



Соловьева И.В.

**ЛАКТАТ В ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ
КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ**

Лактат в оценке тяжести критических состояний

канд. биол. наук Соловьева И.В.
зам. директора по науке АО «ДИАКОН»,
доцент кафедры КЛД МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
г. Пущино, Московская область, 2018 г.

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|----|
| Актуальность исследования уровня лактата..... | 4 |
| Образование, метаболизм и роль лактата в организме | 6 |
| Диагностическое и прогностическое значение лактата | 9 |
| Лактат при сепсисе | 13 |
| Лактат при травмах..... | 15 |
| Лактат как маркер гипоксии мозга | 18 |
| Сочетанное измерение глюкозы и лактата в диагностике дисфункции почек и печени | 19 |
| Лактат при острой дыхательной недостаточности | 21 |
| Лактат при острой сердечной недостаточности | 22 |
| Определение лактата у новорожденных | 22 |
| Заключение | 25 |
| Методы определения лактата | 26 |
| Литература | 31 |

Критические (неотложные) состояния – условный термин, объединяющий различные острые заболевания, которые угрожают жизни больного и требуют экстренных лечебных мероприятий. Они встречаются при различных заболеваниях внутренних органов, хирургии, инфекциях, акушерско-гинекологических патологиях, поражениях ионизирующим излучением, отравляющими веществами, пищевых отравлениях, аллергии, анафилактическом шоке и др. [1]. Выделяют три основных взаимосвязанных механизма танатогенеза при критических состояниях: гипоксия, интоксикация и глобальный иммунный ответ. Основную роль в этой патологической триаде отводят гипоксии и интоксикации, которые тесно взаимосвязаны и являются основным объектом лечебных мероприятий. Главная задача медицины критических состояний — это разработка и последующее применение патофизиологически обоснованных методов интенсивной терапии [2]. Наиболее быстрым и клинически значимым диагностическим и прогностическим маркером гипоксии является **лактат**.

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ УРОВНЯ ЛАКТАТА

Лактат - это продукт клеточного метаболизма, соль молочной кислоты, образующаяся при замещении иона водорода молочной кислоты на Na^+ или K^+ . Измерение концентрации лактата является общепринятым тестом во всем мире. В первую очередь быстрый анализ лактата необходим в отделениях реанимации, скорой помощи, хирургии, травматологии, роддомах и перинатальных центрах, а так же в эндокринологических отделениях и спортивной медицине.

Доказана роль оценки уровня лактата крови у больных, находящихся в критическом состоянии, в качестве:

1. Показателя кислородной задолженности тканей;
2. Показателя эффективности проводимой терапии;
3. Прогностического признака неблагоприятного исхода [3].

Концентрация лактата - это показатель кислородной задолженности тканей при целом ряде состояний.

Выделяют следующие причины гиперлактемии:

1. Наиболее вероятные

Сепсис, Кардиогенный шок, Полиорганная недостаточность, Кислородное голодание.

2. Значимые

Большие судорожные припадки, Инфаркт кишечника, Введение адреналина или натрия нитропруссиды.

3. Требующие внимания

Дефицит витамина В1(тиамина), Алкалоз.

4. Маловероятные

Анемия, заболевания печени [3].

Измерение уровня лактата крови используется для оценки степени тяжести состояния больного. Уровень лактата крови является маркером метаболических нарушений в интенсивной терапии. Лактат является лучшим предиктором развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и полиорганной недостаточности (ПОН) у больных с политравмой по сравнению со шкалой APACHE. Повышение уровня лактата наблюдается при острой и хронической сердечной недостаточности, коррелируя со степенью ее тяжести, при остром септическом эндокардите, полиомиелите, воспалительных заболеваниях сосудов, синдроме гипервентиляции и т.п. Снижение концентрации лактата крови на фоне интенсивной терапии свидетельствует об адекватности проводимого лечения [4].

Кроме того, диагностически значимым является измерение лактата в спинно-мозговой жидкости (ликворе). Источником лактата в ликворе является мозговая ткань, лейкоциты и бактерии. В спинномозговой жидкости (СМЖ) лактат меняется параллельно изменениям в крови, однако при биохимических сдвигах в центральной нервной системе (ЦНС) эта связь нарушается, и лактат в ликворе меняется независимо. Повышение лактата в ликворе наблюдается при уменьшении притока крови к мозгу или снижении ее оксигенации, повышенном внутричерепном давлении, травмах, судорогах, внутричерепном кровоизлиянии, абсцессе мозга, рассеянном склерозе, первичном или метастатическом раке ЦНС, гипокапнии, бактериальном и туберкулезном менингите. Повышение концентрации лактата и увеличение показателя лактат/пируват используется для дифференциальной диагностики бактериальных менингитов от вирусных. Практически при всех бактериальных и грибковых менингитах значения лактата будут превышать 3,9 ммоль/л, тогда как при вирусном менингите концентрация его ниже 3,9 ммоль/л. Повышенные уровни лактата в СМЖ после травмы головы предполагают плохой прогноз [5].

В соответствии с принятыми в 2017 г. критериями качества специализированной медицинской помощи (Приказ МЗ № 203) лактат в СМЖ также рекомендуется измерять взрослым и детям при болезни Лайма и клещевом вирусном энцефалите [6].

Нормальные величины лактата

Капиллярная кровь:

Новорожденные – 0,27-2,2 ммоль/л.

Взрослые и дети:

Венозная цельная кровь или плазма: 0,5-2,2 ммоль/л.

Артериальная цельная кровь или плазма: <1,8 ммоль/л [7].

Ликвор:

Новорожденные – 1,1-6,7 ммоль/л.

3-10 дней – 1,1- 4,4 ммоль/л.

>10 дней – 1,1-2,8 ммоль/л.

Дети до 16 лет – 1,1-2,2 ммоль/л.

Взрослые – 1,1-2,4 ммоль/л [5].

ОБРАЗОВАНИЕ, МЕТАБОЛИЗМ И РОЛЬ ЛАКТАТА В ОРГАНИЗМЕ

Катаболизм глюкозы – основной поставщик энергии для процессов жизнедеятельности организма. В клетке он может проходить как в аэробных, так и в анаэробных условиях, его основная функция – это синтез АТФ. В аэробных условиях происходит полное окисление глюкозы до CO_2 и H_2O . Этот процесс включает несколько стадий:

- Аэробный гликолиз – процесс окисления глюкозы с образованием двух молекул пирувата, 2 молей АТФ и 2 молекул НАДН₂ (протекает в цитоплазме клеток);
- Окислительное декарбоксилирование пирувата в ацетил-КоА и его дальнейшее окисление в цикле Кребса с выделением 4 молекул CO_2 , образованием 2 молекул ГТФ (дают 2 АТФ), 6 молекул НАДН₂ и 2 молекул ФАДН₂; (протекает в матриксе митохондрий);
- Реакции окисления в цепи переноса электронов (ЦПЭ), сопряжённые с реакциями дегидрирования, происходящими в процессе распада глюкозы. ЦПЭ локализована на внутренней мембране митохондрий и представляет собой последовательность реакций, осуществляющих перенос протонов и электронов. В реакциях окислительного фосфорилирования образуется 34 моля АТФ;
- Всего в результате аэробного окисления 1 моля глюкозы образуется 38 молей АТФ.

Суммарное уравнение реакции окисления глюкозы выглядит так:



В анаэробных условиях основным механизмом катаболизма глюкозы является гликолиз. Анаэробный гликолиз включает те же реакции, что и аэробный гликолиз до стадии образования пирувата, но с последующим превращением пирувата в лактат. При этом из 1 моля глюкозы генерируется 2 моля АТФ. Таким образом, недостаток кислорода снижает производство АТФ (энергии) на 1 моль утилизируемой глюкозы и приводит к образованию лактата в качестве конечного продукта гликолиза. Процесс аэробного и анаэробного катаболизма глюкозы представлен на рис. 1.

Восстановление пирувата в лактат катализирует фермент лактатдегидрогеназа (ЛДГ) (рис. 2).

С помощью этой реакции обеспечивается регенерация НАД^+ из НАДН без участия митохондриальной дыхательной цепи в ситуациях, связанных с недостаточным снабжением клеток кислородом. Роль акцептора водорода от НАДН (подобно кислороду в дыхательной цепи) выполняет пируват. НАД^+ играет важную роль в окислительно-восстановительных реакциях, перенося электроны из одной реакции в другую.

Несмотря на более низкую энергетическую эффективность, анаэробный гликолиз играет важную роль, поскольку он является основным источником энергии для скелетных мышц в условиях ограниченного снаб-

жения кислородом. Это позволяет поддерживать интенсивную работу скелетных мышц при недостаточной эффективности аэробного окисления. Кроме того, зрелые эритроциты извлекают энергию за счет анаэробного окисления глюкозы, потому что не имеют митохондрий.

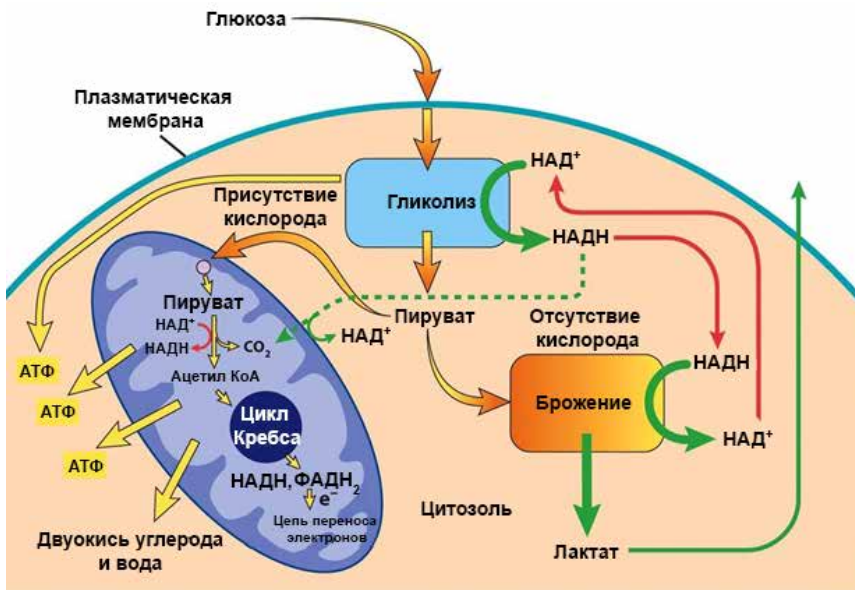


Рис. 1. Катаболизм глюкозы в аэробных и анаэробных условиях



Рис. 2. Восстановление пирувата в лактат

В организме человека, существующем в аэробных условиях, активация анаэробного окисления глюкозы и повышение уровня лактата может быть следствием ряда причин, как физиологических, так и патологических. Физиологические механизмы подключения анаэробного гликолиза в основном связаны с выполнением интенсивной физической нагрузки, когда аэробная производительность не способна обеспечить достаточное количество энергии за единицу времени. В норме ежедневно образуется примерно 1500 ммоль лактата. Основные источники лактата плазмы в покое: кожа – 25%; эритроциты – 20%; мозг – 20%; мышцы – 25%; кишечник – 10%. В критических состояниях отмечается повышение продукции

лактата вне этих тканей, а именно: в печени, селезенке, кишечнике, легких, лейкоцитах [8].

Продукция лактата возрастает при метаболических сигналах, не связанных с ишемией. Например, введение здоровому человеку с уровнем лактата 1,1 ммоль/л адреналина в дозе 0,1мкг/кг/мин приводит к повышению лактата до 1,8 ммоль/л. Даже хорошо оксигенируемые, но воспаленные легкие продуцируют лактат. Таким образом, некоторые авторы расценивают повышение лактата не как маркер гипоперфузии, а как показатель воспаления или метаболического стресса [9].

Соотношение лактат/пируват в норме составляет примерно 10:1, регулируется ЛДГ и характеризует соотношение гликолитического и окислительного превращений углеводов. Превращение пирувата в лактат сопровождается высвобождением НАД⁺, необходимого для осуществления гликолиза. Клиренс лактата (исчезновение его из крови) связан, главным образом, с метаболизмом его в печени и почках и составляет 800 – 1800 мл/мин, т.е. в час фильтруется от 60 до 120 ммоль лактата (концентрация 1 – 2 ммоль/л) [10].

Образовавшийся в анаэробном гликолизе лактат – это своеобразный «метаболический тупик», который в клетке может превратиться только в пируват. Кроме того, лактат может легко покинуть клетку и поступить в общий кровоток. Лактат метаболизируется преимущественно в печени (60%), почках (30%) и в меньшей степени в других органах (сердце и скелетных мышцах). Около половины образовавшегося лактата превращается в глюкозу (глюконеогенез), а половина окисляется до пирувата и далее идет по пути аэробного гликолиза. Обмен лактата и глюкозы между мышцами и печенью известен как цикл Кори или глюкозо-лактатный цикл (рис. 3).

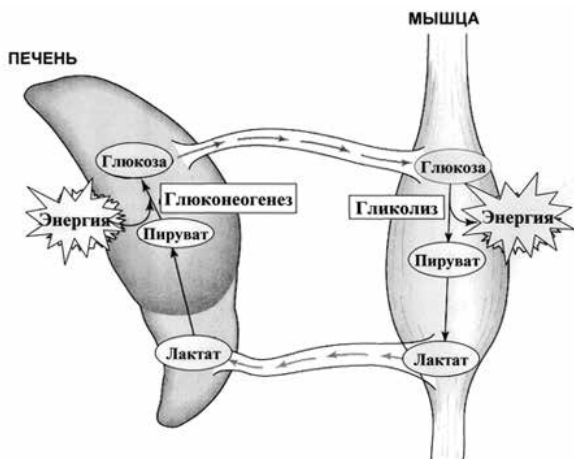


Рис. 3. Гликолиз в мышцах и глюконеогенез в печени (цикл Кори)

Следует иметь в виду, что глюконеогенез возможен только в печени и почках, имеющих соответствующие ферменты, все другие ткани могут использовать лактат как источник энергии при достаточном поступлении кислорода. Помимо механизма метаболического клиренса, лактат также может экскретироваться почками при преодолении так называемого почечного порога (приблизительно 5 ммоль/л). Поэтому любые нарушения функции печени и почек приводят к изменению клиренса лактата [11].

Физиологическая роль лактата в организме заключается в том, что во время любого стресса он является биоэнергетическим топливом и может участвовать как в синтезе, так и утилизации глюкозы. В покое лактат обеспечивает 7%, а во время физических нагрузок – 25% энергии. Лактат является основным субстратом для окисления в кардиомиоцитах, повышает сократимость миокарда и сердечный выброс при кардиогенном и септическом шоке. В экспериментах на животных удаление лактата из плазмы крови ведет к коллапсу сердечно-сосудистой системы и смерти. Утилизация лактата миокардом увеличивается: при физической нагрузке, при β -адренергической стимуляции, при ЭКС с высокой частотой, при шоке [10].

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛАКТАТА

Клиническая оценка критических пациентов осложняется тем, что установленные клинические признаки, связанные с широко распространенной тканевой гипоперфузией, могут быть не очевидными на ранних, обратимых стадиях шока. Уровни лактата могут повышаться у гемодинамически стабильных пациентов, что позволяет определить состояние "скрытого" шока, связанного с увеличением смертности. Повышенные уровни лактата могут служить в качестве инструмента для скрининга пациентов с тканевой гипоперфузией еще до развития клинических признаков. Кроме того, определение уровней лактата может быть использовано для оценки тяжести состояния пациентов и прогнозирования исходов [8]. Уровень лактата коррелирует с неблагоприятным прогнозом в периоперационном периоде, в палате интенсивной терапии и реанимации даже при нормальных жизненных показателях. При сниженном уровне лактата прогноз более благоприятный, чем при повышенном уровне [3].

Уровень лактата в крови – это результат соотношения его продукции и элиминации. Повышенный уровень лактата может быть результатом повышенной продукции, сниженной элиминации или того и другого одновременно (при дисфункции печени) [12].

Клинически значимые уровни лактата при критических состояниях:

- Умеренно увеличенный: 3,5 – 4,5 ммоль/л
- Значительно увеличенный > 4,5 ммоль/л
- При увеличении лактата > 8,0 ммоль/л летальность увеличивается до 90% !

В случаях повышения лактата до концентрации, превышающей 5,0 ммоль/л и снижении pH ниже 7,25 развивается лактатацидоз (лактоацидоз). Лактоацидоз – это острое осложнение, обусловленное резким увеличением содержания в крови лактата, которое может закончиться смертельным исходом, особенно при сочетании с гипотонией. Общепринятой в настоящее время является следующая классификация лактоацидоза [11]:

Тип А: наблюдается при гипоксии и гипоперфузии.

Тканевая гипоксия развивается при отравлении CO, тяжелой астме и тяжелой анемии, ЗЧН, отеке легких.

Гипоперфузия развивается в состоянии шока (кардиогенного, геморрагического, септического).

Тип В: не связан с гипоперфузией, является причиной повышенной потребности в кислороде из-за проблем обмена веществ.

Подразделяется на 3 подтипа:

V1 – ассоциирован с такими заболеваниями как диабет, болезни печени и почек, некоторые инфекции, неопластические процессы, судорожный синдром, травмы и др.

V2 – вызванный некоторыми препаратами или ядами (ацетаминофен, бигуаниды, кокаин, диэтиловый эфир, метанол, этанол, налидиксовая кислота, теофиллин и др.)

V3 – включает достаточно редкие врожденные аномалии, связанные с нарушением митохондриального окисления пирувата.

Лактоацидоз необходимо дифференцировать от кетоацидоза, почечного ацидоза, интоксикации салицилатами, отравления метанолом или этиленгликолем. Определение уровня кетоновых тел, креатинина, мочевины, фосфатов в крови помогает правильной диагностике кетоацидоза и ацидоза, вызванного недостаточностью почек. При интоксикации вначале может быть дыхательный алкалоз, затем развивается ацидоз с увеличением концентрации лактата, пирувата и ацетоуксусной кислоты. Определение концентрации салицилатов в крови помогает правильной диагностике [3].

К лабораторным критериям диагностики лактоацидоза относятся:

- увеличение содержания лактата в крови (более 5 ммоль/л);
- уменьшение бикарбонатов крови (ниже 22 ммоль/л);
- снижение резервной щелочности (ниже 50%);
- умеренная гипергликемия (12 – 14 – 16 ммоль/л) или нормогликемия;
- отсутствие ацетонурии;
- степень глюкозурии зависит от функционального состояния почек [3].

Выявление причины лактоацидоза и дифференциальная диагностика его типа является решающим фактором для выбора стратегии лечения. Лечение лактоацидоза типа А направлено на увеличение перфузии и приведение в соответствие потребления кислорода путем подачи жидкостей, эритроцитарной массы и вазопрессоров и/или инотропных агентов.

Лечение лактоацидоза типа В предполагает терапию лежащего в основе заболевания или более специфические подходы, такие как отмена препаратов, вызвавших лактоацидоз (метформин, бигуаниды, ацетаминофен и др.) [12].

Наличие гиперлактатемии является типичным для состояний шока, когда потребление кислорода становится критически зависимым от его доставки. В этом состоянии пируват, образовавшийся при анаэробном метаболизме, расходуется в основном на образование лактата что приводит к накоплению лактата в цитоплазме с последующей экскрецией его в циркуляцию по градиенту концентраций. При этом, повышенный уровень сывороточного лактата является отражением тканевой гипоксии [8].

Избыток продукции лактата может являться одной из наиболее вероятных причин гиперлактатемии у пациентов в критических состояниях. Клинически значимое повышенное образование лактата при гипоперфузии в наибольшей степени выявляется у пациентов с кардиогенным шоком, при этом рассчитанное соотношение лактат- пируват составляет 40:1 против 10:1 в контроле [11].

Многokrратно установлено, что чем выше уровень лактата и чем ниже скорость его нормализации (клиренс лактата), тем выше риск смерти [12]. Например, в исследовании Shapiro и соавторов было показано, что повышение концентрации лактата в крови ассоциировано с пропорциональным повышением уровня смертности [13]. Из 1,278 пациентов поступивших в ОНТ с подозрением на инфекцию 105 (8,2%) умерли во время госпитализации, у 55 (4,3%) из 1,278 смерть наступила в первые 3 дня. Стратификация пациентов проводилась в соответствии с уровнями лактата: низкий (< 2,5 ммоль/л), промежуточный (2,5 – 3,99 ммоль/л) и высокий (\geq 4,0 ммоль/л). Исследование показало повышение вероятности смерти по мере увеличения концентрации лактата (4%, 9%, и 28,4%, соответственно для каждой группы. Чувствительность и специфичность уровня лактата \geq 4,0 ммоль/л для прогнозирования смертности от всех причин составляли 36% (95% доверительный интервал [ДИ] – 27% – 45%) и 92% (95% ДИ 90% – 93%), тогда как для смертности в первые 3 дня – 55% (95% ДИ 41% – 68%) и 91% (95% ДИ 90% – 93%) соответственно.

В другом исследовании [8] оценивали исходный уровень лактата у 1100 пациентов, поступивших в ОРИТ и больницу общего профиля крупного учебного госпиталя. Уровни лактата были разделены на низкий (0–2 ммоль/л), промежуточный (2,1–3,9 ммоль/л) и высокий (\geq 4,0 ммоль/л). Было обнаружено, что уровень лактата \geq 4,0 ммоль/л имел высокую специфичность (89% – 99%) для прогнозирования внутригоспитальной и 3-дневной смертности. При этом уровень смертности линейно увеличивался с повышением концентрации лактата (рис. 4).

В систематическом обзоре [14], посвященном значению определения кинетики лактата в крови у критически больных пациентов, было проанализировано 96 исследований, опубликованных до конца февраля

2016 г, из них: 14 – пациенты в ОИТ, 5 – хирургические пациенты в ОИТ, 5 – пациенты после кардиохирургии, 14 – пациенты с травмами, 39 – пациенты с сепсисом, 4 – пациенты с кардиогенным шоком, 8 – пациенты после остановки сердца, 3 – пациенты с дыхательной недостаточностью, 4 – с другими условиями. В результате проведенного анализа было показано, что снижение уровней лактата с течением времени последовательно связано со снижением смертности во всех группах пациентов. Во всех исследованных группах изменения являются относительно медленными, поэтому измерения лактата каждые 1-2 часа достаточны в наиболее острых ситуациях. Измерение кинетики уровней лактата является важным независимо от их начального уровня.

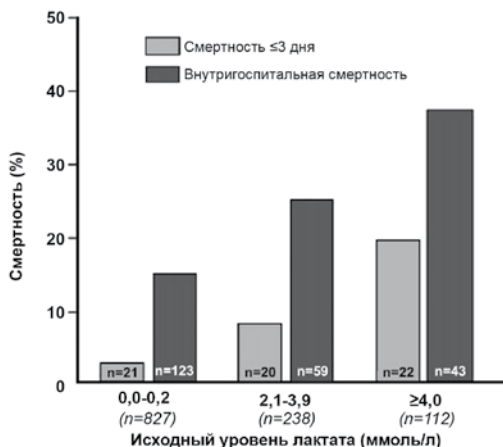


Рис. 4. Зависимость внутригоспитальной и 3-дневной смертности от исходного уровня лактата [8]

Во всех исследованных группах изменения являются относительно медленными, поэтому измерения лактата каждые 1-2 часа достаточны в наиболее острых ситуациях. Измерение кинетики уровней лактата является важным независимо от их начального уровня.

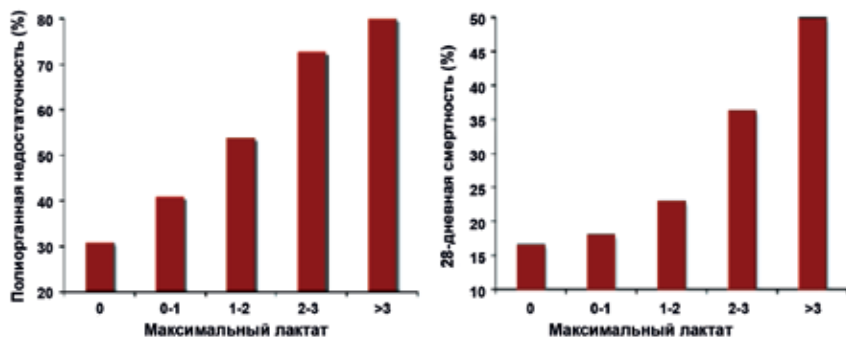


Рис. 5. Связь уровней лактата с ПОН и 28-дневной смертностью

Известно, что полиорганная недостаточность (ПОН) является ведущей причиной осложнений и смертности пациентов, поступивших в ОРИТ, ее распространенность составляет около 15% от общего числа всех поступлений. В проведенном исследовании [15] была установлена строгая прямая связь между уровнями лактата и шкалой SOFA, общепринятой для оценки полиорганной недостаточности, а также 28-дневной смертностью (рис. 5). Эти результаты подтвердили, что гиперлактатемия может рассматриваться как тревожный сигнал для развития ПОН.

ЛАКТАТ ПРИ СЕПСИСЕ

Многokратно доказано, что гиперлактатемия является общим признаком при сепсисе и септическом шоке (сепсис-ассоциированная гиперлактатемия, САГЛ). При этом уровни лактата у некоторых пациентов могут достигать 15,0 ммоль/л. В настоящее время диагностика САГЛ рекомендуется как метод выявления пациентов со «скрытым» шоком, которым необходима ранняя целенаправленная терапия. Кроме того, уровни лактата в плазме и их динамика с течением времени являются надежными маркерами тяжести заболевания и смертности [16]. Пациенты с уровнем лактата более 4,0 ммоль/л должны быть переведены в ОРИТ. Восстановление адекватной тканевой перфузии (сердечный индекс, доставка и потребление кислорода, уровень плазменного лактата) в первые сутки от начала лечения позволяет повысить выживаемость пациентов с сепсисом.

В 2016 г. были приняты новые критерии СЕПСИС-3, которые определяют сепсис как жизнеугрожающую органную дисфункцию, вызванную нарушением регуляции ответа организма на инфекцию [17]. В предыдущих критериях СЕПСИС-2 органная дисфункция являлась признаком тяжелого сепсиса. Таким образом, согласно новому определению критерий «тяжелый сепсис» является излишним, остаются только сепсис и септический шок. В соответствии с СЕПСИС-3 клиническими критериями септического шока являются:

- потребность в вазопрессорах для поддержки среднего артериального давления 65 мм Нг или выше;
- сывороточный лактат выше 2 ммоль/л (18 мг/дл) при отсутствии гиповолемии.

Таким образом, лактат, наряду с наличием рефрактерной гипотензии, является частью критериев септического шока. Наличие гипотензии, устойчивой к коррекции волевических нарушений и лактат > 2 ммоль/л являются лучшими предикторами летальных исходов, чем любой из этих маркеров по отдельности. Уровни лактата строго и положительно коррелируют с тяжестью сепсиса, его осложнениями и смертностью [17].

Вопрос об источниках образования лактата при сепсисе до настоящего времени остается до конца не выясненным. Традиционно САГЛ интерпретируется как показатель наличия «кислородной задолженности» или гипоперфузии в результате активации анаэробного гликолиза. Исходя из этого, для лечения САГЛ предлагается увеличение доставки кислорода. Однако, стало ясно, что механизм САГЛ является многофакторным и обусловлен не только гипоксическим повреждением тканей, но так же и другими причинами [18].

Усиление аэробного гликолиза, индуцированного воспалением, ассоциированным с сепсисом, в настоящее время рассматривается как наиболее вероятный механизм САГЛ. Эта теория подтверждается тем, что измененное метаболическое состояние наблюдается, когда скорость

углеводного метаболизма превышает окислительную способность митохондрий. Пируват образуется в результате повышенной скорости утилизации глюкозы быстрее, чем он может превращаться в ацетил-КоА под действием пируватдегидрогеназы (ПДГ). Это приводит к увеличению концентрации клеточного пирувата, и, следовательно, к повышению продукции лактата. Кроме того, уровни лактата при сепсисе могут увеличиваться вследствие адренергической стимуляции. Адреналин повышает образование цАМФ, что стимулирует глюконеогенез и гликолиз с сопутствующей продукцией АТФ и активацией Na^+/K^+ -АТФ-азного насоса. Эта активация приводит к потреблению АТФ и образованию АДФ, который посредством стимуляции фосфофруктокиназы реактивирует гликолиз, что приводит к образованию большого количества пирувата и, следовательно, большого количества лактата [16].

Постоянная гиперлактатемия при сепсисе в большей степени может быть следствием сниженного клиренса лактата, чем его повышенной продукции. Подтверждением этого могут служить данные о том, что септические пациенты с гиперлактатемией после 24-часовой реанимации имели сходную продукцию, но сниженный клиренс лактата по сравнению с септическими пациентами с нормальным уровнем лактата [18].

Установлено, что при сепсисе и септическом шоке, чем выше уровень лактата и чем медленнее скорость нормализации (клиренс лактата), тем выше риск смерти. В рандомизированном контролируемом исследовании показано, что пациенты с септическим шоком, поступившие в реанимационное отделение с гипотензией и уровнем лактата > 2 ммоль/л имели более высокую внутригоспитальную смертность по сравнению с пациентами, поступившими с гипотензией, но с уровнем лактата ≤ 2 ммоль/л (26% против 9%, $P < 0,0001$). Следовательно, повышенные уровни лактата являются важным прогностическим маркером независимо от артериального давления. Клиренс лактата по крайней мере на 10% в течение 6 часов после поступления был ассоциирован со снижением смертности у пациентов с сепсисом или септическим шоком по сравнению пациентами, у которых уровень лактата не снижался (19% против 60%). Нормализация уровня лактата до < 2 ммоль/л во время ранней реанимации септических пациентов является строгим предиктором выживаемости (ОР – 5,2), с последующим клиренсом лактата на 50% (ОР – 4,0) в первые 6 часов после поступления [12].

В исследовании 137 пациентов в хирургической реанимации было показано, что повышенные исходно и через 24 часа уровни лактата были строгими предикторами смертности. При этом риск смертности варьировал от 10 до 67 % в зависимости от того были или нет нормализованы уровни лактата в течение 24 часов соответственно [18].

Одним из распространенных осложнений сепсиса является острое повреждение почек (ОПП). Связь исходных уровней сывороточного лактата при поступлении с развитием ОПП была проанализирована в ретро-

спективном когортном исследовании 457 пациентов с сепсисом в ОИТ Центрального Госпиталя Лиссабона (Португалия) с 2008 по 2014 г. Диагностика и классификация ОПП проводилась в соответствии с критериями KDIGO (3 стадии). В результате ОПП было обнаружено у 399 (87,5%) пациентов (19,5 % – с 1 стадией, 22,6% со 2 стадией и 45,4% с 3 стадией). Уровень сывороточного лактата был выше у пациентов с ОПП, чем у пациентов без ОПП (ммоль/л: $3,28 \pm 2,82$ против $2,0 \pm 1,02$, ОР 1,03 (95% ДИ 1,01-1,06, $p=0,024$). Уровень лактата прогрессивно увеличивался в зависимости от стадии ОПП (ммоль/л: 1 стадия – $2,69 \pm 2,05$, 2 стадия $2,8 \pm 1,85$, $3,8 \pm 3,37$). Таким образом, сывороточный лактат при поступлении в ОРИТ был независимо связан с наличием ОПП у критически больных пациентов с сепсисом [19].

ЛАКТАТ ПРИ ТРАВМАХ

Травмы являются ведущей причиной смертности у людей моложе 40 лет во всем мире, насчитывая до 10 000 смертей ежедневно. По оценкам ВОЗ 5,8 млн. человек в мире ежегодно умирают в результате травм [20]. Согласно статистике в Великобритании ежегодно регистрируется 6 млн. обращений с травмами в отделения скорой помощи, 720,000 госпитализаций и 7,000 смертей [21]. В Российской Федерации при общей численности населения 145,6 млн человек всеми лечебно-профилактическими учреждениями ежегодно регистрируется до 12,5 млн. различных по характеру и локализации травм, а также 12,0 млн больных с заболеваниями костно-мышечной системы, 40 % из которых являются больными ортопедического профиля и характеризуются высокой степенью травмоопасного по состоянию своего здоровья поведения [22].

Пациенты с травмой имеют высокий риск развития ПОН с системной гипотензией и тяжестью повреждения, которые предсказывают неблагоприятный исход. Ранняя диагностика и устранение тканевой гипоперфузии являются ключевыми условиями для улучшения исхода. Многие травматические пациенты с критическим гиповолемическим шоком, являющимся следствием кровопотери, имеют нормальные физиологические показатели при измерении традиционных параметров, таких как систолическое артериальное давление (САД), частота сердечных сокращений (ЧСС) и выход мочи. Поэтому дополнительная оценка метаболических параметров может способствовать выявлению этой группы пациентов и выбору оптимальной стратегии реанимации. Наиболее широко используемым для этого метаболическим параметром является лактат [21].

Повышенный уровень лактата свидетельствует о неблагоприятном исходе, даже если клинических проявлений шока не наблюдается. У травматологических пациентов с почти нормальной ЧСС и САД, уровень лактата $2,5$ ммоль/л повышает риск заболеваемости и смертности. Прогноз ухудшается при длительном повышенном уровне лактата. Данная

ситуация, т.е. повышение уровня лактата без очевидных признаков шока, называется «скрытой гипоперфузией». Травматологические пациенты, которым предстоит бедренная фиксация на фоне скрытой гипоперфузии, входят в группу высокого риска по заболеваемости. А при наличии персистирующей гипоперфузии наблюдается большая частота инфекционных осложнений [9].

В проведенном систематическом обзоре показано, что сывороточный лактат ассоциирован с клиническими исходами при травмах. Было проанализировано 28 исследований, включающих 44,154 взрослых пациента в 8 странах с 1997 по 2016 г. В 21 исследовании обнаружена строгая связь между повышенным уровнем лактата и риском смерти в ОИТ. Три исследования посвящены изучению значения клиренса лактата, из них два показали, что низкий клиренс являлся дополнительным фактором смертности, в одном такой связи не было выявлено. В 10 исследованиях обнаружена связь между повышенным уровнем лактата и другими клиническими исходами: тяжестью повреждения, необходимостью направления в ОИТ, длительностью госпитализации, органной дисфункции, респираторных осложнений, потери крови, необходимости в срочной операции. Таким образом, измерение уровня лактата является полезным для прогнозирования исходов при травмах, а также оценки тяжести травмы [21].

Прогностическое значение исходного уровня лактата и клиренса лактата было исследовано у 586 пациентов с травмой [23]. Было показано, что определение клиренса лактата давало дополнительную предиктивную информацию к исходному уровню лактата и клиническим шкалам MGAP, RTS и TRISS для оценки тяжести состояния пациентов с травмой. По данным ROC-анализа предиктивные свойства исходного уровня лактата составили (0,8, 95% ДИ: 0,73–0,83, $P < 0,001$), тогда как для клиренса лактата (0,70, 95% ДИ: 0,66–0,74, $P < 0,001$). При этом наилучшими пограничными величинами были 4,7 ммоль/л (95%ДИ: 3,4–5,6 ммоль/л) для исходного уровня лактата и $-18\%/ч$ (95% ДИ: -28 to $-6\%/ч$) для клиренса лактата в первые 2 часа после поступления (рис. 6).

Кроме того, как показано в том же исследовании, исходный уровень лактата и клиренс лактата были сильными предикторами:

- Ранней смерти (в течение 48 ч) – AUC 0,84 и 0,75 соответственно.
- Тяжелых травматических повреждений (>15 по шкале ISS) – AUC 0,61 и 0,59 соответственно.
- Массивных кровоточений – AUC 0,86 и 0,69 соответственно.
- Необходимости экстренных процедур – AUC 0,65 и 0,64 соответственно.
- Необходимости пребывания в ОИТ более 2 дней или смерти – AUC 0,70 и AUC 0,63.

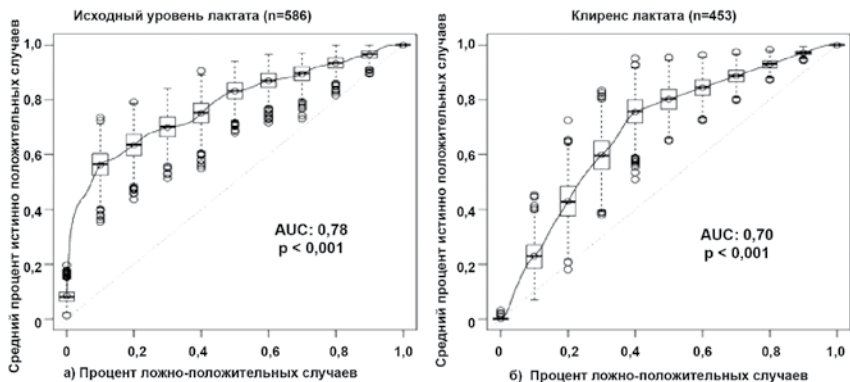


Рис. 6. Значения AUC ROC для исходного уровня лактата (а) и клиренса лактата (б) для прогнозирования смертности у пациентов с травмой [23]

В проведенном ретроспективном исследовании [24], включающем 85 пациентов с травмой, поступивших в травматологический центр и выживших в течение более 24 часов, с тяжестью травмы по шкале ISS (Injury Severity Score) более 20, измеряли лактат при поступлении и далее в динамике, а также клиренс лактата. Этим пациентам проводили интенсивную реанимацию для снижения лактата до концентрации ниже 2,5 ммоль/л и, тем самым, лечили «скрытую гипоперфузию». Все пациенты, которым скорректировали уровень сывороточного лактата и скрытую гипоперфузию в течение 24 часов, выжили. При этом, чем больше времени требовалось для нормализации лактата, тем выше был риск развития ПОН и смерти (рис. 7).

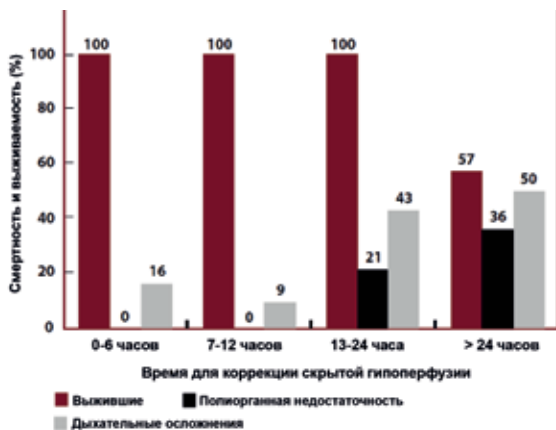


Рис. 7. Осложнения и выживаемость у пациентов с травмой в зависимости от времени коррекции скрытой гипоперфузии

Таким образом, раннее проведение терапии, назначенной на основании измерения уровней лактата, приводит к снижению смертности у критически больных пациентов. Лактат является хорошим прогностическим маркером "скрытой" гипоперфузии и предиктором исходов при оказании неотложной помощи пациентам с травмами. Особенно важным являются серийные измерения лактата во время лечения таких пациентов, поскольку определенное время полужизни лактата составляет 20 минут, то персистирующий лактоацидоз может свидетельствовать о состоянии устойчивой гипоксии. Серийные измерения уровня лактата могут быть полезными для прогнозирования развития сепсиса и смерти, а серийные измерения клиренса лактата могут быть информативными для оценки эффективности стратегии реанимации и прогноза у пациентов с травмой.

Клиренс лактата рассчитывается по формулам:

- 1) Клиренс лактата = $([\text{Лактат исходный} - \text{Лактат отсроченный}]/\text{Лактат исходный}) \times 100 \times \text{Задержка}^{-1}$ (выраженный в %/ч) [23].
- 2) Клиренс лактата = $\{(\text{Лактат исходный} - \text{Лактат текущий})/\text{Лактат исходный}\} \times 100$ (выраженный в %) [25].

ЛАКТАТ КАК МАРКЕР ГИПОКСИИ МОЗГА

Сосудистые заболевания головного мозга – одна из ведущих причин смертности и инвалидизации населения всего мира. Окклюзия сосудов, питающих головной мозг, является начальным звеном в цепочке неблагоприятных изменений, которые приводят к грубым нарушениям метаболизма нейронов, структурно-функциональным изменениям, нередко заканчивающимся гибелью нервных клеток. Острая или хроническая ишемия мозговой ткани обуславливает целый каскад патологических реакций, которые в конечном итоге приводят к развитию очагового неврологического дефицита, дисциркуляторной энцефалопатии или к гибели большого [3].

В физиологических условиях глюкоза является основным источником энергии для головного мозга. Однако, мозг здорового человека способен также активно метаболизировать лактат при недостаточном потреблении глюкозы. Лактат проходит через гемеоэнцефалический барьер при помощи специальных монокарбоксилатных транспортеров (МКТ). Исследования показали, что в состоянии покоя в головном мозге примерно 10% энергии обеспечивается лактатом, при концентрации его в плазме крови около 1 ммоль/л. Однако, вклад лактата существенно увеличивается когда его концентрация в плазме крови возрастает, например, при интенсивной физической нагрузке. При этом лактат может быть важным субстратом, обеспечивая до 60% энергетической потребности головного мозга при базальном уровне лактата в плазме 5,0 ммоль/л [26].

Многочисленные исследования показали критическое снижение доступности основных источников энергии (глюкозы) для нейронов у

пациентов с травмами головного мозга. Энергетическая дисфункция активизирует механизмы адаптации метаболизма головного мозга, включая использование альтернативных источников энергии. При повреждении мозга лактат может быть таким дополнительным источником энергии, а также играть важную роль в регуляции метаболизма глюкозы и мозгового кровотока.

Клинические исследования показали, что существует две основные формы лактата - ишемический, образующийся при анаэробном метаболизме и неишемический, появляющийся в результате активации гликолиза, что позволяет использовать лактат в качестве дополнительного энергетического субстрата [26].

Повышенный уровень лактата является маркером гипоксии мозга. Причиной гипоксического повышения лактата может быть сниженный мозговой кровоток или ишемия. Другие причины включают дисфункцию митохондрий или снижение метаболизма с сопутствующим уменьшением уровня мозгового пирувата. Однако, независимо от причины, точно установлено, что повышенный уровень лактата при гипоксии является маркером неблагоприятного исхода при повреждении мозга. Неишемическое образование лактата после повреждения мозга отражает активацию мозгового гликолиза для поддержания повышенной энергетической потребности. Этот механизм является важным для поддержания нейронной активности в стрессовых условиях и может рассматриваться как адаптивный ответ на повышенную потребность в энергии [27].

Важно отметить, что энергетическая дисфункция в большей степени проявляется в поврежденных тканях, где хроническая атрофия мозга выше, однако, отмирание клеток мозга так же может быть тесно связано с энергетической дисфункцией в тканях мозга, не задетых напрямую при первичном повреждении. В этом отношении важны полученные недавно клинические данные, которые говорят о том, что гипертонический раствор лактата может применяться в качестве нейропротективного терапевтического средства для пациентов с повреждением головного мозга при вторичной энергетической дисфункции и повышенном внутричерепном давлении [27].

СОЧЕТАННОЕ ИЗМЕРЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ И ЛАКТАТА В ДИАГНОСТИКЕ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК И ПЕЧЕНИ

Изменение уровней глюкозы и лактата характерны для пациентов в критических состояниях. Глюкоза и лактат связаны через гликолиз и глюконеогенез, которые являются составными частями цикла Кори. Глюконеогенез осуществляется в печени и почках, конвертируя циркулирующий лактат в глюкозу. Развитие дисфункции почек и печени может сопровождаться изначально незначительными нарушениями глюконеогенеза с их дальнейшим прогрессированием. При этом низкие уровни глюкозы в

сочетании с высокими уровнями лактата указывают на нарушение цикла Кори.

Связь начальных уровней глюкозы и лактата с последующей дисфункцией печени и почек, а также госпитальной смертностью у критически больных пациентов была установлена в ретроспективном исследовании, проведенном в ОРИТ Медицинского Центра Университета Гронингена в Нидерландах с 2011 по 2014 г. В исследовании были проанализированы 92 000 образцов крови, взятых у 9074 пациентов в ОИТ (63% мужчины), медианный возраст 64 года, госпитальная смертность 11%. Квинтили лактата ($\leq 1,0$; 1,0–1,3; 1,3–1,7; 1,7–2,3; $> 2,3$ ммоль/л) и глюкозы ($\leq 7,0$; 7,0–7,6; 7,6–8,2; 8,2–9,0; $> 9,0$ ммоль/л) были соотнесены с исходами при одномерном анализе. Средний уровень лактата имел положительную прямую связь с госпитальной смертностью с максимумом в последней квинтилии (рис. 8а), тогда как глюкоза показала характерную U-образную зависимость с наибольшими значениями смертности в первой и последней квинтилях (рис. 8б) [28].

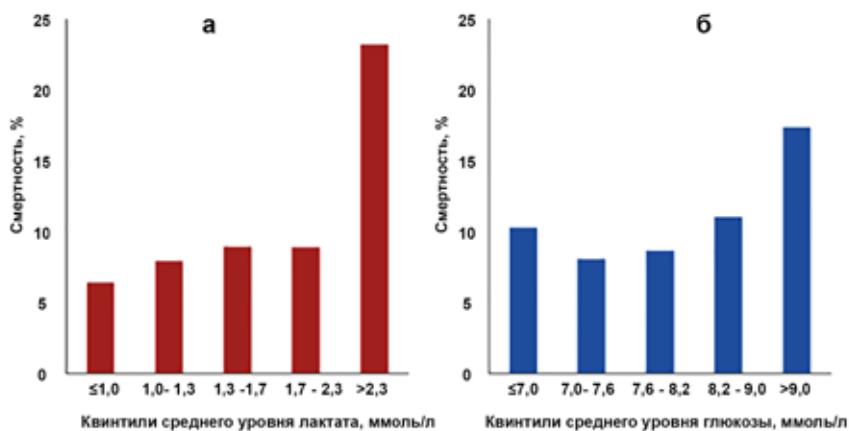


Рис. 8. Одномерный анализ соотношения средних уровней лактата (а) и глюкозы (б) со смертностью

Многомерный анализ показал связь глюкозы и лактата с почечной и печеночной дисфункцией и госпитальной смертностью. Сочетание высокого уровня лактата с низким уровнем глюкозы ассоциировано с наибольшим риском развития ОПП (рис. 9а) и дисфункции печени (рис. 9б).

В многомерном анализе также была установлена связь сочетанных уровней глюкозы и лактата со смертностью. Наибольшая смертность наблюдалась у пациентов со средним значением лактата $> 2,3$ ммоль/л и глюкозы $\leq 7,0$ ммоль/л ($p < 0,001$) (рис. 10).

Таким образом, сочетанное измерение начальных уровней глюкозы и лактата может дать дополнительную информацию о метаболических нарушениях и связанном с ними риске развития последующей дисфунк-

ции печени, почек и смертности. Высокий уровень лактата в сочетании с низкой глюкозой был связан с наибольшим риском возникновения ОПП, дисфункции печени и госпитальной смертности [28].

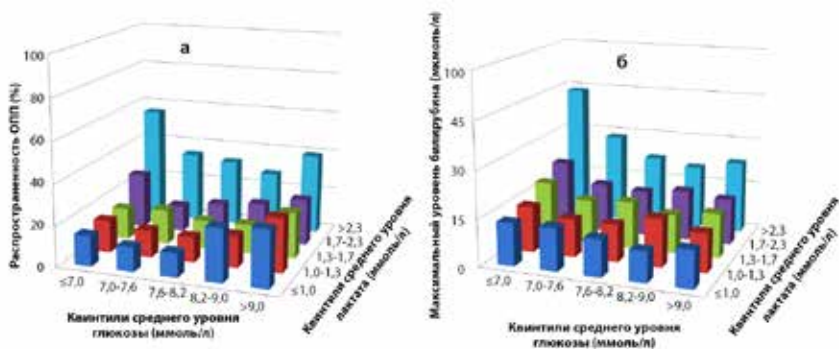


Рис. 9. Многомерный анализ связи уровней лактата и глюкозы с острым повреждением почек (а) и дисфункцией печени (б). Сочетание высокого уровня лактата с низким уровнем глюкозы ассоциировано с наибольшим риском развития ОПП и дисфункции печени

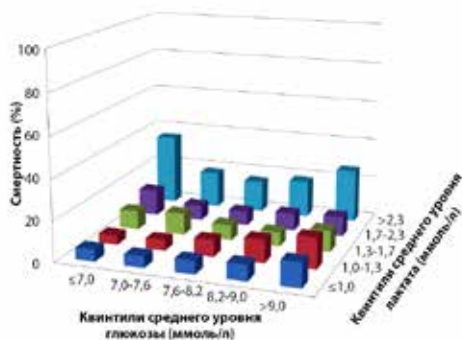


Рис.10. Многомерный анализ связи уровней лактата и глюкозы со смертностью

ЛАКТАТ ПРИ ОСТРОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Данное состояние можно характеризовать как острое нарушение системы внешнего дыхания, при котором не обеспечивается нормальный газовый состав артериальной крови или его поддержание достигается за счет чрезмерного функционального напряжения этой системы. При острой дыхательной недостаточности (ОДН) любой этиологии происходит нарушение транспорта кислорода к тканям и /или выведения из организма углекислого газа. Острую дыхательную недостаточность определяют как гипоксемическую, когда артериальная кровь не оксигенируется в

достаточной степени, и гиперкапническую, сопровождаемую повышением содержания CO_2 в крови и тканях.

Лабораторными показателями при ОДН являются: изменение электролитного баланса, повышение СОЭ, увеличение активности АсАТ, АлАТ, ЛДГ, снижение уровня общего белка, а также увеличение уровня лактата в крови.

- Умеренная ОДН – норма или увеличение лактата до 3 ммоль/л.
- Выраженная ОДН – увеличение концентрации лактата до 4 ммоль/л.
- Тяжелая ОДН – увеличение лактата до 5 ммоль/л.
- При коме различной этиологии – увеличение лактата более 7 ммоль/л [3].

ЛАКТАТ ПРИ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Острая сердечная недостаточность (ОСН) – это клинический синдром, при котором сердце не обеспечивает достаточного кровоснабжения органов и тканей, соответствующего их метаболическим потребностям. Крайним проявлением ОСН является кардиогенный шок – синдром, развивающийся вследствие резкого нарушения насосной функции левого желудочка, характеризуемый неадекватным кровоснабжением жизненно важных органов с последующим нарушением их функций. При ОСН уровень лактата всегда выше 5 ммоль/л, при прогрессии ОСН концентрация лактата может достигать 15 ммоль/л и более [3].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛАКТАТА У НОВОРОЖДЕННЫХ

Интранатальная гипоксия плода – одна из ведущих причин перинатальной и неонатальной смертности и заболеваемости. В 23 % случаев – причина мертворождения и смерти детей в раннем неонатальном периоде. Частота гипоксии плода и асфиксии новорожденного составляет 4 – 6%, а по некоторым данным – 10,5% от общего числа родов. Патология, приводящая к тяжелым последствиям для детей, в 63% наблюдений возникает в антенатальном периоде, в 21,2% – во время родов и в 5,7% – в период новорожденности. Интранатальная гипоксия способствует нарушению развития или повреждению ЦНС в 60 – 80%, увеличивает частоту неонатальной заболеваемости, нарушает адаптацию новорожденных в раннем неонатальном периоде. При выраженном дефиците кислорода у новорожденных развивается задержка или нарушения психомоторного и интеллектуального развития [29].

У каждого третьего ребенка, родившегося в состоянии асфиксии средней тяжести, наблюдается нарушение мозгового кровообращения I – II степени. У всех детей, перенесших тяжелую асфиксию, развиваются нарушения ликвородинамики и мозгового кровообращения II – III степени.

Адекватная оценка степени тяжести и выявление основного угрожающего жизни синдрома у новорожденных в критическом состоянии – одна из наиболее острых проблем неонатальной реанимации и интенсивной терапии, решение которой позволит провести необходимую коррекцию терапии и существенно улучшить результаты лечения. Одним из наиболее достоверных маркеров тяжести состояния, позволяющих прогнозировать исход, является концентрация лактата в плазме крови. Наиболее часто увеличение концентрации лактата в плазме крови обусловлено тяжелой гипоксией различного генеза и анаэробным метаболизмом.

Тест на лактат имеет особое значение в практике отделений патологии новорожденных, учитывая критическую зависимость представителей этой возрастной группы от адекватной оксигенации организма. Определение лактата крови является важным показателем, отражающим тяжесть состояния больного ребенка, и является методом мониторинга, оценки проводимой терапии и прогностического показателя исхода заболевания. Высокое содержание лактата всегда указывает на критическое состояние пациента и является прогностически неблагоприятным [3].

О наличии тканевой гипоксии можно судить по уровню лактата, образующегося при анаэробном обмене. Концентрация лактата – важный показатель в отношении прогнозирования неонатальной заболеваемости.

Многие акушеры считают оценку по Апгар недостаточной и предлагают дополнительно измерять лактат в крови новорожденных. Степень асфиксии новорожденного связана с концентрацией лактата:

- тяжелая асфиксия (оценка по шкале Апгар 1-3 балла), исходный уровень **лактата** $12,8 \pm 3,8$ ммоль/л;
- среднетяжелая асфиксия (оценка по шкале Апгар 4-5 баллов), исходный уровень **лактата** $5,7 \pm 1,5$ ммоль/л;
- легкая асфиксия (оценка по шкале Апгар 6-7 баллов), исходный уровень **лактата** $4,4 \pm 2,0$ ммоль/л [3].

Постнатальный уровень лактата является ранним предиктором неврологических нарушений после перенесенной внутриутробной асфиксии. В проведенном ретроспективном исследовании 61 доношенного новорожденного (≥ 37 недель гестации) с подозрением на значительную степень внутриутробной асфиксии показано, что исходный уровень лактата был значительно выше у новорожденных с гипоксической ишемической энцефалопатией (ГИЭ) в умеренной/высокой степени (среднее $\pm SD = 11,09 \pm 4,6$) по сравнению со слабой степенью или в отсутствии ГИЭ (среднее $\pm SD = 7,1 \pm 4,7$). Уровень лактата в плазме $> 7,5$ ммоль/л был связан с развитием умеренной/тяжелой ГИЭ. Чувствительность и отрицательное предсказательное значение (ОПЗ) лактата были выше, чем для рН или дефицита оснований (ДО) (табл. 1). Таким образом, высокие уровни лактата в первый час после рождения и его серийные измерения являются важным предиктором умеренной/тяжелой ГИЭ [30].

Таблица 1. Клиническое значение измерения лактата, дефицита оснований и рН в первый час после рождения для оценки неонатальной энцефалопатии

| Параметр | Чувствительность, % | Специфичность, % | ППЗ, % | ОПЗ, % |
|---|---------------------|------------------|--------|--------|
| Лактат $\leq 1 \text{ ч } > 7,5 \text{ ммоль/л}$ | 94 | 67 | 55 | 97 |
| рН $\leq 1 \text{ ч } < 7,1$ | 48 | 85 | 60 | 78 |
| ДО $\leq 1 \text{ ч } > -8$ | 79 | 62 | 49 | 87 |

ДО – дефицит оснований,

ППЗ – положительное предиктивное значение,

ОПЗ – отрицательное предиктивное значение.

У детей в ОИТ концентрация лактата в крови является предиктором летального исхода независимо от индекса предсказания смертности (PIM2) [31]. Проведено исследование 128 новорожденных с массой тела 1500 (1300 – 1740) г и сроком гестации 30,5 (29 – 32) недель. [32]. Оценка по шкале Апгар на 1-й мин была равна 5,0 (4,0 – 6,0) балла, а на 5-й – 7,0 (6,0 – 7,0) балла. С целью оценки особенностей состояния новорожденных в критическом состоянии и проводимых терапевтических мероприятий в зависимости от концентрации лактата в плазме крови все пациенты были разделены на три группы: 1- дети с концентрацией лактата $< 2,0$ ммоль/л, 2 – $2-4$ ммоль/л 3 – > 4 ммоль/л. Концентрация лактата в плазме крови в диапазоне от 2 до 4 ммоль/л в большинстве случаев свидетельствует о респираторных нарушениях и незначительных нарушениях перфузии, в то время как ее увеличение более 4 ммоль/л позволяет говорить о наличии смешанной гипоксии и требует коррекции гемодинамической поддержки. При анализе концентрации лактата в плазме крови в зависимости от исхода выявлено, что максимальные концентрации лактата уже в 1-е сутки пребывания в ОРИТ были характерны для новорожденных с летальным исходом, что свидетельствует о прогностическом значении концентрации лактата в неонатальном периоде (рис. 11).

Повышенный уровень лактата в первые часы жизни связаны с неблагоприятным прогнозом у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела (ОНМТ). Обследовано 408 новорожденных, вес при рождении < 1500 г, гестационный возраст от 23 до 37 недель. У 381 новорожденного проводили по крайней мере 1 измерение лактата в первые 12 часов. У умерших детей ($n=47$) уровень лактата в первые 12 часов был значительно выше, чем у выживших (медиана 10,2 ммоль/л, интервал 3,37 – 26 против 3,84 ммоль/л, интервал 1,05 – 20,7) Наиболее информативное значение пороговой величины (cut-off) для лактата при прогнозировании выживания или смертности - 6,9 ммоль/л, чувствительность – 77 % и специфичность – 78 % [33].

В соответствии с принятыми в 2017 г. критериями качества специализированной медицинской помощи рекомендуется измерение лактата в крови детям при внутриутробной гипоксии и асфиксии при родах [6].

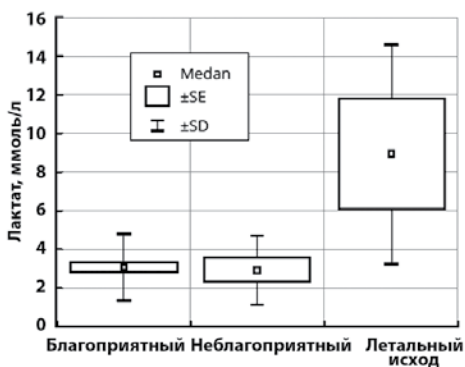


Рис. 11. Концентрация лактата в плазме крови при поступлении в ОРИТ в зависимости от исхода заболевания [32]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Измерение уровня лактата крови должно быть частью оценки любого больного в критическом состоянии. Повышенный уровень сывороточного лактата может быть следствием увеличения его продукции в условиях гипоперфузии и гипоксии (лактоацидоз типа А) или же повышения продукции или снижения клиренса, не связанных с гипоперфузией и гипоксией (лактоацидоз типа В). Установление причины гиперлактатемии имеет решающее значение для выбора стратегии лечения. Уровень лактата крови в качестве маркера сложных метаболических нарушений, является хорошим предиктором исходов в интенсивной практике.

Измерение лактата используется для оценки системной перфузии и мониторинга терапии, а также цели терапии. Измерение сывороточного лактата должно проводиться у всех пациентов с подозреваемой инфекцией. Лактат может быть полезным маркером для определения развития органной дисфункции, особенно при сепсисе. Уровень сывороточного лактата выше 4 ммоль/л у взрослых является указанием на начало интенсивной реанимации независимо от кровяного давления. Детям с уровнем лактата >2 ммоль/л необходим срочный осмотр врача и назначение лечения.

Независимо от выбранной тактики лечения, снижение уровней лактата может интерпретироваться как адекватный ответ на проводимую терапию. Измерение лактата следует проводить каждые 2 часа в течение первых 8 часов реанимации у пациентов с лактоацидозом типа А. Полученные данные должны интерпретироваться в соответствии со значениями клиренса лактата (по крайней мере 10%, но предпочтительнее 20%). У шоковых пациентов нормализация уровня лактата является хорошим прогностическим признаком.

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛАКТАТА

Для чего назначается исследование уровня лактата?

- Для выявления лактоацидоза.
- Для определения наличия гипоксии.
- Для оценки кислотно-щелочного баланса и оксигенации (вместе с анализом на газы крови).
- При диагностике заболеваний, способных привести к повышению содержания лактата.
- Для обследования больных с подозрением на сепсис.
- Для наблюдения за течением гипоксии и контролю за эффективностью ее лечения.
- В ОРИТ определение уровня лактата дает полезную информацию для выбора тактики лечения и прогнозирует исходы [34].

В современной лабораторной диагностике существует целый спектр методов определения лактата:

- Рутинное определение на биохимических анализаторах (ферментативный тест).
Экспресс- диагностика:
- Амперометрический ферментативный (биосенсорный) метод.
- Электрохимический (сухая химия).

Рекомендация по подготовке пробы для измерения лактата

- Исследуемые образцы: цельная кровь, сыворотка, включая гемолизированную, или плазма крови человека.
- При использовании жгута во время взятия крови рекомендуется не оставлять его на длительное время, поскольку это может вызвать повышение уровня сывороточного лактата из-за ограничения кровотока.
- Для того, чтобы минимизировать этот эффект рекомендуется оставлять жгут не более, чем на 2 минуты [12].

Биосенсорный метод измерения лактата

Метод с использованием биосенсоров обеспечивает наиболее точное и быстрое измерение лактата в цельной крови, плазме, сыворотке и ликворе. Биосенсоры – это аналитические устройства, использующие биологические материалы для "узнавания" определенных молекул и выдающие информацию об их присутствии и количестве в виде электрического сигнала.

Биосенсор состоит из двух функциональных элементов: биоселективной мембраны, содержащей специфические ферменты и физическое преобразователя сигнала, трансформирующего концентрационный

сигнал в электрический (электрический чип). Сенсор является основной измерительной частью экспресс-анализаторов глюкозы и лактата (рис. 12).



Рис. 12. Сенсор глюкозы и лактата

Требования к пробе: цельная капиллярная кровь (гепарин). Не требуется осаждение белка, хранение на льду, использование жгута, а также немедленное исследование пробы. Объем пробы 20 микролитров. Проба может храниться до 12 часов при комнатной температуре и до 5 дней в холодильнике. Можно проводить измерения также в сыворотке или плазме крови.

АО «ДИАКОН» поставляет в лечебно-профилактические учреждения Российской Федерации экспресс-анализаторы глюкозы и лактата, основанные на принципе электрохимического измерения с использованием биосенсора. Это линейка анализаторов разной производительности: SensoStar G, SUPER GL и SUPER GL Compact.

SENSOSTAR G

Высокопроизводительный автоматический анализатор глюкозы с ротором на (60+6) позиций.

Производительность – 200 определений глюкозы в час.

Общее число позиций – 66. Наружный ротор – 30 позиций для образцов и 6 дополнительных позиций (2 для калибратора, 3 для контролей и 1 для срочных проб). Внутренний ротор – 30 позиций для образцов.

Производитель – "DiaSys", Германия.



SUPER GL

Автоматический анализатор глюкозы и лактата с ротором на 36 позиций.

Автоматический анализатор для одновременного определения глюкозы и лактата. Предназначен для серийных исследований в крупных и средних лечебных учреждениях. Имеет функцию измерения экстренных образцов. Принцип измерения – амперометрический с использованием иммобилизованных ферментов). Анализатор имеет ротор на 30 позиций для образцов и отдел для калибраторов (2 позиции),



контролей (3 позиции) и срочных тестов (1 позиция). Производительность – до 180 определений глюкозы и лактата в час. Внешний термопринтер.

Производитель – Dr. Muller, Германия.

SUPER GL COMPACT

Автоматический анализатор глюкозы, лактата и гемоглобина на (6+4) позиции

Предназначен для определения глюкозы, лактата и гемоглобина в пробах пациентов в лабораториях медицинских учреждений. Малогабаритный анализатор с одновременной загрузкой до 6 проб в каретку, также имеется ротор с 4-мя позициями для калибратора (1), контролей (2), срочной пробы (1). Производительность прибора составляет около 40 проб в час сразу по трем параметрам (т.е. 120 результатов в час) или 80 проб в час при определении только глюкозы.



Более высокую точность измерений обеспечивает наличие современного насоса со стеклянным прецизионным шприцем и ячейки фотометрического корректора, который вводит поправку на гематокрит, если необходимо узнать концентрацию глюкозы плазмы при измерении пробы цельной крови.

Прибор имеет цветной сенсорный дисплей. Меню анализатора русифицировано. В комплект поставки входит принтер и сенсор для определения гемоглобина. Анализатор сохраняет в памяти до 100 результатов анализов.

Производитель – Dr. Muller, Германия

Чувствительный элемент анализаторов глюкозы и лактата серии SUPER GL - сенсор, содержит иммобилизованные ферменты глюкозооксидазу и лактатоксидазу, которые осуществляют оксидазную реакцию с образованием перекиси водорода (рис. 13).

Принцип работы анализаторов

Приборы оборудованы насосом, с помощью которого рабочий раствор, калибратор, контрольный образец или проба биоматериала пациента прокачиваются через сенсор. Электроды сенсора отделены от потока жидкости многослойной мембраной, содержащей иммобилизованные ферменты. Направление потока жидкости внутри сенсора изображено на рис. 14.

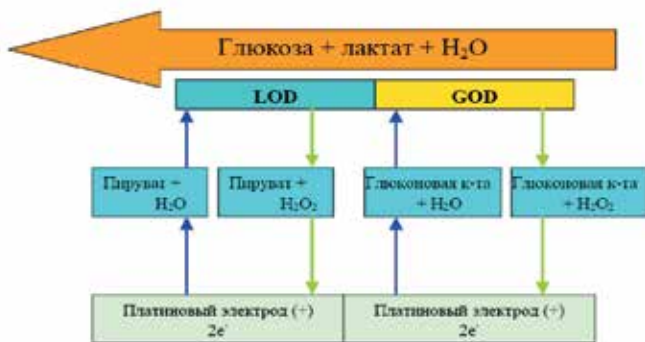


Рис. 13. Схема реакций в сенсоре при измерении концентрации глюкозы и лактата (LOD - лактатоксидаза, GOD - глюкозооксидаза)

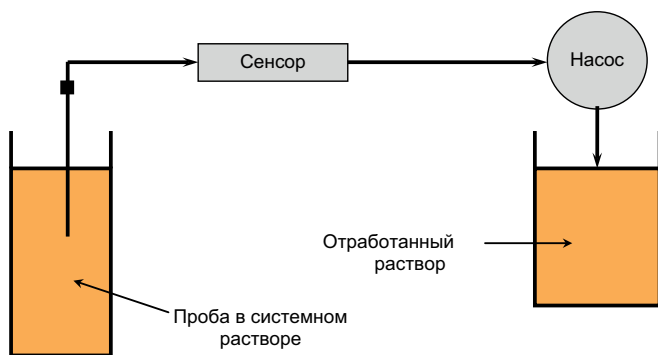


Рис. 14. Жидкостная система анализатора серии SuperGL

Преимущества анализаторов серии Super GL и SensoStar G

- Защищенный сенсор.
- Современный насос поршневого типа.
- Высокая точность дозирования, скорость протока жидкости и надежность в эксплуатации.
- Фотометрический корректор для пересчета значений глюкозы в плазме при измерении образца цельной крови.
- Дополнительное измерение гемоглобина (Super GL Compact)
- Высокая скорость измерения (меньше 1 мин).
- Удобство в использовании.

Таким образом, анализаторы серии Super GL позволяют быстро и точно определять уровни лактата и глюкозы в экспресс-лабораториях, реанимационных отделениях, скорой помощи для своевременной диагностики и эффективного лечения критически больных пациентов.

Рутинное определение лактата на биохимических анализаторах в центральной лаборатории

Lactate FS (DiaSys)

Набор реагентов для определения Лактата

| | |
|--------------|-----------------------------|
| Кат. №. | Фасовка |
| 140019910021 | R1 5 x 20 мл + R2 1 x 25 мл |

Метод

Ферментативный УФ- тест с лактатдегидрогеназой (ЛДГ).

Принцип определения

L-Лактат + НАД⁺ < ЛДГ > Пируват + НАДН + Н⁺

В присутствии НАД лактат конвертируется в пируват под действием лактатдегидрогеназы (ЛДГ). При этом образуется НАДН, который измеряется при 340 нм. Поглощение образовавшегося НАДН пропорционально концентрации лактата в образце.

Реагенты готовы к использованию.

Исследуемые образцы

Плазма и СМЖ (не сыворотка).

В качестве антикоагулянтов использовать ингибиторы гликолиза, например фторид/оксалат или фторид/гепарин.

Стабильность в плазме

8 часов при 20 – 25 °С

14 дней при 2 – 8 °С

Загрязненные образцы хранению не подлежат!

Не допускать гемолиза. Использование жгута или сжатие кулаков повышает уровень лактата.

Рабочие характеристики

Диапазон измерений

Тест разработан для определения концентраций лактата до 120 мг/дл (13,3 ммоль/л). Если значение превосходит верхнюю границу диапазона, необходимо развести образец изотоническим раствором NaCl (0,9%) в соотношении 1 + 1 и полученный результат умножить на 2.

Специфичность/Интерференции

Аскорбиновая кислота до 30 мг/дл, конъюгированный и неконъюгированный билирубин до 60 мг/дл, липемия до 2000 мг/дл триглицеридов, гемоглобин до 1000 мг/дл, дофамин 10 мг/л, L-дофамин до 20 мг/л, метил-дофамин до 10 мг/л и гликолевая кислота до 1200 мг/л не влияют на точность анализа.

Чувствительность/Предел определения

Нижний предел определения 1 мг/дл (0,1 ммоль/л).

Калибраторы и контроли

Для калибровки автоматизированных фотометрических систем рекомендуется калибратор TruCal U компании DiaSys. Для внутреннего контроля качества с каждой серией образцов проводите измерения контрольных сывороток DiaSys TruLab N и P.

| Наименование | Кат. № | Фасовка |
|--------------|------------------|----------|
| TruCal U | 5 9100 60 10 060 | 1 x 3 мл |
| TruLab N | 5 9000 60 10 060 | 1 x 5 мл |
| TruLab P | 5 9050 60 10 060 | 1x 5мл |

ЛИТЕРАТУРА

1. Кишкун А.А. Лабораторная диагностика неотложных состояний. Лабора, Москва, 2012:271-279.
2. А.Ю. Яковлев. Реамберин в практике инфузионной терапии критических состояний. Практические рекомендации. СПб.: Научно-технологическая фармацевтическая фирма «Полисан», 2008.
3. Первушин Ю.В., Зинина А.Н., Рогова С.Ш. Лактат. Актуальность исследования и возможности определения. Краткое пособие для врачей-лаборантов. Москва-Ставрополь, 2010.
4. Анаев Э.Х. Лактат и легкие: от теории к практике. Пульмонология, 2014, 6, с. 108-114.
5. С.Г. Марданлы, Ю.В. Первушин, В.Н. Иванова. Спинномозговая жидкость, лабораторные методы исследования и их клинико-диагностическое значение. Учебное пособие для специалистов по клинической лабораторной диагностике, г. Электрогорск 2011 г. ЗАО «ЭКОлаб».
6. Приказ Минздрава РФ от 10.05.2017 N 203н – Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи – Действующая первая редакция – Зарегистрировано в Минюсте РФ 17.05.2017 N 46740 – Начало действия документа 01.07.2017.
7. L. Thomas. Clinical Laboratory Diagnostics. 1st ed. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft, 1998.
8. O.N. Okorie, P. Dellinger. Lactate: Biomarker and Potential Therapeutic Target.. Critical Care Clinics. 2011, v.27, N2, 299-326.
9. Bolton J.D.. Clinical use of lactate testing in shock states. www.critical.ru
10. Баялиева А.Ж. Торшин С.В. Что означает повышение уровня лактата? Клинический подход. Материалы докладов XII Всероссийской научно-методической конференции “Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии”. Геленджик, 17-19 мая 2015 г.
11. A.A. Elbadri, A.A. Alshaari, D.S. Sheriff. A perspective on Serum Lactic acid, Lactic Acidosis in a Critical Care Unit International Journal of BioMedicine 3(2) (2013) 129-131.
12. Reddy A.J, S.W. Lam, S.R. Bauer, J. A. Guzman. Lactic acidosis: Clinical implications and management strategies. CLEVELAND CLINIC JOURNAL OF MEDICINE, 2015 V. 82, • N 9, 615-624).

13. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency. *Ann Emerg Med*. 2005 May;45(5):524-8.
14. Vincent J-L, Quintairos e Silva A., Lúcio Couto Jr, Taccone F.S. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review/ *Critical Care* (2016) 20:257.
15. Jansen T.C, van Bommel J, Woodward R, Mulder PG, Bakker J. Association between blood lactate levels, Sequential Organ Failure Assessment subscores, and 28-day mortality during early and late intensive care unit stay: a retrospective observational study. *Crit Care Med*. 2009 Aug;37(8):2369-74.
16. Garcia-Alvarez M, Marik P., Bellomo R. Sepsis-associated hyperlactatemia. *Critical Care* 2014, 18:503.
17. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al., The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23; 315(8):801-10.
18. Chertoff J., Chisum M., Garcia B., Lascano J. Lactate kinetics in sepsis and septic shock: a review of the literature and rationale for further research. *Journal of Intensive Care* (2015) 3:39.
19. Gonçalves M, Gameiro J., Pereira M. et al. Serum lactates and acute kidney injury in patients with sepsis: A cohort analysis *Cogent Medicine* (2017), 4: 1388209.
20. R. Lefering, D. Zielske B., Bouillon C. Hauser, H. Levy. Lactic acidosis is associated with multiple organ failure and need for ventilator support in patients with severe hemorrhage from trauma *Eur J Trauma Emerg Surg* 2013 39(5):487-93.
21. Baxter J., Cranfield K.R., Clark G., Harris T., Bloom B., Gray A.J. Do lactate levels in the emergency department predict outcome in adult trauma patients? A systematic review *J Trauma Acute Care Surg*. Volume 81, Number 3, 555-566.
22. Щетинин С.А. Анализ частоты и последствий травматизма в России. *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – № 2 (часть 1).
23. Régnier M-A. Raux M., Le Manachet Y. et al. Prognostic Significance of Blood Lactate and Lactate Clearance in Trauma Patients. *Anesthesiology*, 2012, V 117 • No 6, 1276-1288.
24. Blomkalns A.L. LACTATE – A MARKER FOR SEPSIS AND TRAUMA. www.em-creg.org
25. Malmir J, Reihani H, Hashemian AM, Bahramian M, Khademhosseini P, Ahmadi K. The role of lactate clearance as a predictor of organ dysfunction and mortality in patients with severe sepsis. *Mater Sociomed*. 2016 Feb; 28(1): 57-60.
26. Camille Patet, Tamarah Suys, Laurent Carteron, Mauro Oddo. Cerebral Lactate Metabolism After Traumatic Brain Injury. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2016, 16:31.
27. Bouzat P. and Oddo M. Lactate and the injured brain: friend or foe? *Curr Opin Crit Care* 2014, 20:133–140.

28. Jorge P.F., Wieringa N, de Felice E., et al. The association of early combined lactate and glucose levels with subsequent renal and liver dysfunction and hospital mortality in critically ill patients. *Critical Care* (2017) 21:218.
29. Еремина О.В. Совершенствование диагностики и тактики ведения родов при интранатальной гипоксии плода. Диссертация на соискание степени кандидата медицинских наук. ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова», Москва, 2014.
30. Shah S., Tracy M., Smyth J., Postnatal Lactate as an Early Predictor of Short-Term Outcome after Intrapartum Asphyxia *Journal of Perinatology* (2004) 24, 16–20.
31. Morris K.P, McShane P, Stickley J, Parslow R.C. The relationship between blood Lactate concentration, the Paediatric Index of Mortality 2 (PIM2) and mortality in paediatric Intensive care. *Intensive Care Med.* 2012 38(12):2042--6).
32. Пшениснов К.В., Александрович Ю.С., Блинов С.А., Паршин Е.В. Клиническое значение исследования концентрации лактата у новорожденных в критическом состоянии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии* 2016. Т. 13, № 2, 37-43.
33. Phillips L, Dewhurst C.J, Yoxall C.W. The prognostic value of initial blood lactate concentration measurements in very low birth weight infants and their use in development of a new disease severity scoring system. *Archive of Diseases in Childhood Fetal Neonatal Edition* 2011; 96: F275-F280.
34. Helixbook. Справочник по медицинским и лабораторным исследованиям. Практическая медицина, Москва, 2016.

Clima MC-15
ДИАКОН-ДС, Россия

СДЕЛАНО
В РОССИИ



CA-800
Furuno Electric Co., Япония



Swelab Alfa Auto Sampler
Boule Medical A.B., Швеция



КоаТест-4
НПЦ Астра, Россия

СДЕЛАНО
В РОССИИ



CoaLab 1000
Labor BioMedical Technologies (LABTec),
Германия



Quintus
Boule Medical A.B., Швеция



i-Smart 30 PRO
i-SENS, Южная Корея



Pathfast
LSI Medicine Corporation, Япония



FUS-100, H-800
Dirui Industrial Co., Китай



Реагенты биохимические
ДиаС и ДДС
ДИАКОН-ДС, Россия

СДЕЛАНО
В РОССИИ



Реагенты
коагулологические ДДС
ДИАКОН-ДС, Россия

СДЕЛАНО
В РОССИИ



Реагенты гематологические
Labex
ДИАКОН-ДС, Россия

СДЕЛАНО
В РОССИИ

