

Острая почечная недостаточность и гипогликемия

В.А.Королев, М.А.Глотов, О.И.Стеблей, Л.В.Прохасько

Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского (ректор — профессор А.А.Бабанин), Министерство здравоохранения АР Крым (министр — С.Г.Донич), Крымское республиканское учреждение «Территориальный центр экстренной медицинской помощи службы медицины катастроф» (директор — А.И.Кирсанов) Симферополь, Украина

Проанализировано состояние проблемы диагностики, лечения и эпидемиологии острой почечной недостаточности и гипогликемии при критических состояниях. Показано, что данные состояния часто встречаются как в явной, так и скрытой форме.

Ключевые слова: гипогликемия, острая почечная недостаточность, эпидемиология.

Острая почечная недостаточность

Острая почечная недостаточность (ОПН) является древнейшим синдромом. Греческие и византийские писатели указали на находку, датированную X веком до н.э. Была обнаружена гигантская бронзовая почка при работе экскаватора на строительстве храма недалеко от Китиона. Модель напоминает подобные поиски из Месопотамии, и предполагается, что является макетом больного, имеющего проблемы с почкой. Следующее крупное наблюдение относительно болезней почек и почечной недостаточности связано с именем Ричарда Брайта, описавшего развитие почечных болезней у аборигенов в разных частях мира, употреблявших в еду околопочечный жир своих жертв для получения их силы. Аристотель (IV в. до н.э.) предположил, что моча скапливается в пузыре. Гален из Пергамоса (II в. до н.э.), наблюдательный анатом ренальной системы, безошибочно предположил, что кровь очищается в почках. Гиппократ основал фундамент клинической нефрологии. Известно его выражение: «Пузыри, появляющиеся на поверхности мочи, идентифицируют заболевание почек и длительную болезнь» [36].

ОПН — это синдром острого нарушения почечных функций, выражающегося гидремией, гипергидратацией, дисэлектролитемией, азотемией, нарушением кислотно-щелочного равновесия. Олигоанурическая ОПН встречается в 25% случаев, неолигоанурическая — в 75%. Первый признак ОПН — повышение концентрации азотистых компонентов крови. Олигурия наблюдается в 50-70% случаев ОПН. На-

иболее частой причиной ОПН является острый канальцевый некроз (ОКН), встречающийся примерно в 44% случаев, наиболее частый вариант ОПН во всех возрастных группах. Наиболее частой комбинацией, приводящей к развитию ОПН, является сочетание лекарственных препаратов и сепсиса (25% случаев), лекарственных препаратов и гипонепропатий (25%), лекарственных препаратов и хирургических вмешательств (20%). Летальность при ОПН в целом составляет около 50%, летальность при ятрогенной ОПН доходит до 70%.

Развитие ОПН при критических состояниях

Весьма существенным патологическим состоянием, приводящим к развитию ОПН, является сепсис. Случаи ОПН при сепсисе: умеренный сепсис — 19%, тяжелый сепсис — 23%, септический шок — 51%. В то же время 48% ОПН не имеет отношения к сепсису. При этом смертность септических пациентов с ОПН составляет 73%, тогда как у несептических пациентов — 45% [39].

Следующей проблемой является ОПН в кардиохирургии. Установлено, что от 5% до 30% кардиохирургических операций осложняются ОПН, особенно в обходной кардиохирургии. Главными предикторами ОПН у таких больных являются клиренс креатинина <40 мл/мин. и артериальная гипертензия. При этом главными состояниями, прогнозирующими развитие постоперационной ОПН в кардиохирургии, являются сахарный диабет, почечная недостаточность, выявленная перед операци-

ей, сердечная недостаточность, использование во время операции внутриаортального баллонного насоса [41].

Немаловажной проблемой является развитие ОПН при панкреатитах (табл. 1). По данным различных авторов, развитие ОПН при панкреатитах находится в пределах от 4,4% до 16%, а летальность составляет от 74% до 81%. У больных с острым панкреатитом ОПН играет роль в появлении так называемого компьютерного томографического угрожающего индекса (КТУИ).

Следующей проблемой является ОПН и использование рентгеноконтрастных препаратов. Установлено, что ОПН, вызываемая рентгеноконтрастными препаратами, возникает в 2-6% в общей популяции [12] и 9,5-50% при наличии факторов риска [10, 37]. Факторами риска нефропатии, вызываемой рентгеноконтрастными препаратами, чаще всего являются почечная недостаточность, миеломная болезнь, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, дегидратация, диуретики, пожилой возраст, доза рентгеноконтрастного препарата. Профилактика нефропатии, вызванная рентгеноконтрастными препаратами: кальциевые антагонисты, теofilлин, антагонисты рецепторов эндотелина, предсердный натрийуретический фактор, положительный водный баланс, простагландин E₁ (апростадил).

Приведем пример протокола профилактики рентгеноконтрастной нефропатии [22]: гидратация — введение внутривенно 2000 мл за 24 ч до исследования и после процедуры (1000 мл хлорида натрия и 1000 мл 5% глюкозы), априостадил (простагландин E₁) внутривенно 20 нг/кг/мин., инфузия начинается за 1 ч до исследования, общая длительность введения — 6 ч.

Следующей проблемой является ОПН и рабдомиолиз [25]. Рабдомиолиз — синдром, при котором повреждение скелетных мышц сопровождается поступлением компонентов миоцитов (в т.ч. миоглобина) в плазму крови. Причины рабдомиолиза: травматическое повреждение, длительные судороги, ишемия, системные болезни иммунного генеза, злокачественная гипертермия, алкогольная интоксикация, передозировка наркотиков, метаболические расстройства (гипокалиемия, гипофосфатемия, диабетический кетоацидоз), генетические расстройства (дефицит фосфофруктозокиназы), вирусные и бактериальные инфекции, генетические расстройства (дефицит фосфофруктозокиназы). Миоглобин является ведущим эндонефротоксином. При этом

классификация миоглобинурии по причинам его развития выглядит следующим образом:

1. Травматическая: синдром длительного сдавления (краш-синдром), синдром кратковременного сдавления, ишемия мышц, судороги, экстремальные физические нагрузки, ожоги, гипертермия, переохлаждение.

2. Нетравматическая: синдром позиционно-го сдавления, длительные комы: алкоголь, наркотика, седативные средства, гиперосмолярная кома, отравление окисью углерода, длительное нахождение в фиксированном или вынужденном положении, выраженная гипокалиемия и гипофосфатемия, грипп, миопатии (дефицит фосфолипазы (синдром McArdle), дефицит фосфофруктокиназы (синдром Taruis).

3. Токсическая: диуретики, салицилаты, амфетамины, теofilлин.

Следующая проблема — это ОПН и лекарственная нефротоксичность. Классическая комбинация факторов риска ОПН: хроническая болезнь почек (пожилой возраст, сахарный диабет) + контрастные препараты, атеросклероз, сердечно-сосудистая недостаточность, хирургические вмешательства; ингибиторы АПФ + диуретики, сосудистые заболевания; нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) + хроническая сердечная недостаточность, гипертензия; гиповолемия + аминокликозиды, контрастные препараты.

Потенциально тубулонефротоксические лекарственные препараты: антимикробные препараты (аминогликозиды, ванкомицин, цефалоспорины), противоопухолевые химиопрепараты, рентгеноконтрастные вещества, литий, парацетамол.

Особенности нефротоксичности некоторых лекарственных препаратов

Аминогликозиды: острый канальцевый некроз, в большинстве случаев продолжительность менее недели и не требует диализа.

Нестероидные противовоспалительные препараты: поражения по типу острого интерстициального нефрита сопровождаются выраженной протеинурией, приводят к ОПН с высоким риском, часто в сочетании с диуретиками, наиболее часто ибупрофен.

Ингибиторы АПФ: поражение связано с гемодинамическими изменениями в почках (стеноз почечных артерий), допустимое повышение уровня креатинина при начале лечения и АПФ не более чем на 30% от исходного уровня.

Потенциально вазонефротоксические лекарственные препараты: нестероидные проти-

вовоспалительные препараты, иммуносупрессивные препараты, ингибиторы ангиотензин-превращающих ферментов, рентгеноконтрастные препараты.

Потенциально нефротоксические лекарственные препараты, которые могут привести к острому интерстициальному нефриту: нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики (пенициллины, сульфаниламиды, цефалоспорины, ванкомицин, триметоприн, рифампицин, этамбутол, миноциклин), антиподагрические препараты (аллопуринол, сульфипиразон), противосудорожные препараты (фенитоин), противоязвенные препараты (циметидин, ранитидин, омепразол).

Медикаменты, которые способны вызвать ОПН:

1. НПВП — ибупрофен, напроксен, индометацин, меклофенемат, аспирин, пироксикам.

2. иАПФ — каптоприл, эналаприл, лизиноприл; антагонисты ангиотензивных рецепторов — лозаратан.

3. Антибиотики — аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин, амикацин, нетилмицин), амфотерицин, цефалоспорины, ципрофлоксацин, демеклоциклин, пенициллины, пентамидин, полимиксины, рифампицин, сульфаниламиды, тетрациклин, ванкомицин.

4. Иммуносупрессанты — циклоспорин атакролимус (FK506).

5. Химиотерапевтические вещества — адриамицин, цисплатина, метотрексат, митомицин.

6. Нитроокислоты.

7. Рентгеноконтрастные препараты — ионные, неионные (метризамид).

8. Антивирусные препараты — ацикловир, цидавир, фоскарнет, валацикловир.

Другие лекарственные препараты — ацетаминофен, галотан, метоксифлюран, циметидин, гидралазин, литий, ловастатин, маннитол, пенилламин, прокаинамид, тиазиды, линдан.

Немаловажной проблемой является развитие ОПН при васкулитах, подробно систематизированных в 1994 г. [27].

Следующей важной проблемой является развитие ОПН при остром постстрептококковом гломерулонефрите, особенно начинающимся с острого нефритического синдрома [8]. Имеются и другие причины ОПН, касающиеся отравления грибами, употребления фитопродуктов, укусов животных.

Диагностика ОПН [3] включает системные клинические проявления, к которым относят дыхательные нарушения (гипервентиляция), сердечно-сосудистые проявления (аортальная гипертензия, сердечная недостаточность,

перикардит, тампонада сердца), анемию, желудочно-кишечные нарушения (анорексия, тошнота, рвота, диарея, эрозивный гастрит), прогрессирование энцефалопатии (судороги, уремическая кома).

Основные лабораторные критерии ОПН: азотемия, нарушение кислотно-основного состояния, анемия, дисэлектролитемия — повышение уровня калия, фосфора, магния, снижение уровня натрия, кальция и хлора.

У всех больных, имеющих факторы риска развития ОПН, должны проводиться тщательная ежедневная оценка водного баланса, ежедневное взвешивание, минимум двукратное измерение АД в день, еженедельное или через день измерение концентрации мочевины, креатинина, электролитов.

Дифференциальный диагноз между ОПН и ХПН включает анамнез, отсутствие явной причины (характерен для ХПН). Размеры почек при ОПН увеличиваются, при ХПН — уменьшаются (за исключением поликистоза). Азотемия при ОПН быстро нарастает, при ХПН длительное время остается на одном уровне или очень медленно увеличивается.

Классификация вариантов ОПН

В 2004 г. The Acute Dialysis Quality Initiative workgroup (Острая диализная квалификационная инициативная рабочая группа) предложила многоуровневую классификацию острого поражения почек, названную RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function and End-stage kidney disease) [38].

1. Риск (R) — увеличение уровня креатинина в 1,5 раза или снижение СКФ на 25%, или снижение диуреза на 0,5 мл/кг/ч при 6-часовом измерении.

2. Повреждение (I) — увеличение уровня креатинина сыворотки в 2 раза или снижение СКФ на 50%, или уменьшение диуреза на 0,5 мл/кг/ч при 12-часовом измерении.

3. Несоответствие (F) — увеличение уровня креатинина сыворотки крови в 3 раза или снижение СКФ на 75%, или увеличение уровня креатинина сыворотки более чем 4 мкмоль/л/день, снижение диуреза менее 0,3 мл/ч при 2-часовом измерении или анурии в течение 12 ч.

4. Потеря функции (L) — персистирование или выпадение функции в течение более 4 недель.

5. Терминальная стадия (E) — потеря почечной функции на срок более 3 месяцев.

Гипогликемия

В 1970-х гг. диагноз гипогликемии был чрезвычайно распространен при многих симптомах.

В широких кругах читателей получили распространение книги о гипогликемии «Сахарный блюз» Уильяма Дафти, «Надежда при гипогликемии» Брода Барнеса, «Сладкая смерть» Джона Юдкина — эти книги были среди самых популярных. Однако среди медиков их встретили с большой долей скептицизма. Редакции JAMA и *New England Journal of Medicine* не поддержали общественный интерес к данным изданиям и попытались сгладить интерес к проблеме гипогликемии. Однако в 1990-х гг. вновь был возрожден интерес к этому синдрому [7].

Под наблюдением находились 442 больных с сахарным диабетом (СД) (228 больных с инсулинзависимым СД (ИЗСД) и 214 больных с инсулиннезависимым СД (ИНСД)). Для нормализации обмена веществ обследованные больные получали диетотерапию, таблетированные гипогликемизирующие средства в виде стандартного манинила-5 и/или традиционную инсулинотерапию. Цель лечения больных была определена согласно контрольным параметрам СД, предложенным *European Diabetes Policy Group* в 1998-1999 гг. Кроме этого обследованы 272 больных с отсутствием явного СД и 17 человек со станции переливания крови (СПК). Для определения уровня HbA_{1c} использовали следующие методы: хроматографические, электрофоретические и фотоколориметрические. Кроме этого определяли уровни глюкозы крови по цветной реакции с ортотолуидиновым реактивом и глюкозооксидазным методом [4].

Использовали клиническую классификацию гипогликемий (Р.Е.Сруер, 1992, с изменениями И.И.Дедова и соавт., 2000) [4]. Показано, что удельный вес мочи менее 1018 имел место у 12,13% обследованных, а уровень креатинина крови более 0,088 ммоль/л — у 62,68% [7].

Нами обнаружено, что из 442 обследованных больных с СД у 9 больных обнаружено снижение уровня гликозилированного гемоглобина ниже 4,1% (при норме 4,0-5,9%), у больных с ИЗСД — у 7 обследованных, при ИНСД — у 2 больных. В то же время 27,5% обследованных больных с СД, которые лечились в стационаре, имели уровень ГГ, соответствующий нормальному.

Из 9 больных, находящихся в критических состояниях в отделении реанимации и интенсивной терапии, у 2 пациентов уровень HbA_{1c} был ниже общепринятых норм. Практически у всех больных с хроническими гломерулярными болезнями уровень HbA_{1c} был ниже 4,0%, тогда как содержание случайно определенной глюкозы натощак было в пределах нормы. У больных с болезнями печени из 8 обследованных у 2 пациентов уровень HbA_{1c} был ниже 4%.

На курорте мы провели тестирование среди отдыхающих клинического санатория «Мисхор» (Ялта). Нами обнаружено, что у большинства обследованных пациентов был предположительно поставлен диагноз гипогликемии (согласно анкетированию). Такое диагностическое суждение было присуще больше всего мужчинам и детям. В то же время явная гипогликемия наблюдалась, в основном, у женщин, а также немного у детей и в единичных случаях у мужчин. Из 114 больных, обследованных в санатории, у 23 (20,2%) обследуемых уровень HbA_{1c} был ниже 4%. У детей в возрасте 9-12 лет среднее содержание HbA_{1c} было ниже, чем у взрослых (табл. 1).

Учитывая, что показателями первостепенной важности в отображении функции почек являются удельный вес и уровень креатинина крови, нами обнаружено, что у части больных были начальные изменения функции почек.

Гипогликемия — состояние, характеризующееся низким уровнем сахара в крови. Гипогликемия обычно ассоциируется с диабетом. Однако широко разнообразие состояний, которые являются причиной снижения сахара крови у людей с отсутствием СД [21]. Ятрогенная гипогликемия является причиной рецидива психической заболеваемости, обострения или персистенции психосоциальной заболеваемости, оба иногда являются причиной смерти [17]. Эпизоды гипогликемии нарушают водительскую производительность и приводят к автомобильным авариям [14]. Гипогликемия может быть как с явными симптомами, так и с отсутствием симптомов (так называемая «скрытая гипогликемия»). Оба вида гипогликемии являются причинами развития автономной недостаточности у больных, в первую очередь, с СД [15]. В то же время причинами тяжелой гипогликемии является, прежде всего, интенсивная инсулинотерапия у больных с ИЗСД [20]. В развитии индивидуального риска гипогликемии важную роль играют гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), средний уровень глюкозы крови и колебания уровня гликемии [33]. Это же подтверждают и данные исследований других исследовательских групп [13]. На сегодняшний день доказаны три основных причины развития гипогликемии у больных с отсутствием явного СД: высокая интенсивность мышечных сокращений, увеличение окисления ацетил КоА, образованного из окисления глюкозы и жирных кислот, инактивация процессов глюконеогенеза [11].

Следует различать лабораторную, клиническую и ложную гипогликемию. Истинную лабораторную гипогликемию констатируют при

Таблиця 1

Результаты тестирования отдыхающих курорта

	Мужчины	Женщины	Дети
Нет гипогликемии	3	2	1
Можно предположить наличие гипогликемии	7	4	7
Гипогликемия есть	1	3	2

уровне глюкозы в плазме крови ниже 2,5 ммоль/л (в цельной крови ниже 2,2 ммоль/л). Гипогликемия как клинический синдром (клиническая гипогликемия), проявляющийся активацией симпатической нервной системы в сочетании с нарушениями в центральной нервной системе (ЦНС), не идентична лабораторной гипогликемии. Это подтверждается тем, что клинические симптомы могут возникать как при более низких уровнях глюкозы в крови — 1,1-1,7 ммоль/л у новорожденных, так и при уровне гликемии 5-7 ммоль/л у больных с длительно текущим декомпенсированным СД. При этом создание экспериментальной гипогликемии у крыс не ассоциировалось с изменением глюкозы крови [26]. Для диагностики клинической гипогликемии исторически применяется триада Уиппла (Whipple), включающая:

1) симптомы, характерные для гипогликемии, — нейрогликопенические проявления являются следствием дефицита глюкозы в ЦНС и включают в себя изменение поведения, усталость, нарушение зрения, головокружение, потерю сознания и при отсутствии лечения смерть в результате длительной гипогликемии; автономные проявления, включающие сердцебиение, тремор, возбуждение, тревожность, которые возникают при стимуляции адренергической системы, потливость, чувство голода, парестезии как результат холинергической стимуляции;

2) низкую концентрацию глюкозы в плазме;

3) исчезновение симптомов при коррекции уровня глюкозы после ее введения пациенту [1, 16].

В ряде случаев при проведении биохимического анализа цельной крови обнаруживается гипогликемия, причем клиническая симптоматика отсутствует. Это возможно при так называемой ложной гипогликемии — состоянии, при котором из-за лейкоцитоза и эритроцитоза обнаруживается снижение уровня глюкозы в цельной крови при ее нормальном содержании в плазме. В то же время снижение концентрации глюкозы в крови ниже 3,8 ммоль/л сопровождается повышением секреции контринсулярных гормонов и вызывает «рикошетную» гипергликемию. Это в полной мере относится к

недиагностируемой ночной гипогликемии, когда в ответ на снижение уровня глюкозы в крови в 2-3 часа ночи происходит повышение гликемии, показатели которой могут достигать значительных цифр утром до приема пищи. В связи с этим особый интерес может представить определение HbA_{1c} при гипогликемиях. Учитывая эти данные, изначально DCCT, а затем и ряд авторов показали повышение риска гипогликемии, когда уровень HbA_{1c} снижается [32].

Проблема гипогликемии, в первую очередь, касается ИЗСД, при котором она является ведущим ограничительным фактором в управлении лечением больных с ИЗСД, и ИНСД [40]. Тяжелая гипогликемия встречается в 29,2% случаев у больных с ИЗСД [35]. При этом смертность, инфаркт миокарда и инсульт являются неотъемлемыми атрибутами гипогликемии [18]. Результаты наших исследований подтвердили эти данные. Нами обнаружен схожий процент низкого уровня HbA_{1c} у больных с СД. В то же время у больных с ИНСД и метаболическим синдромом проблему составляет скрытая гипогликемия. У пожилых пациентов она является причиной развития деменции, а также гипертензии, транзиторной церебральной ишемии, кардиоваскулярных заболеваний, развития почечной недостаточности [44].

Каков нормальный уровень HbA_{1c} ? Материалы Википедии показывают, что нормальный уровень HbA_{1c} составляет 4,0-5,9% [2]. В то же время эталонными считают уровень HbA_{1c} , полученный методом газожидкостной хроматографии на большой колонке еще в 1971 г. и составляющий $6,5 \pm 1,5\%$ [43]. Данные других исследователей подтверждают это. Так, например, доказано, что снижение уровня HbA_{1c} ниже 6,5% ассоциируется с достоверным увеличением риска гипогликемии и прибавкой веса больных [24].

Особое место занимает детская гипогликемия, эпизоды которой встречаются в 38% случаев [28]. Это обусловлено тем, что до 42% детей и подростков с лабильным и/или плохо компенсированным ИЗСД могут находиться в состоянии хронической передозировки инсулина, однако при обычном определении глюкозы крови до 8 раз в сутки нередко не выявляются субклинические (скрытые) гипогликемические состояния, что приводит к нежелательным последствиям и более быстрому развитию осложнений [6]. Кроме этого установлено, что у детей и подростков как больных с СД, так и с отсутствием СД, имеет место инсулининдуцированная ночная гипогликемия, которая часто обусловлена нарушением сна [29].

Гипогликемия у больных с почечной недостаточностью наблюдается издавна. Установлено, что гипогликемия у больных с ХПН встречается в 3,6% случаев и обусловлена, в первую очередь, сепсисом и нарушением питания [23], а непосредственной причиной ее, по-видимому, является снижение активности ферментов, разрушающих инсулин. Гипогликемия, которая наблюдается у больных с тяжелой органной недостаточностью (хроническая недостаточность сердца, почек, печени), при злокачественных опухолях и подтвержденная в наших экспериментах, развивается вследствие нарушения процессов глюконеогенеза и недостатка субстрата для нее [4].

Кроме этого гипогликемия является существенным предиктором смертности у пожилых пациентов. Наиболее частыми причинами развития

гипогликемии являются женский пол, сепсис, онкопроцесс, почечная недостаточность, уровень альбумина в сыворотке, уровень щелочной фосфатазы, лечение секреторами инсулина и инсулином [30]. В то же время гипогликемия является одной из основных причин развития рабдомиолиза, особенно у пожилых пациентов [19].

Вывод

Таким образом, на основании проведенного анализа литературных данных с использованием результатов собственных исследований можно сделать заключение, что острая почечная недостаточность (особенно неолгоанурическая) и гипогликемия (особенно скрытая) занимают существенное место в практике врачей разных специальностей, требующих тщательного скрининга и профилактики.

Литература

Список литературы (44 источника) находится в редакции.

В.О.Корольов, М.А.Глотов, О.І.Стеблій, Л.В.Прохасько. Гостра ниркова недостатність та гіпоглікемія. Сімферополь, Україна.

Ключові слова: гіпоглікемія, гостра ниркова недостатність, епідеміологія.

Проаналізовано стан проблеми діагностики, лікування та епідеміології гострої ниркової недостатності та гіпоглікемії при критичних станах. Показано, що зазначені стани часто зустрічаються як в явній, та і схованій формі.

V.A.Korolyov, M.A.Glotov, O.I.Stebliy, L.V.Prokhasko. Acute renal failure and hypoglycemia. Simferopol, Ukraine.

Key words: hypoglycemia, acute renal failure, epidemiology.

Diagnostic, treatment and epidemiology of acute renal failure and hypoglycemia in critical states were analyzed. It was shown that the incidence of these situations is high in clinical and hidden forms.

Надійшла до редакції 13.06.2009 р.