

Роль β -кетона крови при мониторинге сахарного диабета и некоторых других видов патологии

И. А. Волкова, к.м.н., доцент
В. А. Беспалова, к.м.н., доцент
М. И. Савина, д.б.н., проф.

Кафедра клинической лабораторной диагностики ФДПО ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Role of β -ketone in monitoring of diabetes mellitus and some other types of pathology

I. A. Volkova, V. A. Bepalova, M. I. Savina

Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Резюме

При сахарном диабете и ряде других заболеваний наблюдается избыточное накопление β -кетона, который в моче стандартным методом не выявляется. Определения концентрации β -кетона в крови необходимо для диагностики и мониторинга проводимого лечения при кетозах. Оценка состояния пациента с учетом данного показателя способствует более эффективному и быстрому выведению больного из патологического состояния. Доступность исследования обеспечивается наличием наборов реагентов и приборов для экстренного определения аналита.

Ключевые слова: кетоновые тела, кетонемия, кетонурия, β -гидроксибутират, β -кетон.

Summary

In diabetes mellitus and a number of other diseases, an excessive accumulation of β -ketone is observed, which is not detected in the urine by the standard method. Determination of the concentration of β -ketone in the blood is necessary for diagnosis and monitoring of the treatment under ketosis. Evaluation of the patient's condition with this indicator helps to more efficient and quick removal of the patient from the pathological condition. The availability of the study is provided by the availability of sets of reagents and devices for the rapid determination of the analyte.

Key words: ketone bodies, ketonemia, ketonuria, β -hydroxybutyrate, β -ketone.

Определение β -гидроксибутирата (β -гидроксимасляной кислоты) крови в нашей стране стали проводить сравнительно недавно, не более 10 лет назад, в то время как в ряде других стран его измеряли еще в прошлом веке [5, 8]. Запоздалость использования теста, видимо, связана с невостребованностью метода со стороны врачей-клиницистов и, как следствие, отсутствием наборов реагентов для лабораторного использования и приборов для экстренного определения и самоконтроля. В последнее время термин « β -гидроксибутират» все чаще заменяется термином « β -кетон».

β -кетон является слабой органической кислотой и относится к кетоновым телам (кетонам), к которым также относятся ацетоуксусная кислота (ацетоацетат) и ацетон.

Кетоновые тела в малых количествах в организме человека образуются постоянно, поступают в кровь, часть их них потребляется тканями, остальные фильтруются в мочу, ацетон дополнительно выводится через легкие. Количество выделяемых кетоновых тел с мочой (кетонурия) отражает содержание кетоновых тел

в крови (кетонемия). У здорового человека уровень кетонов в крови и моче не превышает 0,5 ммоль/л, выделение с мочой за сутки составляет не более 20–50 мг [1]. Уровень кетонов в моче ниже чувствительности стандартного метода их определения, поэтому у здорового человека кетоны в моче не выявляются (проба отрицательная).

До последнего времени кетоны считали побочными продуктами метаболизма, не имеющими физиологического значения. Однако работы Георга Кэхилла (George Kahill) и других исследователей показали, что кетокислоты играют важную роль в поддержании энергетического равновесия [2]. Универсальным источником энергии в организме человека является глюкоза. Минимально необходимая концентрация глюкозы в крови поддерживается для обеспечения энергией в первую очередь клеток мозга, не способных к запасу энергетических субстратов. При нарушении энергетического баланса, например, при недостатке глюкозы в крови или тканях, кетокислоты выполняют функцию резервного энергетического субстрата, который

позволяет обеспечить дополнительной энергией большинство органов, включая головной мозг, сердце, почки, мышцы и некоторые другие органы, предотвращая излишнюю потерю жирных кислот, гликогена и структурных белков в процессах глюконеогенеза.

Механизмы образования кетоновых тел

Источниками кетоновых тел являются кетогенные аминокислоты и продукты β -окисления жирных кислот.

Аминокислоты в процессе глюконеогенеза способны превращаться в глюкозу и (или) ацетоацетат. Большая часть аминокислот превращается только в глюкозу (гликогенные аминокислоты). Лизин и лейцин могут образовывать ацетоацетат (кетогенные аминокислоты), а тирозин, изолейцин, фенилаланин и триптофан могут превращаться как в глюкозу, так и ацетоацетат (гликокетогенные аминокислоты). Кетогенные и гликокетогенные аминокислоты являются источниками кетонового тела ацетоацетата, образование которого повышается при дефиците энергии.

Жирные кислоты, образующиеся в процессе липолиза, поступают в клетки печени, где подвергаются процессу β -окисления с образованием в качестве побочного продукта кетонов, которые выделяются в кровь, частично потребляются тканями и выводятся из организма (рис. 1). Печень утилизировать кетоны не может из-за отсутствия необходимых ферментов.

Механизм образования кетонов при β -окислении жирных кислот связан с образованием значительного количества ацетил-КоА и накоплением НАДН. В митохондриях печени из двух молекул ацетил-КоА образуется ацетоацетат, который подвергается дальнейшим превращениям (рис. 2).

НАДН при участии фермента β -гидроксибутиратдегидрогеназы восстанавливает ацетоацетат в β -гидроксибутират (β -кетон). Избыток ацетоацетата неферментативно декарбоксилируется, превращаясь в ацетон. При определенных условиях возможно превращение β -гидроксибутирата в ацетоацетат.

Кетоновые тела, образовавшиеся при липолизе, включают примерно 2% ацетона, 20% ацетоацетата и 78% β -гидроксибутирата, который используется как энергетический субстрат клетками ЦНС и других органов. β -гидроксибутират расценивается как источник быстрой энергии в клетке, так как он направляется в цикл Кребса, минуя реакции гликолиза.

Отношение β -гидроксибутират / ацетоацетат в крови корректируется дополнительным образованием ацетоацетата из аминокислот, и у здорового человека составляет примерно 3/1 [2]. Кетонурия является отражением кетонемии, поэтому в моче также преимущественно содержится β -кетон — 60–70% [1]

Таким образом, основным кетоном крови и мочи является β -кетон.

Стандартный метод полуколичественного определения кетонов в моче с помощью диагностических тест-полосок выявляет кетоновые тела, содержащие кетогруппу, которую β -гидроксибутират не имеет и указанным методом не определяется (рис. 3).

Основные причины и виды кетонемии

Кетонемия наблюдается в значительной группе заболеваний и состоя-

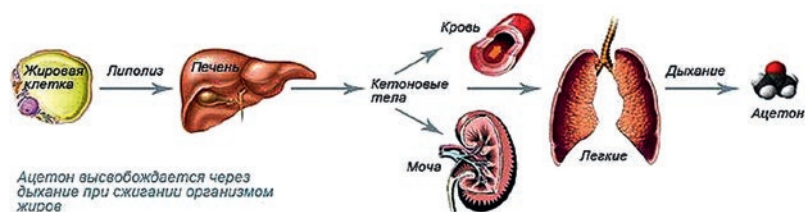


Рисунок 1. Образование и выведение кетоновых тел при липолизе.

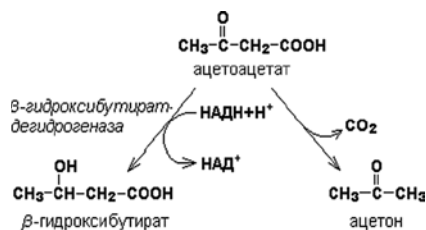


Рисунок 2. Превращение ацетоацетата в клетках печени.

ний. Однако при одних заболеваниях повышается преимущественно ацетоацетат, а при других — β -кетон [2, 5].

Повышение ацетоацетата характерно для лечения глюкокортикоидами, при интоксикациях, в том числе после наркоза, беременности, некоторых гликогенозах, ряде состояний у детей. В детском возрасте кетонемия может провоцироваться стрессами, инфекциями, интоксикациями, лихорадкой с высокой температурой, погрешностями в диете, недокормом при грудном вскармливании, переутомлением и др.

Повышение уровня β -гидроксибутирата наблюдается при инсулиновой недостаточности, инсулинорезистентности и низких концентрациях глюкозы в крови. К таким заболеваниям и состояниям относятся сахарный диабет с кетозом, алкогольная интоксикация, послеоперационный кетоз, голодание, ограничение углеводов в пище, кетогенная диета, инсулинома.

Патогенез метаболических изменений больных с тяжелыми заболеваниями и после обширных операций обусловлен голоданием, которое ведет к потере мышечной массы и активации глюконеогенеза. Потеря мышечной массы приводит к снижению утилизации кетоновых тел и накоплению их в крови. Мониторинг β -кетона крови позволяет объективно оценить

показания к проведению парентерального и (или) зондового питания.

У пациентов при голодании повышается уровень всех кетонов с преимущественным повышением уровня β -кетона, механизм повышения которого аналогичен вышеизложенному для тяжелобольных. На фоне голодания клетки головного мозга используют кетоны в качестве энергетического субстрата с последующим снижением концентрации β -кетона в крови. Уровень β -кетона позволяет оценить метаболические особенности организма пациента для решения вопроса о продолжении или прекращении голодания.

Кетогенная диета, то есть диета с ограниченным количеством углеводов ($\approx 5\%$) и повышенным содержанием жиров ($\approx 75\%$), используется в основном для похудения и направлена на переключение энергетического метаболизма с углеводов на жиры. При недостатке углеводов и активации процесса липолиза повышается количество β -кетона, что обеспечивает альтернативный источник энергии. Регулярный мониторинг β -гидроксибутирата в крови полезен при коррекции кетогенной диеты.

Определение β -кетона важно при наблюдении за пациентами с алкогольным кетоацидозом. Этиловый спирт подвергается метаболическим превращениям в печени с образованием в качестве конечных продуктов ацетоацетата и избытка НАДН, которые обеспечивают образование β -гидроксибутирата. Уровень ацетоацетата повышается незначительно и в моче может показать отрицательный результат. При лечении пациента β -кетон в печени превращается в ацетоацетат, который выявляется в моче, несмотря на улучшение состояния пациента, и не отражает реальную клиническую

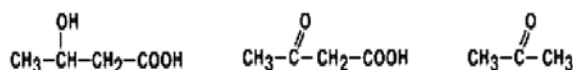


Рисунок 3. Формулы кетонов (слева направо): β -гидроксибутират, ацетоацетат, ацетон.

ситуацию. Мониторинг β -кетона крови позволит объективно оценить степень кетоза и адекватность лечения.

Значение определения β -кетона крови при сахарном диабете

Наиболее актуально определение β -кетона в крови у больных сахарным диабетом (СД). У пациентов с диабетическим кетоацидозом, включая кетоацидотическую кому (декомпенсированный кетоацидоз, ДКА), информация о содержании β -кетона сравнима по значению с уровнем глюкозы в крови. Важную роль определение β -кетона крови играет при дифференциальной диагностике ДКА и гипергликемического гиперосмолярного некетотического синдрома (ГГНС, гиперосмолярной комы).

Стандартный метод полуколичественного определения кетонов в моче выявляет ацетоацетат и с существенно меньшей чувствительностью (в 10 раз) — ацетон. Другими недостатками определения кетонов в моче являются влияние на результаты исследования лекарственных препаратов, уровня гидратации, а также отражение уровня кетонов крови за 2–4 часа до сбора мочи, поэтому кетонурия — лишь косвенное свидетельство кетонемии [3].

В основе патогенеза кетоацидоза у больных сахарным диабетом лежит нарастающий дефицит инсулина, вызывающий энергетическое клеточное голодание, что приводит к увеличению секреции гормонов, обладающих жиромобилизирующим действием и активацией глюконеогенеза. При инсулиновой недостаточности большую часть энергии (до 80%) организм получает за счет окисления свободных жирных кислот, что приводит к накоплению кетоновых тел, скорость образования которых превышает скорость их утилизации и почечной экскреции [4]. Основным кетоном при окислении жирных кислот

является β -гидроксибутират, уровень которого отражает степень недостаточности инсулина и риск развития кетоацидотической комы [7].

У больных в начальной стадии ДКА уровень кетоновых тел в моче может быть низким, так как и в крови, и моче увеличивается уровень преимущественно β -кетона, который стандартными методами в моче не выявляется. При введении инсулина β -гидроксибутират в печени окисляется до ацетоацетата, уровень которого в крови и выделение с мочой возрастают. При успешном лечении ДКА уровень кетонов крови снижается, а содержание ацетоацетата в моче возрастает [2], что не отражает реального состояния пациента. Адекватно оценить метаболизм пациента позволяет только определение уровня β -кетона крови.

Гипергликемия при наличии кетонемии может расцениваться как маркер ургентного состояния и является показанием для экстренной госпитализации пациента [3, 4]. Основным кетоном при ДКА является β -кетон. Ценность определения β -кетона крови при лечении ДКА экзогенным инсулином обусловлена высокой информативностью показателя и возможностью оптимизации лечения кетонемии. Во-первых, падение уровня β -кетона происходит на два часа раньше, чем снижение уровня глюкозы; во-вторых, метод позволяет определить концентрацию кетонов крови на момент измерения и мало подвержен влиянию экзогенных факторов (лекарств и др.) и степени гидратации [3].

Определение β -кетона играет важную роль в дифференциальной диагностике ДКА и ГГНС (гиперосмолярной комы), которые существенно различаются по терапии и прогнозу заболевания. По разным литературным источникам, летальность при указанных состояниях варьирует в широких пределах. Ориентировочные значения при ДКА — 3,5–14,0%, при ГГНС — 15–35% [3, 4].

Таблица 1

Лабораторные показатели при дифференциальной диагностике ДКА и ГГНС

Показатель	Декомпенсированный кетоацидоз (ДКА)	Гиперосмолярная кома (ГГНС)
β -кетон крови	Повышен	Не повышен
Кетонурия	От отрицательного до положительного (рост на фоне лечения)	Чаше отрицательно (иногда следы ацетоацетата)
Гипергликемия	Чаше умеренная (до 30 ммоль/л)	Обычно выраженная (30–60 ммоль/л и более)
Ацидоз	Выражен (pH резко снижен)	Не выражен

ДКА и ГГНС в начале заболевания близки по характеру клинических проявлений. Различия выявляются по метаболическим изменениям, которые отражаются в лабораторных тестах. Кетонемия при ДКА связана преимущественно с избытком β -кетона. При гиперосмолярной коме может быть незначительное повышение ацетоацетата, обусловленное активацией протеолиза, глюконеогенеза и повышением уровня кетогенных аминокислот, образующих ацетоацетат. Незначительная кетонурия при ГГНС клиницистами часто оценивается как ложная [3]. При ДКА в связи со значительным накоплением β -гидроксибутирата и частичным ацетоацетата наблюдается кетоацидоз с выраженным снижением pH крови. Отсутствие гиперкетонемии, оцениваемой по уровню β -кетона крови, при высокой гипергликемии и непостоянном незначительном ацидозе расценивается как признак ГГНС (табл. 1). Своевременная диагностика с использованием современных методов исследования позволяет оптимизировать лечение пациента.

Современная оценка уровня β -кетона крови

В настоящее время используются следующие критерии для оценки уровня β -кетона крови [3]:

- допустимые значения — ниже 0,5 ммоль/л;
- повышенный уровень — 0,5–1,0 ммоль/л;
- состояние декомпенсированного кетоацидоза (ДКА) — выше 3 ммоль/л.

По рекомендациям Американской диабетической ассоциации (АДА) 2005 года уровень β -кетона в крови у больных сахарным диабетом следует определять во время обострения заболевания, стрессе, беременности и при стабильном уровне глюкозы крови натошак более 13,4 ммоль/л. Частота определения зависит от состояния пациента (табл. 2) [3, 7].

Оценка состояния пациента по уровню β -гидроксибутирата крови отражает реальное состояние энергетического метаболизма пациента на момент взятия крови и позволяет корректировать дозу инсулина с большей степенью надежности, что способствует более эффективному и быстрому выведению больных из состояния кетоза [6, 7].

В настоящее время определение концентрации β -кетона в крови может проводиться в лабораторных условиях на биохимических анализаторах с использованием готовых коммерческих наборов реагентов, что обеспечивает доступность определения показателя для большинства КДЛ.

Для экстренного определения β -кетона и самоконтроля пациентов с сахарным диабетом первого типа, при корректировке диеты и некоторых других ситуациях для применения доступны портативные анализаторы, аналогичные глюкометру, которые позволяют контролировать уровень глюкозы и β -кетонов в капиллярной крови пациента на одном приборе.

Таким образом, измерение содержания β -гидроксibuтирата крови является предпочтительным методом диагностики и мониторинга проводимого лечения при кетозах, обусловленных сахарным диабетом первого типа и другими заболеваниями с накоплением β -кетона, так как методы определения кетонов в моче β -кетон не выявляют. Как показали клинические испытания, добавление мониторинга кетонемии к традиционным маркерам метаболической декомпенсации кетоацидоза способствует

более эффективному и быстрому выведению больных из указанного состояния, снижая продолжительность и стоимость стационарного лечения [3]. Определение уровня β -кетона крови также полезно при дифференциальной диагностике ДКА и ГГНС.

Доступность исследования обеспечивается наличием коммерческих наборов реагентов и приборов для экстренного и (или) индивидуального пользования, позволяющих определить концентрацию β -гидроксibuтирата в короткие сроки.

Список литературы

1. Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство, т. 1, М., 2012.
2. Н. Тиц. Клиническое руководство по лабораторным тестам. 4-е издание, М., 2013.

Таблица 2
Рекомендации АДА по определению β -кетона крови пациентов с сахарным диабетом (СД)

Группы пациентов	Периоды определения	Частота определения
Больные СД 1 (с кетозом)	Во время болезни или стресса	Каждые 2–4 часа
	При постоянном росте гликемии (выше 16,7; даже более 13,3 ммоль/л)	До уровня гликемии (ниже 13,3 ммоль/л)
	При наличии симптомов ДКА (тошнота, рвота, боль в животе, др.)	До купирования симптомов
Женщины с любым типом СД	Во время беременности	Каждый день

3. Е. Е. Петрайкина, Е. А. Пронина, Т. Д. Михайлова, И. Г. Рыбкина, Э. Т. Манджиева, И. В. Гаряева. Роль определения кетонемии в диагностике, самоконтроле и лечении при сахарном диабете. Фарматека, 2008, 17: 64–69.
4. Е. Г. Старостина. Диабетический кетоацидоз и гиперосмолярное состояние при сахарном диабете. В мире лекарств, № 31999.
5. Энциклопедия клинических лабораторных тестов. Под ред. Н. Тица, М., 1997.
6. ADA Position Statement: Tests of Glycemia in Diabetes, Diabetes Care, 2004; 27 (Supplement 1): 91.
7. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2006; 29 (Suppl. 1): S43–48.
8. Stephens JM, Sulway MJ, Watkins JP. Relationship between acetoacetate and 3-hydroxybutyrate in diabetes. Diabetes 1971; 20: 485–489.



IV Российский конгресс лабораторной медицины

С 3 по 5 октября 2018 года в Москве, в 75 павильоне ВДНХ состоится IV Российский конгресс лабораторной медицины. Организатором конгресса выступает Ассоциация специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины» и ряд профильных профессиональных объединений. Официальную поддержку Конгрессу оказывают Министерство здравоохранения РФ, Департамент здравоохранения г. Москвы, Министерство промышленности и торговли РФ, Национальная медицинская палата, «ОПОРА РОССИИ», Международная федерация клинической химии и лабораторной медицины IFCC.

В первый день конгресса начнет свою работу II Форум «Экономика и организация лабораторной службы». Во второй раз на РКЛМ-2018 пройдут: Форум «Молекулярная диагностика», впервые в программу конгресса включен Форум «Персонализированная медицина». Также новым программным мероприятием РКЛМ-2018 станет Форум по масс-спектрометрии.

В рамках научной программы РКЛМ-2018 будет проходить секция «Лабораторная диагностика в урологии»

под руководством Д. Ю. Пушкаря, д.м.н., проф., член-корреспондента РАН. В числе других мероприятий состоятся следующие симпозиумы и дискуссии: «Лабораторная диагностика социально значимых вирусных инфекций»; «Вопросы практического применения федерального закона ФЗ 242 (о телемедицине) в лабораторной медицине. Ожидания общества»; «Лабораторная диагностика орфанных заболеваний»; «Сепсис — проблема мирового масштаба»; «Лабораторная диагностика в неотложной медицине»; «Лабораторная диагностика в кардиологии»; «Лабораторная диагностика женского здоровья»; «Перспективы развития и стандартизации микробиологических исследований в практике гинеколога, акушера и неонатолога».

В рамках конгресса состоятся 72 научные секции, 35 сателлитных симпозиумов и мастер-классов. В мероприятии примут участие около 400 российских и зарубежных докладчиков.

Российский конгресс лабораторной медицины — крупнейшее профессиональное событие.