

УДК 616-4

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov81407>

Лактацидоз при остром повреждении почек и терапии метформином

О.В. Алексеенко, Е.Ю. Ковальчук, А.В. Рысев, А.М. Сергеева, А.В. Лапицкий

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия

В статье приведено клиническое наблюдение развития редкого патологического состояния — лактацидоза у пациентки с острым повреждением почек на фоне приема метформина, и подтверждена необходимость своевременного определения лактата крови.

Клинический случай подтверждает, что развитие лактацидоза у пациента с сахарным диабетом может иметь смешанную этиологию и связано не только с приемом метформина, но и наличием тканевой гипоксии, воздействием инфекционного процесса, нарушением функции почек.

Развитие лактацидоза связано с повышением секреции и/или уменьшением скорости выведения лактата, что выражается в состоянии метаболического ацидоза и тяжелой сердечно-сосудистой недостаточности. Его также часто связывают с наличием почечной и/или печеночной недостаточности, сахарного диабета, патологии легких, нарушений макро-/микроциркуляции, дефектов функций гемоглобина и лечением препаратами бигуанидов (метформином). Диагностика лактацидоза основывается на данных биохимического анализа крови и электролитных показателях — концентрации лактата плазмы крови, исследовании кислотно-основного состояния крови и анионного интервала.

Ключевые слова: лактацидоз; метформин; сахарный диабет; острое повреждение почек.

Как цитировать:

Алексеенко О.В., Ковальчук Е.Ю., Рысев А.В., Сергеева А.М., Лапицкий А.В. Лактацидоз при остром повреждении почек и терапии метформином // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2021. Т. 13. № 4. С. 85–90. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov81407>

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov81407>

Case of lactic acidosis in acute kidney damage and metformin therapy

Olga V. Alekseenko, Evgeniy Yu. Kovalchuk, Alexandr V. Risev, Anastasiya M. Sergeeva,
Alexey V. Lapickiy

Saint Petersburg Institute of Emergency Care named after I.I. Dzhanlidze, Saint Petersburg, Russia

The article provides a clinical observation of the development of a rare pathological condition of lactic acidosis in a patient with acute kidney injury while taking metformin and confirms the need for timely determination of blood lactate.

The clinical case confirms that the development of lactic acidosis in a patient with diabetes mellitus may have a mixed etiology and be associated not only with the use of metformin, but also with the presence of tissue hypoxia, exposure to an infectious process, and impaired renal function.

The development of lactic acidosis is associated with an increase in secretion and / or a decrease in the rate of excretion of lactate, which is expressed in a state of metabolic acidosis and severe cardiovascular insufficiency. The development of lactic acidosis is most often associated with the presence of renal and / or hepatic insufficiency, diabetes mellitus, lung pathology, macromicrocirculation disorders, and hemoglobin function defects, the treatment with biguanide drugs (metformin). Diagnosis of lactic acidosis is based on the data from a biochemical blood test and electrolyte parameters – the concentration of blood plasma lactate, the study of acid-base state of the blood and anion gap.

Keywords: lactic acidosis; metformin; diabetes mellitus; acute kidney injury.

To cite this article:

Alekseenko OV, Kovalchuk EYu, Risev AV, Sergeeva AM, Lapickiy AV. Case of lactic acidosis in acute kidney damage and metformin therapy. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2021;13(4):85–90. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov81407>

ВВЕДЕНИЕ

Лактатный ацидоз (лактацидоз) — патологическое состояние при увеличении продукции и/или снижении клиренса лактата, проявляющееся тяжелой сердечно-сосудистой недостаточностью с выраженным метаболическим ацидозом. В настоящее время лактацидоз у больных сахарным диабетом встречается относительно редко — ежегодно частота его возникновения в разных странах составляет от 0,027 до 0,053 случая на 1000 пациентов. Летальность при лактацидозе достигает 50–90 %, а его развитие часто происходит стремительно — от первых симптомов до терминального состояния проходит всего несколько часов. Различные причины появления лактацидоза непосредственно связаны с наличием гипоксии разной этиологии, вызывающей активацию анаэробного гликолиза с переизбытком лактата. К этиологическим факторам возникновения гипоксии относят тяжелые инфекционные и воспалительные процессы при сахарном диабете, дыхательную и сердечно-сосудистую недостаточность, анемию, почечную и печеночную недостаточность, прием лекарственных средств и токсических веществ. В частности, патогенез лактацидоза, вызванного приемом бигуанидов, основан на активизации процесса анаэробного гликолиза в тонком отделе кишечника и мышечной системе, из-за которого синтез молочной кислоты превышает синтез гликогена печенью. Таким образом, при наличии вышеуказанных причинных факторов прием бигуанида даже в терапевтической дозе способен спровоцировать развитие лактацидоза.

Цель работы — проанализировать клинический случай выявления и лечения лактацидоза, возникшего на фоне острого повреждения почек и приема терапевтической дозы метформина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

История болезни пациентки Ш., анализ отечественной и зарубежной литературы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Пациентка Ш. 62 лет поступила 20.07.2021 г. в отделение реанимации и интенсивной терапии научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе с жалобами на сильную слабость, миалгии в области межреберных мышц при дыхании, тошноту, снижение диуреза. Считала себя больной с 13.07.2021 г., когда была доставлена в городскую больницу № 26 и откуда была выписана досрочно по собственному желанию с установленным уретральным катетером и диагнозом «хронический цистит, обострение, острая задержка мочи».

В анамнезе сахарный диабет 2-го типа, постоянная терапия метформином по 850 мг 2 раза в сутки (утро, вечер), отсутствие диабетической нефропатии. Послеоперационный

гипотиреоз при терапии левотироксином по 50 мкг/сут, состояние после левосторонней тиреоидэктомии по причине фолликулярной аденомы, уровень тиреотропного гормона при данной дозе левотироксина, со слов пациентки, был в норме (по данным регулярного наблюдения у эндокринолога). После выписки из городской больницы самостоятельно продолжала прием метформина в указанной выше дозировке. Гипертоническая болезнь II стадии (постоянный прием эналаприла по 10 мг/сут), хронический пиелонефрит. Наличие других заболеваний и прием дополнительных лекарственных препаратов пациентка отрицала.

Соматический статус

При осмотре выявлено тяжелое общее состояние пациентки. Сознание ясное, 15 баллов по шкале Глазго, качественные нарушения — вялость, адинамичность. Зрачки D = S, фотореакция живая. Кожные покровы физиологической окраски. Отеки, стрии, гирсутизм отсутствуют. Избыточная масса тела (индекс массы тела равен 28 кг/м²), подкожно-жировая клетчатка распределена по гиноидному типу. Запах ацетона в выдыхаемом воздухе отсутствует. Температура тела 37,4 °С, артериальное давление — 80/50 мм рт. ст., частота сердечных сокращений — 90 в минуту, ритм синусовый. Дыхание спонтанное, проводится во все отделы, хрипов нет. Частота дыхательных движений — 22 в минуту, насыщение крови кислородом — 99 %. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Мочеотделение по уретральному катетеру, темп диуреза снижен.

Пациентке срочно выполнены анализы крови и мочи, электрокардиография, ультразвуковое исследование брюшной полости и почек, рентгенография легких, мазок из зева и носоглотки для определения наличия новой коронавирусной инфекции методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), назначены консультации уролога, эндокринолога, кардиолога, септолога, клинического фармаколога. Результаты анализов пациентки на момент поступления представлены в табл. 1, 2.

Результат ПЦР-теста на наличие новой коронавирусной инфекции отрицательный. По данным ультразвукового исследования брюшной полости и забрюшинного пространства, диагностированы признаки хронического панкреатита, хронического пиелонефрита, жировая инфильтрация печени. По данным рентгенограммы органов грудной клетки, видимые отделы легких без очаговых и инфильтративных изменений. По данным электрокардиограммы, выявлена синусовая тахикардия 105 сердечных сокращений в минуту, полная блокада правой ножки пучка Гиса, гипертрофия левого желудочка, фиброзные изменения миокарда нижней стенки левого желудочка.

Заключения специалистов

Осмотр уролога: хронический пиелонефрит, восходящая уроинфекция, острое повреждение почек.

Осмотр септолога: на момент осмотра убедительных данных за наличие тяжелого сепсиса. Тяжесть состояния

Таблица 1. Результат анализа крови пациентки на момент поступления в стационар**Table 1.** Blood test result at the time of the patient's admission to the hospital

Показатель	Результат	Норма
Кислотность (pH) (артерия)	6,819	7,35–7,45
BE ect (артерия), ммоль/л	–32,4	
BE b (артерия), ммоль/л	–30,8	
Гематокрит (артерия), %	36,7	35–50
Лактат, ммоль/л	22,43	0,5–2,2
pO ₂ (артерия), мм рт. ст.	132,2	85–105
Na ⁺ (артерия), ммоль/л	130,6	135–148
K ⁺ (артерия), ммоль/л	5,98	3–4
pCO ₂ (артерия), мм рт. ст.	11,1	36–45
HCO ₃ ⁻ (артерия), ммоль/л	1,8	22–26
Cl ⁻ (артерия), ммоль/л	90,5	98–107
Анионный интервал, мэкв/л	38,3	<16
Осмолярность крови, мОсмоль/л	261	285–295
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	32	2–15
Гемоглобин, г/л	117	120–140
Эритроциты, ×10 ¹² /л	3,9	3,9–4,7
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	389	180–320
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	18,87	4–9
Незрелые гранулоциты, %	5,6	<0,3
Незрелые гранулоциты, ×10 ⁹ /л	1,05	<0,03
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л	13,25	1,88–6,48
Базофилы, %	0,3	<1
Лимфоциты, %	24	19–37
Моноциты, %	9	3–1
Нейтрофилы, %	70,2	47–72
Сегментоядерные, %	60	47–72
Эозинофилы, %	0,5	0,5–5
Палочкоядерные, %	7	1–6
Мочевина, ммоль/л	26,9	<8,3
Креатинин, мкмоль/л	880	60–120
Глюкоза, ммоль/л	7,41	3,05–6,38
Общий билирубин, мкмоль/л	5,8	<21
Общий белок, г/л	54,1	64–83
Гликозилированный гемоглобин, %	5,9	4,8–5,99

Таблица 2. Результат общего анализа мочи пациентки на момент поступления в стационар**Table 2.** The result of the clinical urinalysis at the time of the patient's admission to the hospital

Показатель	Результат	Норма
Относительная плотность, г/л	1013	1008–1025
Прозрачность	мутная	
Цвет	оранжевый	
Билирубин, мкмоль/л	отрицательный	<20
Глюкоза, ммоль/л	в норме	<1,7
Кетоновые тела, моль/л	отрицательный	<5
Кислотность (pH)	6	4,8–7,4
Уробилиноген, мкмоль/л	в норме	<70
Белок, г/л	5	<0,1
Лейкоциты, ×10 ² /мкл	5	<0,25
Эритроциты, ×10 ² /мкл	2,5	<0,1

обусловлена уроинфекцией на фоне острой задержки мочи, уреимией, гиповолемией, водно-электролитными нарушениями.

Осмотр эфферентолога: дегидратационный синдром с развернутой клинико-лабораторной картиной, азотемия и сниженный темп диуреза как проявление основного синдрома. Дополнение терапии диализно-фильтрационными методами целесообразно при условии сохранения и нарастания азотемии и электролитных нарушений при отсутствии дефицита жидкости и стабилизации гемодинамики.

Осмотр кардиолога: убедительных данных за наличие острой очаговой патологии не выявлено.

Осмотр эндокринолога: сахарный диабет 2-го типа (целевой гликозилированный гемоглобин менее 7,5%), лактацидоз на фоне острого повреждения почек и приема метформина. Необходимо дополнительное обследование на предмет осложнений сахарного диабета. Состояние после левосторонней гемитиреоидэктомии по поводу фолликулярной аденомы, послеоперационный гипотиреоз на заместительной гормональной терапии левотироксином.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

У пациентки 62 лет при наличии в анамнезе сахарного диабета 2-го типа, анемии легкой степени, хронического пиелонефрита на терапии метформином в средних дозах и установленного уретрального катетера развились слабость, миалгии в области межреберных мышц при дыхании, уменьшение объема диуреза, тошнота, одышка, гипотония, субфебрильная температура тела. В результате обследования выявлено выраженное нарушение кислотно-основного состояния в сторону метаболического ацидоза со значительной гиперлактатемией (22,43 ммоль/л) и увеличением анионного интервала до 38,3 мэкв/л, что подтверждает наличие лактацидоза. Отсутствие запаха ацетона изо рта и гипокетонурии исключают диабетический кетоацидоз. По причине развития почечной недостаточности и, как следствие, нарушения способности почечных канальцев к реабсорбции в анализах крови отмечены гипохлоремия и гипонатриемия. Гиповолемическая гипонатриемия способствует снижению не только объема крови, но и осмоляльности сыворотки, как показывают анализы пациентки при поступлении. Из-за острого повреждения почек в общем анализе мочи видна массивная протеинурия, которая отражена гипопроteinемией. Развивающаяся при гиперлактемии блокада адренергических рецепторов сердечно-сосудистой системы и угнетение хронотропного и констриктивного действий катехоламинов способствуют дальнейшему развитию шока.

При поступлении в отделение реанимации пациентке незамедлительно оказали следующую помощь:

- установили центральный венозный катетер;
- начали инфузионную терапию инсулином короткого действия в малых дозах в сочетании с введением глюкозы под ежечасным контролем гликемии;

- с учетом значительного снижения кислотности крови до 6,819 ввели 4 %-й раствор бикарбоната натрия в дозе 100 мл однократно внутривенно капельно медленно;
- откорректировали водно-электролитный баланс;
- выполнили антибактериальную терапию по согласованию с клиническим фармакологом (ципрофлоксацином по 800 мг/сут и доксициклином по 200 мг/сут);
- провели гастропротекцию, тромбопрофилактику пневмокомпрессией и антикоагулянтной терапией (клексаном), мочегоную (лазиксом) и нейрометаболическую (цитофлафином) терапии, заместительную гормональную терапию послеоперационного гипотиреоза (левотироксином натрия по 50 мкг/сут);
- выполнили мероприятия по уходу, динамическое наблюдение специалистов, контроль лабораторных исследований.

Терапия способствовала постепенному увеличению, а затем нормализации объема диуреза в соответствии с водной нагрузкой. На фоне лечения исчезли миалгии, нормализовались уровни креатинина, мочевины, лактата, кислотно-основного состояния крови и показатели мочи. В отсутствие развития азотемии и электролитных нарушений при восполнении дефицита жидкости и стабилизации гемодинамики, дополнение терапии диализно-фильтрационными методами не проводилось. Уровень суточной гликемии на момент нахождения в реанимации составил 5,7–12,2 ммоль/л, в отделении соматического профиля при соблюдении диеты № 9 без сахароснижающей терапии — 4,7–6,2 ммоль/л. Общая продолжительность госпитализации пациентки составила 15 сут, нахождение в отделении реанимации — 10 сут.

На момент выписки состояние пациентки удовлетворительное. Сознание ясное, контактна. Запах ацетона в выдыхаемом воздухе отсутствует. Зрачки D = S, средней величины, фотореакция сохранена. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Пульс — 88 в минуту, симметричный, ритмичный. Артериальное давление — 120/88 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, чистые. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы легких, частота дыхательных движений 18 в минуту, хрипов нет. Живот мягкий, без вздутия, безболезненный при пальпации. Печень не выступает из-под края реберной дуги по среднечлочичной линии справа. Диурез не нарушен. В анализах крови: лейкоциты — $4,75 \cdot 10^9$ /л, креатинин — 103 мкмоль/л, мочевина — 5,2 ммоль/л, калий — 3,83 ммоль/л, натрий — 145 ммоль/л, лактат — 2,0 ммоль/л, тиреотропный гормон — 1,29 мкМЕ/мл. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдением нефролога, эндокринолога и кардиолога и получила необходимые рекомендации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинический случай подтверждает, что развитие лактацидоза у пациента с сахарным диабетом может иметь смешанную этиологию и связано не только с приемом

метформина, но и наличием тканевой гипоксии, воздействием инфекционного процесса, нарушением функции почек. При этом назначение даже терапевтических доз метформина может усилить метаболические нарушения и ускорить развитие лактацидоза. Таким образом, при таких симптомах, как миалгия, гипотония, олигурия, особенно на фоне приема метформина, необходимо определить уровень лактата в крови.

Лечение лактацидоза как жизнеугрожающего состояния проводят строго в отделении реанимации. Оно направлено на выведение из организма лактата и метформина, а также борьбу с ацидозом, гипоксией и электролитными нарушениями. Абсолютными показаниями для гемодиализа с использованием безлактатного буфера являются уровень кислотности ниже 7,0 и уровень лактата выше 90 ммоль/л.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альфонсова Е.В. Изменение некоторых показателей системы гемостаза при лактат-ацидозе // *Фундаментальные исследования*. 2013. № 5–2. С. 240–244.
2. Альфонсова Е.В., Забродина Л.А. Роль ацидоза в механизмах формирования полиорганной недостаточности // *Ученые записки Забайкальского государственного университета*. 2014. № 1(54). С. 82–88.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахар-

По данным литературы, такая терапия позволяет сохранить жизнь примерно 60 % пациентов с лактацидозом. В целях профилактики развития лактацидоза необходимо своевременно отменять прием метформина у пациентов при наличии указанных выше провоцирующих факторов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Исследование не имело финансового обеспечения или спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

REFERENCES

1. Alfonsova EV. Variation of the some parameters of hemostatic system at the lactat acidosis. *Fundamental research*. 2013;(5–2):240–244. (In Russ.)
2. Alfonsova EV, Zabrodina LA. Role of acidosis in the mechanisms of formation of multiple organ failure (MOF). *Scholarly Notes of Transbaikal State University*. 2014;(1(54)):82–88. (In Russ.)
3. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov Yu, et al. Standards of specialized diabetes care. 9th ed. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(S1):1–144. DOI: 10.14341/DM221S1

ОБ АВТОРАХ

* **Ольга Викторовна Алексеенко**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3;
eLibrary SPIN: 7653-9207; e-mail: noch13@mail.ru

Евгений Юрьевич Ковальчук, канд. мед. наук;
eLibrary SPIN: 8439-8688; e-mail: kovalchuk-card@yandex.ru

Александр Васильевич Рысев, канд. мед. наук;
eLibrary SPIN: 7715-0455; e-mail: 79213221618@yandex.ru

Анастасия Михайловна Сергеева;
eLibrary SPIN: 6593-9128; e-mail: spb_as@bk.ru

Алексей Викторович Лапичкий, канд. мед. наук;
eLibrary SPIN: 7814-3276; e-mail: alexlap777@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

4. Жукова Л.А., Сумин С.А., Лебедев Т.Ю. и др. Неотложная эндокринология: учебное пособие. М., 2006. С. 35–38.
5. Потемкин В.В. Эндокринология: руководство для врачей. М.: МИА, 2013.
6. Скворцов В.В., Скворцова Е.М., Бангаров Р.Ю. Лактат-ацидоз в практике врача — анестезиолога-реаниматолога // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. Том 17, № 3. С. 95–100. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-95-100

4. Zhukova LA, Sumin SA, Lebedev TYu, et al. Neotlozhnaya endokrinologiya: uchebnoye posobie. Moscow; 2006. P. 35–38. (In Russ.)
5. Potemkin VV. Endokrinologiya. Rukovodstvo dlya vrachey. Moscow: MIA; 2013. (In Russ.)
6. Skvortsov VV, Skvortsova EM, Bangarov RYu. Lactic acidosis in the practice of a resuscitator. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2020;17(3):95–100. (In Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-95-100

AUTHORS INFO

* **Olga V. Alekseenko**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 3 Budapeshtskaya St., Saint Petersburg, 192242, Russia;
eLibrary SPIN: 7653-9207; e-mail: noch13@mail.ru

Evgeniy Yu. Kovalchuk, MD, Cand. Sci. (Med.);
eLibrary SPIN: 8439-8688; e-mail: kovalchuk-card@yandex.ru

Alexandr V. Risev, MD, Cand. Sci. (Med.);
eLibrary SPIN: 7715-0455; e-mail: 79213221618@yandex.ru

Anastasiya M. Sergeeva, MD;
eLibrary SPIN: 6593-9128; e-mail: spb_as@bk.ru

Alexey V. Lapickiy, MD, Cand. Sci. (Med.);
eLibrary SPIN: 7814-3276; e-mail: alexlap777@yandex.ru