

Клинический случай молочнокислой комы с летальным исходом у пациентки с сахарным диабетом 2-го типа

О.Ю. Ибрагимова^{1,2}, Д.Ш. Авзалетдинова¹, Т.В. Моругова¹, Е.Р. Власова², Н.Г. Харина², З.Г. Гирфанова²

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

² ГБУЗ РБ Городская Клиническая Больница №21 г. Уфа

hypocrat@mail.ru

Аннотация

На данный момент гиперлактацидемическая кома у пациентов с сахарным диабетом считается редким и крайне неотложным состоянием с высокой летальностью, возникающим у больных с сопутствующими заболеваниями, а также при приеме наиболее широко применяемого сахароснижающего препарата – метформина. В данной статье описан случай молочнокислой комы с летальным исходом, возникшей на фоне приема метформина и злоупотребления алкоголем, у пациентки в возрасте 48 лет с сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, молочнокислая кома, метформин, алкоголь.

Для цитирования: Ибрагимова О.Ю., Авзалетдинова Д.Ш., Моругова Т.В. и др. Клинический случай молочнокислой комы с летальным исходом у пациентки с сахарным диабетом 2-го типа. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 7: 35–39. DOI: 10.47407/kr2021.2.7.00086

The Clinical Case of Lactate-acidosis with Fatal Outcome in a Patient with 2 Type Diabetes

Olga Yu. Ibragimova^{1,2}, Diana Sh. Avzaletdinova¹, Tatiana V. Morugova¹, Elena R. Vlasova², Nataliya G. Kharina², Zukhra G. Girfanova²

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

² City Clinical Hospital №21, Ufa, Russia

hypocrat@mail.ru

Abstract

At the moment, lactate-acidosis coma in patients with diabetes mellitus is considered a rare and extremely urgent condition that occurs in patients with concomitant diseases as well as when taking the most widely used sugar reducing drug – metformin. This article describes a case of lactate-acidosis coma with a fatal outcome, which occurred against the background of taking metformin and alcohol abuse, in a woman with type 2 diabetes mellitus aged 48 years.

Key words: type 2 diabetes, lactate-acidosis, metformin, alcohol.

For citation: Ibragimova O.Y., Avzaletdinova D.S., Morugova T. V. et al. The Clinical Case of Lactate-acidosis with Fatal Outcome in a Patient with 2 Type Diabetes. Clinical review for general practice. 2021; 7: 35–39. DOI: 10.47407/kr2021.2.7.00086

Молочнокислая (гиперлактацидемическая) кома – довольно редкое осложнение сахарного диабета (СД), часто остается не диагностированным, поэтому точных данных о частоте ее возникновения нет.

Лактатацидоз развивается при тяжелой декомпенсации СД, сочетается приблизительно в 10% случаях с диабетическим кетоацидозом и в 30% случаях с гиперосмолярным гипергликемическим состоянием. Патогенез молочнокислой комы обусловлен избыточным образованием или замедленным выведением лактата из организма при состояниях, связанных с гипоксией тканей, чему способствуют хронические заболевания (такие как анемия, патология почек, печени и другие), отравления и интоксикации, прием алкоголя и его суррогатов, а также некоторых лекарственных средств.

Обычное соотношение концентрации лактата и пирувата в сыворотке крови 10:1 сдвигается в сторону лактата. Критический дефицит бикарбонатных буферов приводит к развитию брадикардии и снижению минутного объема сердечного выброса. Также при лактацидемии развивается блокада адренергических рецепторов сердечно-сосудистой системы, угнетается хронотропное и констриктивное действие катехоламинов, что может способствовать развитию шока [1].

В результате действия механизма активного переноса, избыточный лактат проникает через гематоэнцефалический барьер, что приводит к превышению его уровня в головном мозге в 3–4 раза по сравнению с нормальным уровнем лактата в крови и вызывает нейротоксический эффект.

Ранее главной причиной молочнокислого ацидоза у пациентов с СД было употребление препаратов бигуанидов, активизирующих процесс анаэробного гликолиза в тонком отделе кишечника и мышечной системе, тем самым увеличивая синтез лактата и уменьшая процесс глюконеогенеза в печени. Считается, что в наше время бигуаниды не приводят к значительному накоплению лактата [2].

Метформин (1,1-диметилбигуанид) – на сегодняшний день единственный представитель класса бигуанидов, представляет собой наиболее широко назначаемый препарат для контроля гликемии у лиц с СД 2-го типа и рекомендуется, наряду с модификацией образа жизни (т.е. диетой, контролем массы тела и физической активностью), как препарат 1-й линии для инициации терапии СД 2-го типа во всем мире [3]. Эта рекомендация была основана на данных многоцентрового рандомизированного исследования различных методов терапии СД 2-го типа – UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study).

В настоящее время количество регистрируемых случаев лактатацидоза при терапии метформином в разных странах колеблется от 0,027 до 0,053 случая на 1 тыс. пациентов в год, а смертность от данной патологии составляет 50–90% [4, 5]. По данным других авторов, частота метформинассоциированного лактатацидоза колеблется от 3 до 10 на 100 тыс. человек в год [6].

При лечении метформином гиперлактатемия выражена слабо (менее 1%) и провоцируется дополнительными факторами, являющимися противопоказаниями к назначению бигуанидов, к которым относятся и употребление алкоголя. Диагностическим критерием молочнокислой комы является повышение уровня лактата в крови выше 4,0 ммоль/л, наличие метаболического ацидоза, отсутствие ацетонурии. Клиническая картина неспецифична, может напоминать диабетический кетоацидоз, характерно быстрое развитие комы, которой предшествуют мышечные боли, резкая слабость, жажда, возбуждение и бред. У пациентов в короткие сроки развиваются острая сердечная недостаточность, тяжелые аритмии, периферическая вазодилатация, что ведет к гипотонии и коллапсу. В плане дифференциальной диагностики необходимо исключить уремический ацидоз.

Лечение лактатацидоза направлено на улучшение тканевой перфузии, борьбу с шоком, анемией, гипоксией: оксигенотерапия, восстановление объема внутрисосудистой жидкости с помощью растворов электролитов, коллоидных растворов, плазмы или цельной крови и ее компонентов, введение вазодилататоров, терапия заболеваний и состояний, послуживших причиной лактатацидоза.

Для снижения синтеза лактата и усиления образования гликогена необходимо повышение активности ферментов пируватдегидрогеназы и гликогенсинтазы, для чего используют малые дозы инсулина короткого действия в сочетании с введением глюкозы.

Наиболее эффективным методом терапии лактатаци-

доза, позволяющим сохранить жизнь примерно 60% пациентов, является гемодиализ с использованием безлактатного буфера. Абсолютными показаниями для этого являются $pH < 7,0$ и уровень лактата > 90 ммоль/л [1].

Летальность при лактатацидозе очень высока и составляет 80–90%. Именно поэтому своевременная диагностика, лечение, а также профилактика развития молочнокислой комы является важной и актуальной задачей [2, 7].

Целью статьи является анализ причин развития молочнокислого ацидоза при приеме метформина, приведшего к летальному исходу, для определения возможных мер профилактики развития лактатацидоза на примере клинического случая.

Описание случая

Пациентка С., 48 лет, доставлена в Городскую клиническую больницу №21 г. Уфы в экстренном порядке в коматозном состоянии машиной скорой медицинской помощи в сопровождении дочери из дома. По тяжести состояния госпитализирована в отделение реанимации, где находилась около 12 ч. Продуктивному контакту была не доступна. Из анамнеза (со слов дочери) известно, что ухудшение наступило на фоне злоупотребления алкоголем: нарастала слабость, помутнение сознания, гипотония. Дочь также сообщила, что пациентка состоит на учете у нарколога по поводу хронического алкоголизма. Около 6 мес назад был выявлен СД 2-го типа, и наркологом назначен прием метформина по 850 мг 2 раза в день. Пациентка принимала метформин нерегулярно, без учета дозировки и времени приема. К эндокринологу не обращалась. Указаний о наличии иных хронических заболеваний в анамнезе нет.

Объективные данные

При поступлении состояние тяжелое. Сознание отсутствует.

Рост 165 см. Масса тела 70 кг. Индекс массы тела 24 кг/м². Удовлетворительного питания. Кожа сухая, акроцианоз. Над легкими дыхание жесткое, рассеянные сухие хрипы по всем легочным полям. Дыхание по типу Куссмауля, с частотой 26–28 в 1 минуту. Тоны сердца ритмичные, приглушены, учащены. Частота сердечных сокращений и пульс – 120 уд/мин. Артериальное давление – 80/40 мм рт. ст. Язык сухой, чистый. Живот мягкий, на пальпацию не реагирует. Печень у реберного края. Мочеиспускание с момента поступления отсутствует.

Данные лабораторно-инструментальных методов исследования

Общий анализ крови: эритроциты – $4,1 \times 10^{12}$ /л (референсные значения $3,8–5,2 \times 10^{12}$ /л), цветной показатель – 0,9, гемоглобин – 99 г/л (референсные значения 120–126 г/л), лейкоциты – $12,8 \times 10^9$ /л (референсные значения $4,0–9,0 \times 10^9$ /л), палочко-ядерные нейтрофилы – 2%, сегментоядерные нейтрофилы – 81%, лимфоциты – 15% (референсные значения 19–45%), моноциты – 2% (референсные значения 4–11%), скорость оседания

эритроцитов – 10 мм/ч (референсные значения 2–15 мм/ч).

Таким образом, имел место нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоформулы влево.

Биохимический анализ крови: общий белок – 83 г/л (референсные значения 65–85 г/л), креатинин – 520 мкмоль/л (референсные значения 71–115 мкмоль/л), мочевины – 39,60 ммоль/л (референсные значения 2,50–8,32 ммоль/л), холестерин – 5,97 ммоль/л (референсные значения до 5,20 ммоль/л), билирубин общий – 12,2 мкмоль/л (референсные значения до 20,5 мкмоль/л), калий – 6,2 ммоль/л (референсные значения 3,5–5,2 ммоль/л), натрий – 125 ммоль/л (референсные значения 135–150 ммоль/л), аланинаминотрансфераза – 52 Ед/л (референсные значения до 40 Ед/л), аспартатаминотрансфераза – 47 Ед/л (референсные значения до 38 Ед/л), амилаза – 158 ед/л (референсные значения 25–125 Ед/л), протромбиновый индекс – 71% (референсные значения 77–120%).

Вышеуказанные данные свидетельствовали о почечной недостаточности (повышенные уровни креатинина и мочевины, гиперкалиемия), расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД–ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) составила 8,1 мл/мин/1,732 [8].

Суточные колебания гликемии капиллярной крови (12,8 – 13,9 – 6,6 – 8,2 – 7,7 ммоль/л) свидетельствовали о декомпенсации углеводного обмена.

Гликированный гемоглобин: 5,4% (референсные значения 4,27–6,07%). Показатель гликированного гемоглобина находился в целевом диапазоне для данной пациентки (менее 6,5%), вместе с тем нельзя исключить, что это было результатом либо частых гипогликемий на фоне приема алкоголя, либо выраженной передозировки метформина.

Кислотно-щелочное состояние крови: рН 6,48 (референсные значения 7,32–7,42), гидрокарбонат крови – 5,7 ммоль/л (референсные значения 19–25 ммоль/л), молочная кислота – 10,4 ммоль/л (референсные значения 0,5–1,6 ммоль/л), пировиноградная кислота – 155 мкмоль/л (референсные значения 30–100 мкмоль/л). Данные указывают на наличие лактатацидоза.

Содержание этилового спирта в крови в количестве 0,15‰ подтверждало факт употребления алкоголя.

Общий анализ мочи: цвет – светло-желтый, кислая, белок – 1,2 г/л, сахар 2+, ацетона нет, лейкоциты – 1–2 в поле зрения; эпителий плоский – 1–2 в поле зрения.

Электрокардиограмма: синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений – 132 в минуту. Распространенные нарушения процессов реполяризации. Электролитные нарушения.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: признаки увеличения печени, хронического панкреатита и пиелонефрита.

Рентгенография органов грудной клетки: без патологии.

Консультирована хирургом, гинекологом, неврологом – данных за острую патологию не выявлено. Осмотрена токсикологом – алкогольная интоксикация

легкой степени (согласно содержанию этилового спирта в крови).

С учетом анамнестических и объективных данных, а также результатов дополнительных методов обследования, был выставлен диагноз: СД 2-го типа, декомпенсация. Осложнения: молочнокислая кома, полиорганная недостаточность, отек головного мозга. Сопутствующие заболевания: хронический алкоголизм, соматогенная фаза.

Проводилось лечение: инсулин короткого действия подкожно по 4 Ед каждые 4 ч под контролем гликемии, инфузионная терапия – 2,5% раствор бикарбоната натрия 200 мл, 5% раствор глюкозы 500 мл, преднизолон 120 мг, реополиглюкин 400 мл, физиологический раствор 0,9% до 2,0 л с витаминами группы В за время нахождения в отделении реанимации, препараты для коррекции сердечной недостаточности, антибактериальная терапия и оксигенотерапия.

Состояние оставалось тяжелым, без положительной динамики, нарастал неврологический дефицит, явления сердечной недостаточности. Переведена на искусственную вентиляцию легких. Больная находилась в стационаре менее суток (12 ч). Смерть наступила от остановки сердечной деятельности.

Патолого-анатомическое исследование

При внутреннем и гистологическом исследовании данные неспецифичны, мало выражены. Имеется отечность мягких мозговых оболочек, наличие жидкости в полости плевры, полнокровие сосудов. В поджелудочной железе – перидуктальный и стромальный склероз. Преобладающие изменения обнаружены в головном мозге. Макроскопически определяется набухание вещества головного мозга, участки размягчения, мелкие кровоизлияния в коре. Микроскопически: нарушение в микроциркуляторном русле, расширение капилляров со стазом крови, периваскулярный отек, плазматическое пропитывание сосудистых стенок. В нейронах – дистрофические изменения, цитолиз, глыбчатый кальциноз, вакуолизация протоплазмы. По совокупности клинических и морфологических данных имеет место совпадение клинического и патологоанатомического диагнозов.

Обсуждение

Разбор данного клинического случая выявил ряд причин, приведших к трагическому исходу.

1. Несмотря на то что сахароснижающий препарат метформин является препаратом стартовой терапии при впервые выявленном СД, его назначение должен проводить специалист врач-эндокринолог с учетом противопоказаний. В приведенном клиническом случае метформин был назначен врачом-наркологом.

2. У данной пациентки имелось несколько противопоказаний к назначению метформина. Это хроническая анемия, патология почек (учитывая высокий уровень креатинина при поступлении в стационар, можно предположить с высокой долей вероятности, что хроническая почечная недостаточность имела уже раннее), злоупотребление алкоголем.

3. В данном случае прием метформина был бесконтрольным, поскольку пациентка не обращалась к эндокринологу. Не исключается передозировка метформина.

4. Единственно эффективное мероприятие при лечении молочнокислого ацидоза – это гемодиализ с применением безлактатного буфера для выведения избытка лактата [9]. В вышеописанной клинической ситуации данный метод терапии не применялся из-за отсутствия такового в стационаре и кратковременности пребывания пациентки (доставлена в 23 ч вечера, и смерть наступила в 11 ч утра).

Заключение

Представленный клинический случай смерти пациентки 48 лет от молочнокислой комы демонстрирует сложность диагностики и лечения данной патологии, которая заключается не столько в постановке диагноза и лечении, сколько в предупреждении его развития с момента назначения сахароснижающей терапии.

Трудности выявления молочнокислого ацидоза связаны с тем, что есть только один специфический признак, который наталкивает на мысль о развитии данной патологии, и он не всегда остается замеченным.

Это боль в мышцах, связанная с избыточным накоплением лактата, похожая на миалгию после интенсивной физической тренировки, не купирующаяся анальгетиками.

По нашему мнению, при назначении метформина необходимо информировать пациента о возможности развития такого осложнения, как лактатацидоз, и научить распознавать признаки его возникновения.

К сожалению, при установленном диагнозе прогноз при развившемся лактатацидозе – неблагоприятный. Этот факт подтверждает важность междисциплинарного подхода в назначении лечения пациентам с СД и сопутствующей патологией, в данном случае с хроническим алкоголизмом, что в настоящее время представляется чрезвычайно актуальным.

Участие авторов

Концепция и дизайн статьи – О.Ю. Ибрагимова.

Сбор и обработка материала – Е.Р. Власова, Н.Г. Харина, З.Г. Гирфанова.

Написание текста – Д.Ш. Авзалетдинова.

Редактирование – Т.В. Моругова.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Скворцов В.В., Скворцова Е.М., Бангаров Р.Ю. Лактат-ацидоз в практике врача – анестезиолога-реаниматолога. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020; 17 (3): 95–100. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-95-100
- Альфонсова Е.В., Забродина Л.А. Роль ацидоза в механизмах формирования полиорганной недостаточности. *Ученые записки Забайкальского государственного университета (Биологические науки)*. 2014; 1 (54).
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. М., 2021. DOI: 10.14341/DM12802 [Standards of specialized diabetes care. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 10th Edition. Moscow, 2021. DOI: 10.14341/DM12802 (in Russian).]
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: Национальное руководство. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2013. [Dedov I.I., Melnichenko G.A. Endocrinologiya. Natsionalnoye rukovodstvo. [Endocrinology. National Guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2013 (in Russian).]
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. [Dedov I.I., Shestakova M.V. Sakharny diabet: ostrye i khronicheskoe oslozhneniya. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoye Agentstvo, 2011 (in Russian).]
- Renda F, Mura P, Finco G et al. Metformin-associated lactic acidosis requiring hospitalization. A national 10 year survey and a systematic literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17 (Suppl. 1): 45–9.
- Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Бабенко А.Ю. Эндокринология: учебник для вузов. СПб.: СпецЛит, 2012. С. 325–26. [Blagosklonnaia Ya.V., Shliakhto E.V., Babenko A.Yu. Endocrinologiya: uchebnik dlia vuzov. Saint Petersburg: SpetsLit, 2012. P. 325–26 (in Russian).]
- Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М.: МИА, 2009. С. 263–95. [Shestakova M.V., Dedov I.I. Sakharnyi diabet i khronicheskaya bolezni' pochek. Moscow: MIA, 2009. P. 263–95 (in Russian).]
- Мкртумян А.М., Нелаева А.А. Неотложная эндокринология: учебное пособие. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008. С. 98–107. [Mkrumyan A.M., Nelaeva A.A. Neotlozhnaya endokrinologiya: uchebnoe posobie. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. P. 98–107 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Ибрагимова Ольга Юрьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии, ФГБОУ ВО БГМУ; зав. отделением эндокринологии, ГКБ № 21. E-mail: vra4iou@mail.ru

Olga Yu. Ibragimova – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University; City Clinical Hospital №21, Ufa. E-mail: vra4iou@mail.ru

Авзалетдинова Диана Шамилевна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии, БГМУ. E-mail: hypocrat@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1590-6433; Scopus ID: 8317662600. E-mail: hypocrat@mail.ru

Diana Sh. Avzaletdinova – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. E-mail: hypocrat@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1590-6433; Scopus ID: 8317662600

Моругова Татьяна Вячеславовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии, БГМУ. E-mail tmorugova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7405-486X; Scopus ID: 6602710024

Tatiana V. Morugova – D. Sci. (Med.), Full Prof., Bashkir State Medical University. E-mail tmorugova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7405-486X; Scopus ID: 6602710024

Власова Елена Радиковна – врач-эндокринолог, ГКБ № 21. E-mail: meama16@icloud.com

Elena R. Vlasova – Endocrinologist, City Clinical Hospital №21, Ufa. E-mail: meama16@icloud.com

Харина Наталья Григорьевна – врач-патологоанатом, ГКБ № 21. E-mail: geleznaledi@rambler.ru

Nataliya G. Kharina – Pathologist, City Clinical Hospital №21, Ufa. E-mail: geleznaledi@rambler.ru

Гирфанова Зухра Гиндуловна – зав. отделением реанимации, ГКБ № 21. E-mail: ufa.gkb21@doctorrb.ru

Zukhra G. Girfanova – Head of the Intensive care unit, City Clinical Hospital №21, Ufa. E-mail: ufa.gkb21@doctorrb.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.10.2021