis in humans / A. J. Garber [et al.] // *J. Clin. Invest.* - 1974. - Vol. 54. - P. 981-989.
10. Harper's illustrated biochemistry / Murray R. K. [et al.] - London: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2003. - 868 p.
11. Teresiński, G. Usefulness of β -hydroxybutyric acid, acetoacetic acid and acetone determination in blood, urine and vitreous humour for necrochemical diagnosis of premortal metabolic disorders / G. Teresiński, G. Buszewicz, R. Mądro // *Z. Zagadnień Nauk Sadowych.* - 2000. - Vol. XLIV. - P. 55-75.
12. Stability of ketone bodies in serum in dependence on storage time and storage temperature / I. Fritzsche [et al.] // *Clin. Lab.* - 2001. - Vol. 47. - P. 399-403.
13. Ketoacidosis and lactic acidosis - frequent causes of death in chronic alcoholic? / Brinkmann B. [et al.] // *Int. J. Legal Med.* - 1998. - Vol. 111. - P. 115-119.
14. Buszewicz, G. Stability of toluene and reduction of acetone to 2-propanol in homogenates of the human liver, brain and lungs / G. Buszewicz, R. Mądro // *Forensic Sci. Int.* - 2004. - Vol. 141. - P. 63-68.
15. Stralfors, P. Hormone-sensitive lipase / P. Stralfors, H. Olsson, P. Belfrage // *The Enzymes.* - NY, 1987. - P. 144-147.
16. Iten, P. X. Beta-hydroxybutyric acid – an indicator for an alcoholic ketoacidosis as cause of death in deceased alcohol abusers / P. X. Iten, M. Meier // *J. Forensic Sci.* - 2000. - Vol. 45. - P. 624-632.
17. Ketone body ratio of the superior and inferior vena cava and of pulmonary arterial blood compared to that of arterial blood: central venous ketone body ratio as a substitute for the arterial ketone body ratio / Y. Terada [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* - 1996. - Vol. 247. - P. 81-88.
18. Determination of lactate, pyruvate, beta-hydroxybutyrate and acetoacetate with a centrifugal analyzer / R. Artuch [et al.] // *Eur. J. Clin. Chem. Biochem.* - 1995. - Vol. 33. - P. 529-533.
19. Labib, M. Hypoglycaemia / M. Labib // *Clinical Biochemistry*, Marshall W. J., Bangert S. K. [ed.]. - NY, 2014. - P. 944.
20. Regulation of ketogenesis and the renaissance of carnitine palmitoyl-transferase / J. D. McGarry [et al.] // *Diabetes metab. Rev.* - 1989. - Vol. 5. - P. 271-284.
21. Guzman, M. Regulation of fatty acid oxidation in mammalian liver / M. Guzman, M. J. Geelen // *Biochim. Biophys. Acta.* - 1993. - Vol. 1167. - P. 227-241.
22. The fasting test in paediatrics: application to the diagnosis of pathological hypo- and hyperketotic states / J. P. Bonnefont [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* - 1990. - Vol. 150. - P. 80-85.
23. Maternal and foetal ketone concentrations in plasma and urine / P. Peterson [et al.] // *Lancet.* - 1967. - Vol. 1. P.862-865.
24. Freinkel, N. Banting Lecture of Pregnancy and Progeny / N. Freinkel // *Diabetes.* - 1980. - Vol. 29. - P. 1023-1035.
25. Palmer, J. P. Alcoholic ketoacidosis: clinical and laboratory presentation, pathophysiology and treatment / J. P. Palmer // *Clin. Endocrin. Metab.* - 1983. - P. 12. - 381-389.
26. Differences in metabolic and hormonal milieu in diabetic and alcohol-induced ketoacidosis / G. E. Umpierrez [et al.] // *J. Crit. Care.* - 2000. - Vol. 15. - P. 52-59.
27. Alkoholische Ketoacidose / C. B. Caspar [et al.] // *Schweizerische Medizinische Wochenschrift.* - 1993. - S. 1929-1934.
28. Denmark, L. N. The investigation of beta-hydroxybutyrate as a marker for sudden death due to hypoglycemia in alcoholics / L. N. Denmark // *Forensic Sci. Intern.* - 1993. - Vol. 62. - P.225-232.
29. Jenkins, D. W. Alcoholic ketoacidosis / D. W. Jenkins, R. E. Eckel, J. W. Craig // *J.A.M.A.* - 1971. - Vol.217. - P.177-183.
30. Pounder, D. J. Alcoholic ketoacidosis at autopsy / D. J. Pounder, R. J. Stevenson, K. K. Taylor // *Journal of Forensic Science.* - 1988. - Vol. 43. - P. 812-816.
31. Duffens, K. Alcoholic ketoacidosis – a review / K. Duffens, J. A. Marx // *J. Emerg. Med.* - 1980. - Vol. 5. - P. 399-406.
32. Metabolic acidosis in the alcoholic: a pathophysiologic approach / M. L. Halperin [et al.] // *Metab. Clin. Exp.* - 1983. - Vol. 32. - P. 308-315.
33. Ketoacidosis associated with alcoholism in non-diabetic subjects / L. J. Levy [et al.] // *Ann. Int. Med.* - 1973. - Vol. 78. - P. 213-219.
34. Lefevre, A. Effect of ethanol on ketone metabolism / A. Lefevre, H. Adler, C. Lieber // *S. J. Clin Invest.* - 1970. - Vol. 49. - P. 1775-1782.
35. Alcoholic ketoacidosis associated with multiple complications: report of 3 cases / M. Tanaka [et al.] // *Intern Med.* - 2004. - Vol. 43. - P. 955-959.
36. Dillon, E.S. Ketone acidosis of nondiabetic adults / E. S. Dillon, W. W. Dyer, L. S. Smelo // *Med. Clin. N. Am.* - 1940. - Vol. 24. - P.1813-1822.
37. McGuire, L. Alcoholic ketoacidosis / L. McGuire, A. Cruickshank, P. Munro // *Emerg. Med. J.* - 2006. - Vol. 23. - P. 417-420.
38. Palmiere, C. Postmortem diagnosis of alcoholic ketoacidosis / C. Palmiere, M. Augsburger // *Alcohol and Alcoholism.* - 2014. - Vol. 49. - P. 271-281.
39. Clinical studies of alcoholic ketoacidosis / M. T. Cooperman [et al.] // *Diabetes.* - 1974. - Vol. 23. - P. 433-439.
40. Fulop, M. Alcoholic ketosis / M. Fulop, H. D. Hoberman // *Diabetes.* - 1975. Vol. 24. - P. 785-790.
41. Platia, E. W. Hypoglycemic coma with ketoacidosis in nondiabetic alcoholics / E. W. Platia, T. H. Hsu // *West. J. Med.* - 1979. - Vol. 131. - P. 270-276.
42. Soffer, A. Alcoholic ketoacidosis: a review of 30 cases / A. Soffer, S. Hamburger // *J. Am. Med. Womens Assoc.* - 1982. - Vol. 37. - P. 106-110.
43. Metabolic acidosis in the alcoholic: a pathophysiologic approach / R. G. Halperin [et al.] // *Metabolism.* - 1983. - Vol. 32. - P. 308-315.
44. The syndrome of alcoholic ketoacidosis / K. D. Wrenn [et al.] // *Am. J. Med.* - 1991. - Vol. 91. - P. 119-128.
45. Höjer, J. Severe metabolic acidosis in the alcoholic: differential diagnosis and management / J. Höjer // *Hum. Exp. Toxicol.* - 1996. - Vol. 15. - P. 482-488.

46. A prospective toxicology analysis in alcoholics / J. L. Thomsen [et al.] // *Forensic Sci. Int.* - 1997. - Vol. 90. - P. 33-40.
47. Alcoholic ketoacidosis: a cause of sudden death in chronic alcoholics / P. Kadis [et al.] // *Forensic Sci. Int.* - 1999. - Vol. 103. - P. S53-S59.
48. Diagnostic usefulness of the b-hydroxybutyrate/acetone ratio in medico-legal diagnostics of sudden deaths / G. Buszewicz // *Arch. Forensic. Med. Criminol.* - 2007. - Vol. 57. - P. 289-293.
49. Alcoholic ketoacidosis: an underdiagnosed condition? / C. J. Thompson [et al.] // *BMJ.* - 1986. - Vol. 292. - P. 463-465.
50. Teresiński, G. The influence of ethanol on the level of ketone bodies in hypothermia / G. Teresiński, G. Buszewicz, R. Mądro // *Forensic Sci. Int.* - 2002. - Vol. 127. - P. 88-96.
51. Teresiński, G. Biochemical background of ethanol induced cold susceptibility / G. Teresiński, G. Buszewicz, R. Mądro // *Legal Med.* - 2005. - Vol. 7. - P. 15-23.
52. Differences in metabolic and hormonal milieu in diabetic- and alcohol-induced ketoacidosis / G. E. Umpierrez [et al.] // *J. Crit. Care.* - 2000. - Vol. 15. - P. 52-59.
53. Casaletto, J. J. Differential diagnosis of metabolic acidosis / J. J. Casaletto // *Emerg. Med. Clin. North. Am.* - 2005. - Vol. 23. - P. 771-787.
54. Thomsen, J. L. Drug abuse and intoxication in alcoholics / J. L. Thomsen, B. Frohlich // *Alcohol Alcohol.* - 1995. - Vol. 30. - P. 379-383.
55. Alcoholism and ketoacidosis / L. J. Thomsen [et al.] // *Forensic Sci. Int.* - 1993. - Vol. 60. - P. 3-4.
56. Alcoholic ketoacidosis as a cause of death in forensic cases / L. J. Thomsen [et al.] // *Forensic Sci. Int.* - 1995. - Vol. 75. - P. 163-171.
57. The relationship of a high level of serum beta-hydroxybutyrate to cause of death / J. Kanetake [et al.] // *Leg. Med. (Tokyo).* - 2005. - Vol. 7. - P. 169-174.
58. Felby, S. The postmortem distribution of ketone bodies between blood, vitreous humor, spinal fluid and urine / S. Felby, E. Nielsen, J. L. Thomsen // *Forensic Sci. Med. Pathol.* - 2008. - Vol. 4. - P. 100-107.
59. Elliott, S. The postmortem relationship between beta-hydroxybutyrate (BHB), acetone and ethanol in ketoacidosis / S. Elliott, C. Smith, D. Cassidy // *Forensic Sci. Int.* - 2010. - Vol. 198. - P. 53-57.
60. Molina, D. K. A characterization of sources of isopropanol detected on postmortem toxicologic analysis / D. K. Molina // *J. Forensic Sci.* - 2010. - Vol. 55. - P. 998-1002.
61. Heninger M. Postmortem vitreous beta-hydroxybutyrate: interpretation in a forensic setting / M. Heninger // *J. Forensic Sci.* - 2012. - Vol. 57. - P. 1234-1240.
62. Blood, urine and vitreous isopropyl alcohol as biochemical markers in forensic investigations / C. Palmiere [et al.] // *Leg. Med. (Tokyo).* - 2012. - Vol. 14. - P. 17-20.
63. Palmiere, C. Postmortem distribution of 3-beta-hydroxybutyrate / C. Palmiere, P. Mangin, D. Werner // *J. Forensic Sci.* - 2014. - Vol. 59. - P. 161-166.
64. Isopropyl alcohol incows suffering from acetonaemia / A. Robertson, C. Thin, A. M. Stirling // *Nature.* - 1950. - Vol. 166. - P. 954.
65. Metabolism of acetone to isopropyl alcohol in rats and humans / G. D. Lewis [et al.] // *J. Forensic Sci.* - 1984. - Vol. 29. - P. 541-549.
66. Davis, P. L. Endogenous isopropanol: forensic and biochemical implications / P. L. Davis, L. A. Dal Cortivo, J. Maturo // *J. Anal. Toxicol.* - 1984. - Vol. 8. - P. 209-212.
67. Jones, A. E. Detection of isopropyl alcohol in a patient with diabetic ketoacidosis / A. E. Jones, R. L. Summers // *J. Emerg. Med.* - 2000. - Vol. 19. - P. 165-168.
68. Postmortem detection of isopropanol in ketoacidosis / T. H. Petersen [et al.] // *J. Forensic Sci.* - 2012. - Vol. 57. - P. 674-678.
69. Dwyer, J. B. Ketoacidosis and trace amounts of isopropanol in a chronic alcoholic patient / J. B. Dwyer, K. Tamama // *Clin. Chim. Acta.* - 2013. - Vol. 415. - P. 245-249.
70. Alexander, C. B. Isopropanol and isopropanol deaths – ten years' experience / C. B. Alexander, A. J. McBay, R. P. Hudson // *J. Forensic Sci.* - 1982. - Vol. 27. - P. 541-548.
71. Metabolic pathways involved in the oxidation of isopropanol into acetone by the intact rat / R. Nordmann [et al.] // *Life Sci.* - 1973. - Vol. 13. - P. 919-932.
72. Dalziel, K. The kinetics and mechanism of liver alcohol dehydrogenase with primary and secondary alcohols as substrates // K. Dalziel, F. M. Dickinson // *Biochem. J.* - 1966. - Vol. 100. - P. 34-36.
73. Jenkins A. J. Evaluation of isopropanol concentrations in the presence of acetone in postmortem biological fluids / A. J. Jenkins, T. C. Merrick, J. M. Oblock // *J. Analyt. Toxicol.* - 2008. - Vol. 32. - P. 719-720
74. Merrick, C. Evaluation of isopropanol concentrations in the presence of acetone in postmortem biological fluids [Abstract K42] / C. Merrick, A. J. Jenkins // *In Proceedings of the American Academy of Forensic Sciences, Seattle, WA, 2001*
75. Bailey, D. N. Detection of isopropanol in acetonemic patients not exposed to isopropanol / D. N. Bailey // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* - 1990. - Vol. 28. - P. 459-466.
76. Duffens, K. Alcoholic ketoacidosis – a review // K. Duffens, J. A. Marx // *J. Emerg. Med.* - 1987. - Vol. 5. - P. 399-406.
77. Postmortem serum levels of amylase and gamma glutamyl transferase (GGT) as markers of systemic tissue damage in forensic autopsy / T. Michiue et al. // *Leg. Med. (Tokyo).* - 2013. - P. 15. P. 79-84.

Abstract. Keywords

Alcoholic ketoacidosis is an acute complication of chronic alcohol intoxication and possible cause of sudden death in chronic alcoholics. The general pathogenetic mechanisms of alcoholic ketoacidosis and the importance of biochemical parameters for the diagnosis of alcoholic ketoacidosis (acetoacetate, β -hydroxybutyrate, acetone, isopropyl alcohol) are discussed in this article. There are some criteria to differentiate between endogenous and exogenous ketonemia.

Keywords: alcoholic ketoacidosis, chronic alcoholism, sudden death, ketones bodies, blood, metabolism, acetoacetate, β -hydroxybutyrate, acetone, isopropyl alcohol

Дата поступления: 31 января 2017 г.