



ГИПЕРЛАКТАТЕМИЯ И ЛАКТАТ-АЦИДОЗ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

© Н.В. Паршина, Л.А. Данилова, Н.С. Дехтярева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Паршина Н.В., Данилова Л.А., Дехтярева Н.С. Гиперлактатемия и лактат-ацидоз в практике педиатра // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 3. – С. 51–61. <https://doi.org/10.17816/PED12351-61>

Поступила: 08.04.2021

Одобрена: 17.05.2021

Принята к печати: 23.06.2021

Оценка уровня лактата / молочной кислоты крови педиатром порой вызывает затруднения. Лактат – это продукт клеточного метаболизма глюкозы, жирных кислот, некоторых заменимых аминокислот. Норма лактата в крови не определена международными стандартами, поэтому зависит от методики и реактивов, применяемых в лаборатории. Уровень лактата в крови – результат равновесия между процессами его образования и утилизации. Ведущими причинами повышения лактата крови являются анаэробная мышечная активность (тяжелые упражнения, приступы судорог), заболевания легких и сердца (дыхательная недостаточность, недостаточность кровообращения), нарушение функции печени и почек, сахарный диабет, сепсис, шоки, некоторые тяжелые отклонения в состоянии новорожденных детей, митохондриальные болезни, лекарственные препараты, гиповитаминозы. Не исчерпаны как диагностические, так и прогностические возможности интерпретации уровня лактата крови. Лактат-ацидоз – опасное осложнение гиперлактатемии, вызванное некоторыми патологическими состояниями (заболеваниями или синдромами), которое может закончиться смертельным исходом. Выявление причины лактат-ацидоза представляется решающим фактором для выбора стратегии лечения. Лактатацидотическая кома – редкое, но возможное осложнение сахарного диабета, требующее интенсивного комплексного лечения в отделениях интенсивной терапии. Педиатр должен уметь оценить уровень лактата в крови, проанализировать возможные причины гиперлактатемии, знать алгоритм действий при развитии лактат-ацидоза.

Ключевые слова: лактат; лактат-ацидоз; лактатацидотическая кома; митохондриальные болезни; диагностика; лечение.

HYPERLACTATEMIA AND LACTATE ACIDOSIS IN THE PRACTICE OF PEDIATRICIANS

© N.V. Parshina, L.A. Danilova, N.S. Dekhtyareva

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

For citation: Parshina NV, Danilova LA, Dekhtyareva NS. Hyperlactatemia and lactate acidosis in the practice of pediatricians. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(3):51-61. <https://doi.org/10.17816/PED12351-61>

Received: 08.04.2021

Revised: 17.05.2021

Accepted: 23.06.2021

Assessment of blood lactate / lactic acid levels by a General pediatrician is sometimes difficult. Lactate is a product of cellular metabolism of glucose, fatty acids, and some interchangeable amino acids. The norm of lactate in the blood is not defined by international standards, so it depends on the methodology and reagents used in the laboratory. The level of lactate in the blood is the result of an equilibrium between the processes of its formation and utilization. The leading causes of increased blood lactate are anaerobic muscle activity (heavy exercise, seizures), impaired liver and kidney function, lung and heart diseases (respiratory failure, circulatory failure), diabetes, sepsis, regional tissue circulatory disorders (burns and injuries), shocks, some severe abnormalities in the condition of newborns, mitochondrial diseases, and medications. Lactatacidosis is a rare dangerous complication caused by certain pathological conditions (diseases or syndromes), which can end in death. Identification of the cause of lactic acidosis and differential diagnosis of its type is a crucial factor for choosing a treatment strategy. Lactatacidotic coma in diabetes mellitus is a rare, but possible complication, that requires intensive complex treatment in intensive care units. The pediatrician should be able to assess the level of lactate in the blood, analyze the possible causes of hyperlactatemia, and know the algorithm of actions in the development of lactate acidosis.

Keywords: lactate; lactic acidosis; lactic acidotic coma; mitochondrial diseases; diagnosis; treatment.

Исключение разных вариантов нарушений гликемии входит в диагностический алгоритм детского эндокринолога, педиатра, неонатолога, невропатолога, хирурга и других специалистов. Лабораторным стандартом считается сопряженное исследование показателей глюкозы и лактата капиллярной крови. Оценка уровня лактата / молочной кислоты крови педиатром широкого профиля может вызывать затруднения. Базисного курса биохимии, из которого известно, что лактат — это продукт анаэробного гликолиза, часто бывает недостаточно для пояснения отклонений в полученных результатах. При выявлении нарушений концентрации лактата необходима адекватная оценка ее причины и предупреждение возможных осложнений гиперлактатемии.

Лактат — это продукт клеточного метаболизма, соль молочной кислоты, образующаяся при замещении иона водорода молочной кислоты на Na^+ или K^+ [4, 9]. Лактат образуется в процессе анаэробного окисления глюкозы (рис. 1), превращений аланина, а также глицероальдегида — компонента простых липидов. Непосредственно лактат является тупиком метаболизма. Все его превращения происходят через пируват.

При достаточном поступлении кислорода пируват подвергается метаболизму в митохондриях путем окислительного декарбоксилирования до аце-

тил-КоА и далее в цикле трикарбоновых кислот окисляется до конечных продуктов [8].

При гипоксии пируват не поступает в митохондрии, а превращается в лактат с участием фермента лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [4]. Эта реакция обратима (рис. 2).

Лактат является и промежуточным продуктом внемитохондриального окисления жирных кислот и необходим для синтеза некоторых заменимых аминокислот (аланин, глицин, серин и др.). Аланин синтезируется в мышечной ткани из молочной кислоты, а далее легко превращается в печени в глюкозу. Этот процесс носит название глюкозо-аланинового цикла (рис. 3) и служит одним из основных путей глюконеогенеза в печени [3].

Практически все клетки способны вырабатывать лактат. Ткани с высоким уровнем метаболизма: слизистая тонкого кишечника (10 %), мозг (20 %), кожа (25 %), скелетные мышцы (25 %), а клетки крови — эритроциты (20 %) — вносят наибольший вклад в ежедневную продукцию лактата, формируя его нормальный уровень в крови $\approx 1,3$ ммоль/л (рис. 4)

В клетках, которые не содержат митохондрий, например в эритроцитах, пируват под действием ЛДГ превращается в лактат, который перемещается из клеток и транспортируется в другие ткани для производства энергии. Лактат при этом не являет-

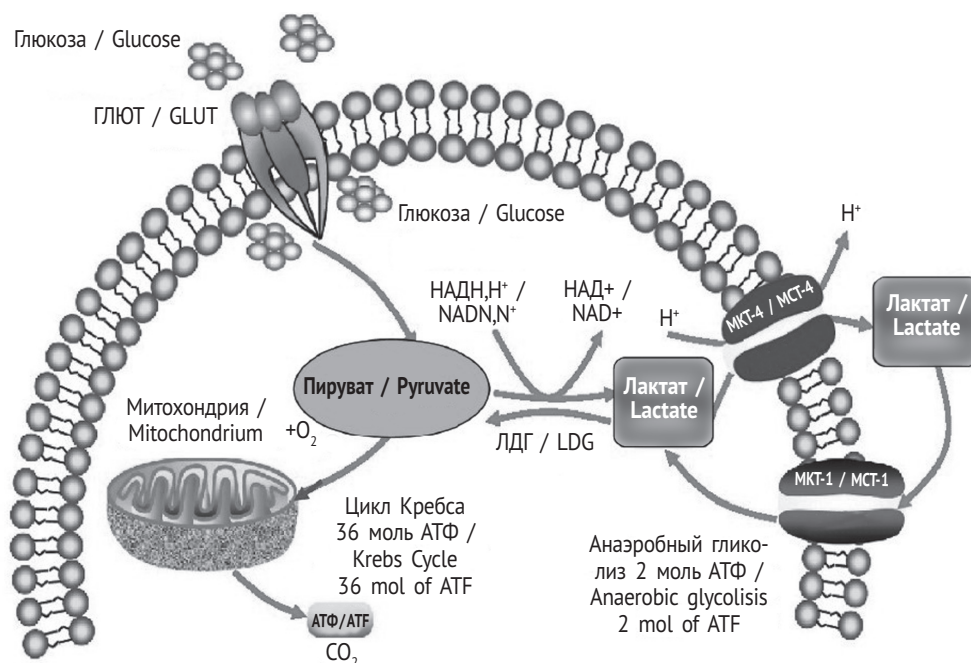


Рис. 1. Метаболизм глюкозы до лактата [8]. Здесь и на рис. 2–4: НАД — никотинамидадениндинуклеотид, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, МКТ — монокарбоксильный транспортер, АТФ — аденозинтрифосфат

Fig. 1. Glucose to lactate Metabolism [8]. NAD — nicotinamide adenine dinucleotide, LDH — lactate dehydrogenase, MCT — monocarboxylic conveyer, ATP — adenosine triphosphate

ся конечным продуктом метаболизма, удаляемым из организма. Утилизация молочной кислоты происходит в печени (60 %) и почках (30 %), в меньшей степени — в сердце и скелетных мышцах. Лактат потребляется, прежде всего, печенью и почками в процессе глюконеогенеза, в ходе которого он превращается в пируват и далее в глюкозу [9].

Таким образом, физиологическая роль лактата в организме заключается в том, что во время любого стресса он становится одним из источников энергии и может участвовать как в синтезе, так и утилизации глюкозы. В покое лактат обеспечивает 7 %, а во время физических нагрузок — 25 % энергии. Потребность в молочной кислоте повышается при высоких физических или умственных нагрузках, во время активного роста и развития организма [8].

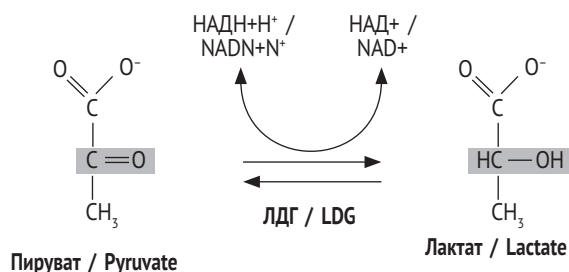


Рис. 2. Реакция превращения пирувата в лактат [4]
Fig. 2. Pyruvate-to-lactate conversion reaction [4]

Норма лактата в крови не определена международными стандартами, поэтому его оценка зависит от методики и реактивов, применяемых в лаборатории. В большинстве работ используются пороговые значения между 2,0 и 2,5 ммоль/л

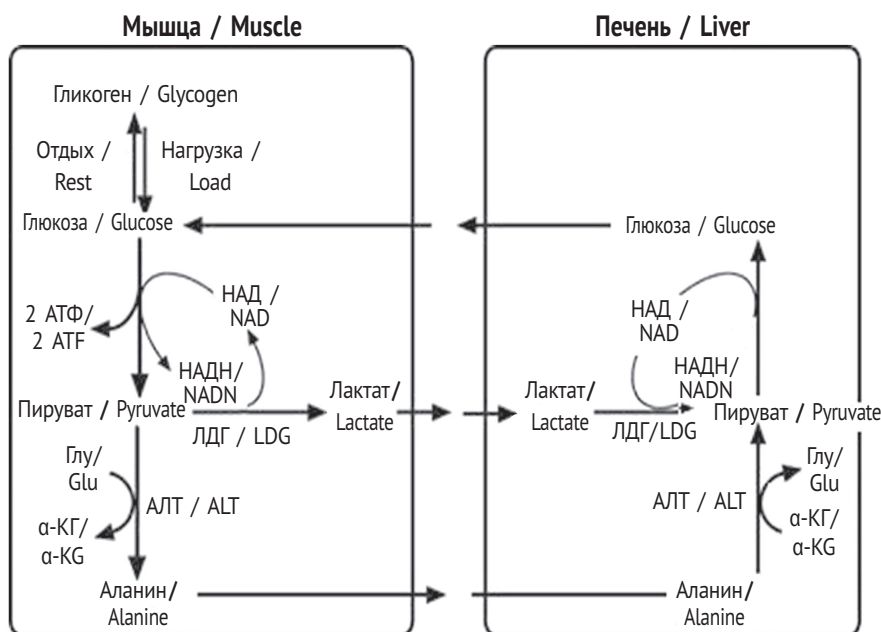


Рис. 3. Глюкозо-аланиновый цикл [3]
Fig. 3. Glucose-alanine cycle [3]

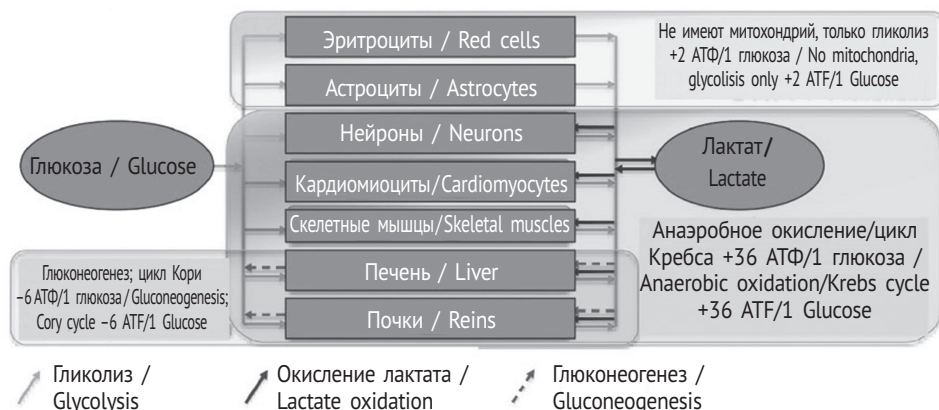


Рис. 4. Обмен лактата в организме [8]
Fig. 4. Lactate Metabolism in the body [8]

и гиперлактатемией называют повышение уровня лактата в крови выше 2,5 ммоль/л [8, 15, 26, 29, 36].

Увеличение уровня лактата может быть результатом его повышенной продукции, сниженной элиминации или того и другого одновременно.

Клинически значимые уровни лактата при критических состояниях [15]:

- 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 %!

Ведущие причины повышения лактата крови:

1. Анаэробная мышечная активность (тяжелые упражнения, приступы судорог).

Лактат, как конечный продукт анаэробного гликолиза, является индикатором анаэробного метаболизма клеток. Физиологические механизмы подключения анаэробного гликолиза в основном связаны с выполнением интенсивной физической нагрузки. Повышение уровня лактата указывает на неспособность аэробных систем энергообеспечения преодолеть физическую нагрузку. Уровень молочной кислоты может быть превышен в 5 и даже 10 раз. Но это явление кратковременное, организм быстро компенсирует возникший дисбаланс. Компенсация осуществляется обычно за счет гипервентиляции [8].

Исследование лактата в спортивной медицине позволяет анализировать интенсивность физических нагрузок и степень восстановления после них: при достаточном уровне лактата повышается предел работоспособности и выносливость. При профессио-

нальных спортивных тренировках учитывают два показателя лактата в крови: 2 ммоль/л — аэробный порог; 4 ммоль/л — анаэробный порог. Нагрузки до уровня 2 ммоль/л, то есть аэробного порога, покрываются оксидативным (кислородным) обменом веществ. До 4 ммоль/л — смешанный режим кислородно-бескислородный, выше 4 ммоль/л — включается анаэробный гликолиз [8].

Во время большого судорожного припадка уровень лактата может повышаться как вследствие ларингоспазма (что приводит к гипоксии), так и по причине гиперпродукции лактата в мышцах. После прекращения припадка производство лактата прекращается, и лактат быстро метаболизируется. Однако постоянно повышенный уровень лактата в течение 1–2 ч после приступа может указывать на сопутствующую патологию и требует дальнейшего анализа [15].

2. Нарушение функции печени и почек.

Глюкоза и лактат связаны через гликолиз и глюконеогенез. Глюконеогенез осуществляется в печени и почках, конвертируя циркулирующий лактат в пируват, а далее в глюкозу. Лактат, образовавшийся в интенсивно работающих мышцах и в клетках с преобладающим анаэробным способом катаболизма глюкозы, поступает в кровь, а затем в печень. Далее образовавшийся пируват включается в глюконеогенез, а образовавшаяся глюкоза поступает в кровь и поглощается скелетными мышцами. Эту последовательность событий называют «глюкозо-лактатным циклом» или «циклом Кори» [3, 4, 9] (рис. 5).

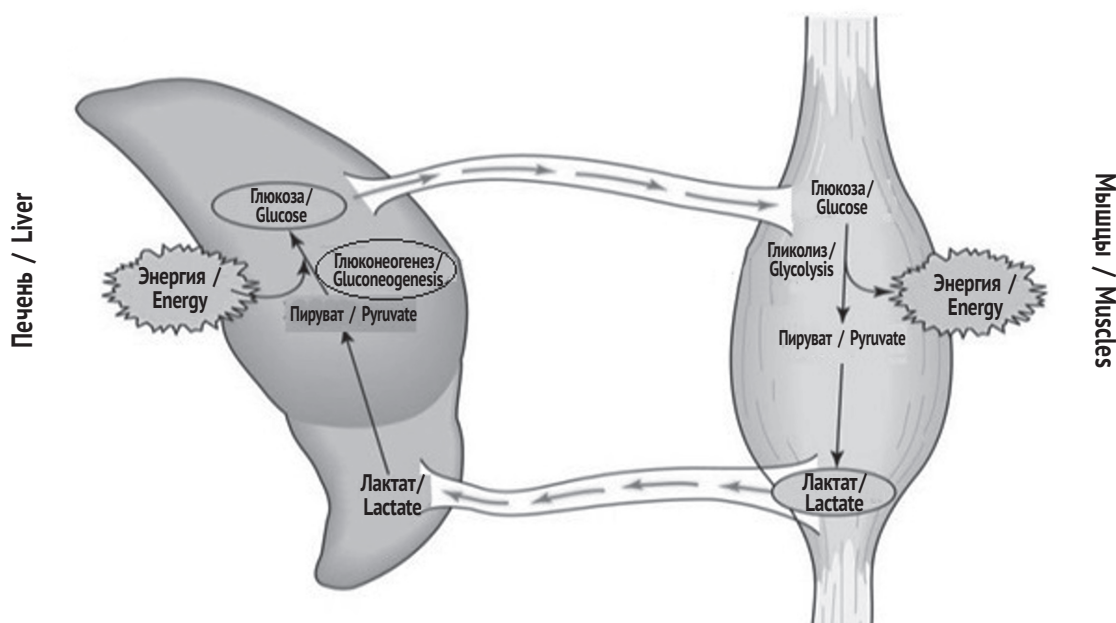


Рис. 5. Гликолиз в мышцах и глюконеогенез в печени (цикл Кори) [9]

Fig. 5. Glycolysis in muscles and gluconeogenesis in liver (CORI cycle) [9]

Развитие дисфункции печени и почек может сопровождаться нарушениями использования лактата при глюконеогенезе и, как следствие, гиперлактатемией. Любое состояние, при котором печень становится лактатпродуцирующим (а не лактатпотребляющим) органом, приводит к серьезным нарушениям метаболизма молочной кислоты. При этом низкие уровни глюкозы в сочетании с высокими уровнями лактата указывают на нарушение цикла Кори, например, при гликогенозах (болезнь Гирке) [16, 18]. Почки так же осуществляют клиренс лактата в основном через глюконеогенез, а не посредством экскреции.

3. Заболевания легких и сердца.

В клинической практике традиционно уровень лактата в крови применяется для мониторинга уровня тканевой гипоксии. При снижении доставки кислорода к клеткам увеличивается продукция лактата и повышается его концентрация в крови [2]. Таким образом, гиперлактатемия представляет собой универсальную патологическую реакцию на ситуации, связанные с любым видом гипоксии.

Для острой дыхательной недостаточности (ОДН) характерно увеличение уровня лактата в крови:

- умеренная ОДН — норма или увеличение лактата до 3 ммоль/л;
- выраженная ОДН — увеличение концентрации лактата до 4–5 ммоль/л;
- тяжелая ОДН — увеличение лактата более 5 ммоль/л.

Гиперлактатемия может развиваться и при тяжелом приступе бронхиальной астмы за счет чрезмерной мышечной работы.

Повышение уровня лактата наблюдается при острой и хронической недостаточности кровообращения (НК), коррелируя со степенью ее тяжести. При острой НК уровень лактата обычно превышает 5 ммоль/л. При прогрессировании НК концентрация лактата может достигать 15 ммоль/л и более [15].

4. Сахарный диабет.

У пациентов с сахарным диабетом (СД), в частности при разрегулированном СД 1-го типа, уровень лактата в плазме может быть повышен. Механизмы, лежащие в основе диабет-ассоциированной гиперлактатемии, включают существенные изменения метаболизма внутриклеточной глюкозы в чувствительных к инсулину тканях. Дефицит инсулина ингибирует пируватдегидрогеназный комплекс (ПВДК), катализирующий образование из пирувата ацетил-КоА и далее окисление его до конечных продуктов в цикле Кребса. Ингибирование ПВДК приводит к образованию избытка пирувиноградной кислоты, которая превращается в лактат. Обычное

соотношение концентрации лактата и пирувата в сыворотке крови 10 : 1 сдвигается в сторону лактата [4, 9, 21].

Повышенный уровень лактата при диабетическом кетоацидозе (ДКА) может быть связан не только с изменением метаболического профиля, но и по причине гипоперфузии [25, 37].

5. Лекарственные препараты.

Особое место среди этиологических факторов гиперлактатемии занимает прием бигуанидов. Терапия СД бигуанидами сопровождается лактат-ацидозом вследствие снижения активности ферментов ПВДК, приводящего к нарушению окислительного фосфорилирования в печени и ингибированию глюконеогенеза. В 1977 г. бигуанид фенформин был запрещен к применению в США, поскольку в ряде случаев приводил к развитию лактат-ацидоза, в том числе со смертельным исходом [14].

В настоящее время метформин является препаратом, эффективно используемым для лечения СД 2-го типа. Метформин также принадлежит к классу бигуанидных соединений, однако по химической структуре он значительно отличается от фенформина. Более того, метформин не нарушает метаболизм лактата в печени, хотя его способность угнетать глюконеогенез в печени потенциально может приводить к повышению концентрации неизрасходованного лактата в плазме крови и развитию лактат-ацидоза. С учетом принадлежности фенформина и метформина к одному химическому классу лекарственных средств (бигуаниды), а также того, что механизмы действия обоих препаратов предполагают возможность накопления лактата в плазме крови, клеймо «повышенный риск развития лактат-ацидоза» было перенесено с фенформина на метформин почти автоматически [38].

Следует подчеркнуть, что при почечной или печеночной недостаточности даже минимальная доза бигуанидов может вызвать лактат-ацидоз в результате кумуляции препарата в организме [22, 27, 34].

К повышению уровня лактата может приводить использование и других лекарственных средств — адреналина, преднизолона, глюкагона, салицилатов, препаратов налидиксовой кислоты, сульфасалазина, противовирусных средств и др. [23, 33].

6. Сепсис.

Некоторые авторы расценивают повышение лактата не только как маркер гипоперфузии, но и как показатель воспаления или метаболического стресса. Усиление анаэробного гликолиза, индуцированного воспалением, ассоциированным с сепсисом, в настоящее время рассматривается как наиболее вероятный механизм гиперлактатемии [15]. Кроме того, уровни лактата при сепсисе могут

увеличиваться вследствие адренергической стимуляции. Одним из механизмов повышения лактата считается также повреждение ПВДК эндотоксином бактерий [26]. Постоянная гиперлактатемия при сепсисе в большей степени может быть следствием сниженного клиренса лактата, чем его повышенной продукции, поскольку одно из распространенных осложнений сепсиса — это острое повреждение почек [15, 35].

Уровень лактата положительно коррелирует с тяжестью сепсиса, его осложнениями и летальностью, имеет прогностическое значение в развитии полиорганной недостаточности [15, 30].

7. Регионарное нарушение кровообращения тканей (ожоги и травмы), шоки.

Кровопотери, шок, возникающие вследствие тяжелых травм, часто являются причиной тканевой гипоперфузии. При длительно сохраняющихся анаэробных условиях лактат не может окисляться до пирувата ввиду недостатка НАД (никотинамидадениндинуклеотид) и НАДН₂, коферментов ЛДГ, образующихся при аэробном расщеплении глюкозы. В нормальных условиях возможно повторное окисление НАДН₂ до НАД в митохондриях посредством цепочки электронного транспорта, связанного с окислительным фосфорилированием. При снижении доставки кислорода к клеткам электронный транспорт сразу же прекращается. НАД становится недоступным для окисления лактата, в результате чего происходит накопление последнего [3, 9].

Доступность кислорода на тканевом уровне — важная детерминанта окислительно-восстановительного потенциала клеток. Повышенный уровень лактата является маркером гипоксии мозга. Высокое содержание лактата всегда указывает на критическое состояние пациента и является прогностически неблагоприятным [29].

8. Гиповитаминозы.

Образующийся из лактата пируват подвергается окислительному декарбоксилированию (2-й этап аэробного распада углеводов). Процесс окислительного декарбоксилирования пировиноградной кислоты (рис. 6) катализирует сложный фермен-

тативный ПВДК, включающий 3 фермента и 5 кофакторов [тиаминдифосфат (ТДФ) — витамин В₁, ЛК — липоевая кислота, ацетил-КоА, флавинадениндинуклеотид (ФАД) — витамин В₂, НАД — витамин РР]. Таким образом, дефицит витаминов также может привести к нарушению активности ферментов, избыточному накоплению пирувата и лактата [3, 23].

9. Гиперлактатемия у новорожденных детей.

Тест на лактат имеет особое значение в практике отделений патологии новорожденных [6]. Наиболее часто увеличение концентрации лактата в плазме крови у новорожденных обусловлено тяжелой гипоксией различного генеза и указывает на сдвиг обменных процессов в сторону анаэробного гликолиза. Высокие уровни лактата в крови представляются надежным инструментом для оценки тяжести асфиксии у родившихся детей с низкой оценкой по шкале Апгар. Однако концентрация лактата является также маркером метаболического ацидоза, сепсиса, поэтому результаты динамического наблюдения за уровнем лактата в раннем неонатальном периоде бывают неоднозначны. В таком случае диагностическая ценность этого показателя обладает низкой чувствительностью [6].

Исследование концентрации лактата у новорожденных в критическом состоянии применяют как скрининговый метод диагностики респираторных и гемодинамических нарушений. Высокие показатели лактата в плазме крови при поступлении новорожденного в отделение реанимации являются неблагоприятным прогностическим признаком и свидетельствуют о высоком риске летального исхода [13].

Полученные на 30-й минуте после родов показатели дефицита оснований и уровня лактата крови у новорожденных могут быть использованы в качестве прогностических признаков неврологических нарушений после перенесенной перинатальной асфиксии. Лактатемия меньше 5 ммоль/л и/или дефицит оснований менее 10 ммоль/л не приводили к неврологическим осложнениям. Концентрация лактата более 9 ммоль/л была связана с умеренной

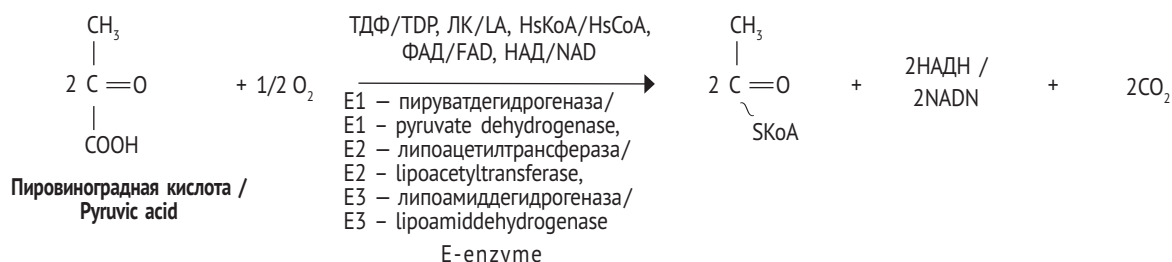


Рис. 6. Окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты [3]

Fig. 6. Oxidative decarboxylation of pyruvic acid [3]

или тяжелой энцефалопатией с чувствительностью 84 % и специфичностью 67 % [20].

10. Митохондриальные заболевания.

Митохондриальные болезни (МБ) или митохондриальные цитопатии — это обширная группа заболеваний, обусловленных генетическими, структурными и биохимическими дефектами митохондрий, нарушением тканевого дыхания и, как следствие, недостаточностью энергетического обмена.

В результате окислительного фосфорилирования происходит синтез АТФ. Это особенно важно для нервной ткани, которая зависит от уровня окислительного метаболизма глюкозы, чем и объясняют системный характер клинических проявлений при МБ, но с преимущественным поражением центральной нервной и мышечной систем [28]. Однако у многих пациентов можно наблюдать отклонения и со стороны **сердечно-сосудистой системы** (кардиомиопатия, чаще гипертрофическая, нарушения ритма сердца), **почек** (тубулопатии по типу синдрома де Тони–Дебре–Фанкони: фосфатурия, глюкозурия, аминокислотурия, метаболический ацидоз, почечная недостаточность), **печени** (гепатомегалия, печеночная недостаточность), **желудочно-кишечного тракта** (рвота, диарея, атрофия ворсинок кишечника, экзокринная недостаточность поджелудочной железы), **системы кроветворения** (панцитопения), **эндокринной системы** (задержка роста, нарушение полового развития, гипогликемия, сахарный и несахарный диабет, гипотиреоз, гипопаратиреоидизм, гипопитуитаризм) [12, 17].

Частота встречаемости митохондриальных заболеваний по данным разных авторов колеблется от 1–2 : 10 000 до 1 : 35 000 человек [17, 28, 32].

По происхождению МБ делят на первичные (наследственные) и вторичные. Генетические нарушения в митохондриях находятся под двойным контролем — ядерной и митохондриальной ДНК. Ведущие причины возникновения первичной (наследственной) митохондриальной патологии — это мутации в генах, кодирующих белки, задействованные в процессах энергообмена клеток, включая нарушения процессов окислительного фосфорилирования, цикла Кребса, активности ПВДК, цитохрома С-оксидазы, электронно-транспортной цепи митохондрий, карнитин-пальмитил-трансферазы 1, дефекты окисления жирных кислот и др. [11].

К настоящему времени известно более 2000 генов, прямо или косвенно контролирующих функцию митохондрий [10, 24, 32], в том числе по данным OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) [31]. Величина клинических проявлений генетического

дефекта при МБ может быть большой или малой, и она может существенно изменяться, медленно нарастая во времени.

Тяжелые формы МБ проявляются уже в neonatalном периоде, в то время как более легкая форма может не иметь клинических проявлений вплоть до подросткового возраста.

Симптомы neonatalной формы МБ часто носят тяжелый характер, манифестируют обычно как «метаболический кризис» в сочетании с поражением одного или нескольких органов [6]. Характерно появление с первых дней жизни ребенка дыхательных (диспноэ, одышка, обструктивные состояния) и неврологических (мышечная гипотония, судороги, эпизоды нарушения сознания) расстройств; возможны отказ от пищи, рвота, гепатомегалия, сыпь на коже. В дальнейшем отмечаются задержка физического и умственного развития, мышечная слабость. МБ могут сопровождаться аномалией развития органов зрения и слуха [17].

Melas-синдром (мутация A3243G в гене *MTTL1* транспортной РНК аминокислоты лейцина), синдром Merrf (точечные мутации митохондриальной ДНК), синдром Narp [мутации гена АТФазы матричной ДНК (MTATP6; MIM *516060)], синдром Кернса–Сейра — наиболее известные и относительно часто встречающиеся формы митохондриальных энцефаломиопатий [7, 32].

Малозначимые дефекты ферментов митохондрий приводят лишь к неспособности пациента выдерживать физическую нагрузку, соответствующую его возрасту, и не сопровождаются серьезными болезненными проявлениями. Симптоматика легкой формы МБ довольно вариабельна и порой имеет непостоянный характер. Как правило, клиническому проявлению предшествует стресс, приступ судорог или инфекция.

Общим для МБ является низкий «порог» чувствительности к дефициту кислорода, проявляющийся в склонности к лактат-ацидозу, поскольку мутации ферментативного митохондриального комплекса в дыхательной цепи (что может быть причиной нарушения реакций фосфорилирования/дефосфорилирования) могут приводить к накоплению лактата. Подобные клинические проявления могут быть схожими с **синдромом Рейо** (невоспалительная энцефалопатия, сопровождающаяся жировой инфильтрацией печени, повышением уровней печеночных трансаминаз или аммиака в сыворотке крови в три раза и более у детей старше 5 лет, переносивших грипп и получавших салицилаты), но развиваются у детей в возрасте до 5 лет с различными метаболическими болезнями. Такие отклонения характеризуют

как Рейо-подобный синдром [17]. Эта патология может быть обусловлена также наследственными нарушениями окисления жирных кислот, дефицитом среднецепочечной ацил-коэнзим А-дегидрогеназы, дефектами в метаболизме аминокислот или в цикле обмена мочевины [11, 36].

Дисфункция митохондрий может иметь вторичный приобретенный характер, сопровождая основной патологический процесс [17].

Митохондриальные болезни трудны для диагностики. Одна и та же мутация может вызывать разные симптомы, а один и тот же клинический фенотип — формировать разные мутации. Для постановки диагноза МБ важен комплексный подход, основанный на генеалогическом, клиническом, биохимическом, морфологическом (гистологическом), молекулярно-генетическом анализе [32].

Важно учитывать, что гиперлактатемия является ведущей биохимической аномалией у детей с МБ, и при отсутствии гипоксии ее следует рассматривать как основной маркер для подтверждения нарушений метаболизма митохондрий [24].

Лактат-ацидоз является клиническим синдромом, возникающим при повышении уровня лактата крови вследствие его гиперпродукции и/или снижения элиминации [15, 26], а также формой метаболического ацидоза, обусловленного резким увеличением содержания в крови лактата (более 5,0 ммоль/л) и снижением рН ниже 7,35.

Для пациентов с лактат-ацидозом характерны общая слабость, усталость, апатия, тошнота и рвота, шумное глубокое дыхание (Куссмауля), угнетение сознания, кома.

Используется следующая классификация лактат-ацидоза [6, 15, 26]:

тип А — наблюдается при гипоксии и гипоперфузии. Тканевая гипоксия развивается при отравлении СО, тяжелой астме и тяжелой анемии, недостаточности кровообращения, отеке легких. Гипоперфузия развивается также в состоянии шока (кардиогенного, геморрагического, септического);

тип В — возникает при нормальной оксигенации тканей. Его также называют «метаболическим», так как его причиной могут быть патология печени, почек, СД. Подразделяется на 3 подтипа:

В1 — при уже существующем метаболическом заболевании (СД, болезни печени и почек, некоторые инфекции, неопластические процессы, судорожный синдром, травмы и др.);

В2 — обусловлен некоторыми препаратами или ядами (ацетаминофен, салицилаты, бигуаниды, кокаин, диэтиловый эфир, метанол, этанол, теофиллин и др.);

В3 — включает достаточно редкие врожденные аномалии, связанные с нарушением митохондриального окисления пирувата.

Тип А — наиболее часто встречающийся в клинической практике. Тип В — расстройства данного типа не сопровождаются тканевой гипоксией вплоть до терминальных стадий заболеваний.

Лактат-ацидоз (молочнокислая кома) — крайне редкое, очень опасное осложнение лактат-ацидоза, вызванное некоторыми патологическими состояниями (заболеваниями или синдромами), которое может закончиться летальным исходом [5, 15, 20].

Выявление причины лактат-ацидоза и дифференциальная диагностика его типа считаются решающим фактором для выбора стратегии лечения. В качестве факторов, способствующих развитию лактат-ацидоза, могут рассматриваться следующие состояния: инфекционные и воспалительные заболевания, массивные кровотечения, МБ, СД. Встречается чаще у взрослых по причине хронического алкоголизма и других интоксикаций, тяжелых физических нагрузок, печеночной или почечной недостаточности [15]. Почти половина случаев тяжелого лактат-ацидоза приходится на пациентов с СД.

Лактатацидотическая кома (ЛАК) у больных СД встречается значительно реже (0,006–0,008 %), чем диабетическая кетоацидотическая кома (ДКАК). ЛАК при СД развивается вследствие избыточного накопления в крови и тканях молочной кислоты, что, в свою очередь, приводит к ацидозу. Предрасполагают к развитию ЛАК у таких пациентов тяжелые сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем, печени, почек [1, 25].

Клиника ЛАК развивается обычно достаточно быстро, в течение нескольких часов. У больных появляются жажда, тошнота, рвота, головные боли, боли в животе, диффузные мышечные и загридинные боли, учащение дыхания, сонливость или бессонница. В динамике состояние пациентов прогрессивно ухудшается [1, 5, 19]. Отсутствуют признаки, характерные для ДКАК (сухость кожи, слизистых оболочек и языка, запаха ацетона в выдыхаемом воздухе). Нет кетонемии.

Для ЛАК при СД характерны: чаще небольшая гипергликемия (иногда нормогликемия), концентрация молочной кислоты в сыворотке >4,0 ммоль/л, снижение рН крови <7,35, снижение также концентрации гидрокарбонатных ионов (HCO_3^-) до 10 ммоль/л и ниже (в норме около 20 ммоль/л). Выявляются гиперазотемия и гиперлипидемия [5].

Лечение при лактат-ацидозе нужно начинать в соответствии с причиной, которая его вызвала. При хронической почечной недостаточности необходимо провести гемодиализ или перитонеаль-

ный диализ, при СД исключить прием бигуанидов. Одновременно нужно нормализовать параметры внутренней среды — pH, pO_2 , HCO_3^- , Na^+ , K^+ [1, 21].

Лактат-ацидоз представляет серьезную угрозу из-за высокого риска отека мозга и летального исхода. Вероятность смерти повышается при отсутствии медицинской помощи в ближайшие часы после возникновения первых симптомов.

На догоспитальном этапе необходимо использование инфузии физиологического раствора, оксигенотерапию.

Основные принципы лечебной тактики ЛАК при СД в реанимационном отделении или отделении интенсивной терапии не отличаются от терапии ДКАК, однако имеют ряд особенностей. Инсулинотерапию проводят микроструйными [0,05–0,1 ед/(кг·ч)] внутривенными введениями на 5 % глюкозе в связи с невысокими уровнями гликемии. Ведущее значение имеет устранение ацидоза. В тяжелых случаях, при уровнях pH крови 7,0–7,1 и ниже, лечение включает внутривенное капельное введение бикарбоната натрия, перитонеальный диализ или гемодиализ, искусственную вентиляцию легких, медикаментозную коррекцию сопутствующих заболеваний [1, 5]. К сожалению, прогноз при лактатацидотической коме часто неблагоприятный. Летальность достигает 70–80 %.

При установленном диагнозе МБ проводится патогенетическое и симптоматическое лечение, поскольку лечение пока только разрабатывается. Терапия осуществляется энерготропными препаратами, к которым относят: кофакторы энергообмена (витамины группы В, РР, L-карнитин), антиоксиданты (витамины С, Е), вещества, переносящие электроны (коэнзим Q, цитохром С, янтарная кислота), нацеленные на нормализацию метаболизма и обеспечение адекватной энергетики митохондрий. В лечении очень важно соблюдение диеты, режима дозированных нагрузок, медикаментозная коррекция неотложных состояний [17, 32]. К сожалению, МБ с трудом поддаются лечению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка уровня лактата важна как специалистами в отделениях реанимации и интенсивной терапии, хирургии, травматологии, роддомах и перинатальных центрах, спортивной медицине, так и педиатрами широкого профиля. Необходимо обращать внимание на изменение концентрации лактата крови, уметь оценивать выраженность гиперлактатемии, анализировать возможные причины ее возникновения, сопоставлять с клиническими отклонениями в состоянии здоровья ребенка.

Измерение лактата каждые 1–2 ч необходимо в наиболее острых ситуациях, учитывая неблагоприятный прогноз для здоровья и жизни пациента при развитии лактат-ацидоза. Очень высокие уровни лактата связаны с высоким уровнем летальности. Раннее выявление и преодоление гиперлактатемии в этих случаях может быть ключевым моментом.

В случае значительного увеличения лактата в крови и прогрессирующего нарушения состояния пациента, педиатр должен знать алгоритм действий при развитии лактатного ацидоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации. 9-й выпуск. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. М.: 2019. 144 с. [Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoй pomoshchi bolnym sakharnym diabetom: Klinicheskiye rekomendatsii. 9th edition. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. Eds. Moscow, 2019. 144 p. (In Russ.)]
2. Анаев Э.Х. Лактат и легкие: от теории к практике // Пульмонология. 2014. № 6. С. 108–114. [Anayev EH. Laktat i legkiye: ot teorii k praktike. *Russian Pulmonology*. 2014;6:108-114. (In Russ.)]
3. Биохимия: учебник для вузов. под ред. чл.-корр. РАН, проф. Северина Е.С. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. [Biokhimiya: ucheb. dlya vuzov. chl.-korr. RAN, prof. Severina YS. ed. M.: GEOTAR-Media; 2004. (In Russ.)]
4. Биохимия: учебник для вузов. Под ред. проф. Даниловой Л.А. СПб.: СпецЛит, 2020. [Biohimiya: ucheb. dlya vuzov. prof. Danilova LA. ed. Saint Petersburg: SpecLit; 2020. (In Russ.)]
5. Дубинина И.И., Твердова Л.В., Берстнева С.В. Неотложные состояния в диабетологии: учебно-методическое пособие для студентов. Рязань, 2011. 39 с. [Dubinina II, Tverdova LV, Berstneva SV. Neotlozhnyye sostoyaniya v diabetologii: uch-metod. pos. dlya stud. Ryazan; 2011. 39 p. (In Russ.)]
6. Иванов Д.О. Нарушения кислотно-основного состояния. В кн.: Руководство по перинатологии. СПб.: 2019. Т. 2. С. 134, 141–142, 189. [Ivanov DO. Narusheniya kislotno-osnovnogo sostoyaniya V kn.: Rukovodstvo po perinatologii. Vol. 2. Saint Petersburg, 2019. P. 134, 141-142, 189. (In Russ.)]
7. Иллариошкин С.Н. Алгоритм диагностики митохондриальных энцефалопатий // Нервные болезни. 2007. № 3. С. 23–27. [Illarioshkin SN. Algoritmi diagnostiki mitokhondrialnykh entsefalomopatyi *Nervnyye bolezni*. 2007;3:23-27 (In Russ.)]
8. Мельник А.А. Роль лактата в клинической практике // Газета. Новости медицины и фармации. 2019. № 4. [Melnik AA. Rol laktata v klinicheskoy praktike. *Gazeta Novosti meditsiny i farmatsii*. 2019;(4) (In Russ.)]

9. Нельсон Д., Кокс М. Основы биохимии Ленинджера: учеб. Т. 2. Биоэнергетика и метаболизм. Лаборатория знаний, 2014. [Nelson D, Koks M. Osnovy biokhimii Lenindzhera: Ucheb. T. 2. Bioenergetika i metabolism. Laboratoriya znany; 2014 (In Russ.)]
10. Николаева Е.А., Сухоруков В.С. Современная диагностика митохондриальных болезней у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2007. Т. 52. № 4. С. 11–21. [Nikolayeva YeA, Sukhorukov VS. Sovremennaya diagnostika mitokhondrialnykh bolezney u detey. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2007;52(4):11-21 (In Russ.)]
11. Николаева Е.А., Мамедов И.С. Диагностика наследственных дефектов обмена жирных кислот у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2008. Т. 54. № 2. С. 51–65. [Nikolayeva YeA, Mamedov IS. Hereditary fatty acid metabolic defects in children: diagnosis and treatment. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2008;54(2):51-65. (In Russ.)]
12. Папаян А.В., Савенкова Н.Д., Левиашвили Ж.Г. Наследственный синдром де Тони–Дебре–Фанкони. В кн.: Клиническая нефрология детского возраста. СПб., 2008. С. 212–213. [Papayan AV, Savenkova ND, Leviashvili ZHG. Nasledstvennyy sindrom de Toni–Debre–Fankoni. V kn.: Klinicheskaya nefrologiya detskogo vozrasta. Saint Petersburg. 2008. P. 212-213 (In Russ.)]
13. Пшениснгов 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. С. 37–43. [Pshenisnгов KV, Aleksandrovich YUS, Blinov SA, Parshin YeV. Klinicheskoye znachenie issledovaniya kontsentratsii laktata u novorozhdennykh v kriticheskom sostoyanii. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2016;13(2):37-43. (In Russ.)]
14. Савустьяненко А.В. Вызывает ли метформин лактатацидоз? (Кохрановский систематический обзор: основные положения) // Новости медицины и фармации. 2011. № 11–12. С. 371–372. [Savustyanenko AV. Vyzyvayet li metformin laktatatsidoz? (Kokhranovsky sistematicheskyy obzor: osnovnyye polozheniya). *Novosti Meditsiny i Farmatsii*. 2011;(11-12):371-372. (In Russ.)]
15. Соловьева И.В. Лактат в оценке тяжести критических состояний. 2018. Режим доступа: <https://www.diakonlab.ru/files/Lactate%202018%20mail.pdf>. Дата обращения: 06.09.2021. [Solovyeva IV. Laktat v otsenke tyazhesti kriticheskikh sostoyaniy. 2018. Available from: <http://www.diakonlab.ru/files/Lactate%202018%20mail.pdf> (In Russ.)]
16. Строкова Т.В., Журкова Н.В., Павловская Е.В., Каранов Б.С. Редкие генетические заболевания, протекающие с поражением печени // Вопросы практической педиатрии. 2009. Т. 4. № 6. С. 32–39. [Strokova TV, Zhurkova NV, Pavlovskaya YeV, Kaganov BS. Rare genetic diseases that occur with liver damage. *Voprosy Prakticheskoy Pediatрии*. 2009;4(6):32-39 (In Russ.)]
17. Студеникин В.М., Глоба О.В. Митохондриальная патология у детей // Лечащий врач. 2016. № 1. С. 32–35. [Studenikin VM, Globa OV. Mitochondrial disorders in pediatric patients. *Lechashchi Vrach*. 2016;(1):32-35 (In Russ.)]
18. Сурков А.Н. Гликогеновая болезнь у детей: проблемы диагностики и лечения // Фарматека. 2014. № 11. С. 28–33. [Surkov AN. Glycogen disease in children: the problems of diagnosis and treatment. *Farmateka*. 2014;(11):28-33. (In Russ.)]
19. Тыртова Л.В. Эндокринные заболевания у детей и подростков: учеб. метод. пос. Ч. 1. СПб.: 2017. 56 с. [Tyrtova LV. Endokrinnyye zabolevaniya u detey i podrostkov: ucheb. metod. pos. Part 1. Saint Petersburg; 2017. 56 p. (In Russ.)]
20. Хрептович Б. Лактат в крови человека. Значение исследования. Интерпретация результатов. 2016. Режим доступа: <http://www.labix.com.ua/files/1379078313.pdf>. Дата обращения: 06.09.2021. [Khreptovich B. Laktat v krovi cheloveka. Znachenie issledovaniya. Interpretatsiya rezultatov. 2016. Available from: <https://www.labix.com.ua/files/1379078313.pdf> (In Russ.)]
21. Ahmed H, De Bels D, Attou R, et al. Elevated Lactic Acid During Ketoacidosis: Pathophysiology and Management. *J Transl Int Med*. 2019;7(3):115-117. DOI: 10.2478/jtim-2019-0024
22. Al-Abdwani R. Metformin-induced Lactic Acidosis Reported in the Youngest Pediatric Patient with Impaired Renal Function. *Oman Med J*. 2020;35(4):e162. DOI: 10.5001/omj.2020.104
23. Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, et al. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(10):1127-1140. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.06.012
24. Bravo-Alonso I, Navarrete R, Vega A, Ruiz-Sala P, et al. Genes and Variants Underlying Human Congenital Lactic Acidosis – From Genetics to Personalized Treatment. *J Clin Med*. 2019;8(11):1811. DOI: 10.3390/jcm8111811
25. Cox KC, NC, Carney EE, et al. Prevalence and significance of lactic acidosis in diabetic ketoacidosis. *Emergency Medicine. J Crit Care*. 2012;27(2):132-137. DOI: 10.1016/j.jcrc.2011.07.071
26. Foucher CD, Tubben RE. Lactic Acidosis. 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470202/>
27. Goonoo MS, Morris R, Raithatha A, Creagh F. Metformin-associated lactic acidosis: reinforcing learning points. *BMJ Case Rep*. 2020;13(9): e235608. DOI: 10.1136/bcr-2020-235608

28. Haas RH, Parikh S, Falk MJ, et al. The In-Depth Evaluation of Suspected Mitochondrial Disease. The Mitochondrial Medicine Society's Committee on Diagnosis. *Mol Genet Metab.* 2008;94(1):16-37. DOI: 10.1016/j.ymgme.2007.11.018
29. Kruse O, Grunnet N, Barfod C, et al. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2011;19:74. DOI: 10.1186/1757-7241-19-74
30. Nie Y, Zhang Y, Liu L, Zhu X. Serum Lactate Level Predicts Short-Term and Long-Term Mortality of HBV-ACLF Patients: A Prospective Study. *Ther Clin Risk Manag.* 2020;16:849-860. DOI: 10.2147/TCRM.S272463
31. OMIM. [Internet] Available from: <https://www.omim.org/>
32. Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med.* 2015;17(9):689-701. DOI: 10.1038/gim.2014.177
33. Pham AQT, Xu LHR, Moe OW. Drug-Induced Metabolic Acidosis. *F1000Res.* 2015;4: F1000. DOI: 10.12688/f1000research.7006.1
34. Posma RA, Hulman A, Thomsen RW, et al. Metformin use and early lactate levels in critically ill patients according to chronic and acute renal impairment. *Crit Care.* 2020;24(1):585. DOI: 10.1186/s13054-020-03300-y
35. Priyanka J, Dewan P, Gomber S, et al. Early lactate measurements for predicting in-hospital mortality in paediatric sepsis. *J Paediatr Child Health.* 2020;56(10):1570-1576. DOI: 10.1111/jpc.15028
36. Shah I. Lactic Acidosis in Children A Varied Presentation. *J Pediatr Intensive Care.* 2017;6(3):206-208. DOI: 10.1055/s-0036-1596065
37. Unal E, Pirinccioğlu AG, Yanmaz SY, et al. A different perspective of elevated lactate in pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2020;16(1):114-117. DOI: 10.4183/aeb.2020.114
38. Wang GS, Hoyte CJ. Review of Biguanide (Metformin) Toxicity. *J Intensive Care Med.* 2019;34(11-12): 863-876. DOI: 10.1177/0885066618793385

◆ Информация об авторах

Наталья Васильевна Паршина — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: duvip@yandex.ru

Любовь Андреевна Данилова — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой биологической химии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: lub89@yandex.ru

Надежда Сергеевна Дехтярева — студентка 4-го курса. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: dekhtyaryova.nadezhda@yandex.ru

◆ Information about the authors

Natalia V. Parshina – MD, PhD, Associate Professor, Department of Faculty Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: duvip@yandex.ru

Lyubov A. Danilova – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Biological Chemistry. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: lub89@yandex.ru

Nadezhda S. Dekhtyareva – 4th year Student. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dekhtyaryova.nadezhda@yandex.ru