

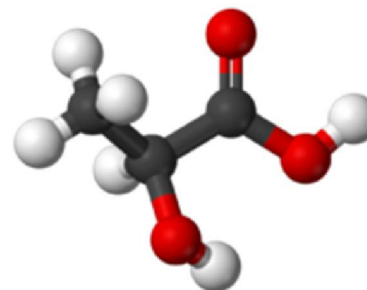
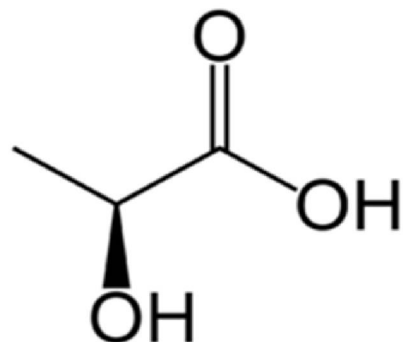


**ЛАКТАТ. МЕТАБОЛИЗМ.
КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ
ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ-
КЛИНИЦИСТОВ.**

**Мельник Александр
Александрович, к.б.н., 2014 г.**

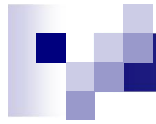


Что такое лактат ?



| | |
|--------------------------|--|
| Систематическое название | 2-гидрокси-пропановая кислота |
| Химическая формула | $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$ |
| Рацемическая формула | $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$ |

ЛАКТАТ ↔ МОЛОЧНАЯ КИСЛОТА



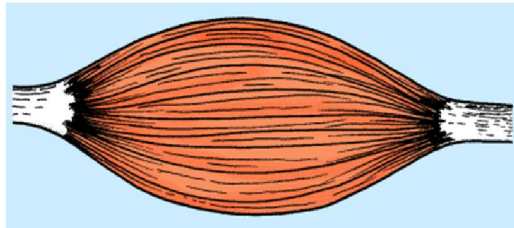
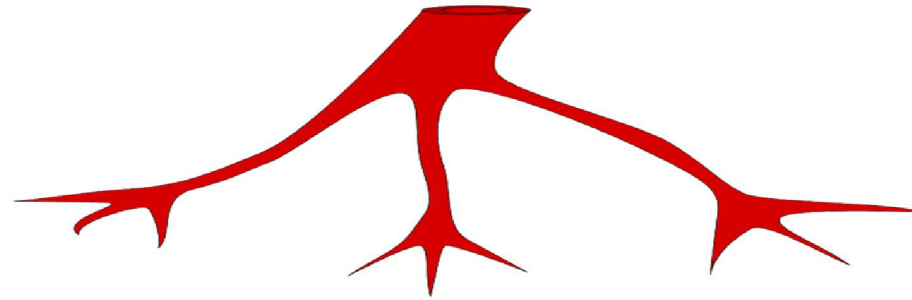
Лактат (молочная кислота) — продукт анаэробного метаболизма глюкозы (гликолиза), в ходе которого она образуется из пирувата под действием лактат дегидрогеназы.

При достаточном поступлении кислорода пируват подвергается метаболизму в митохондриях до воды и углекислоты.

В анаэробных условиях, при недостаточном поступлении кислорода, пируват преобразуется в лактат.

Ткани человеческого организма, способные продуцировать лактат:

- мЫШЦЫ
- эритроциты (пост оянные «производит ели» лакт ат а) – до 25%
- мозГ



N.B.! Лакт ат как продукт обмена углеводов в физиологических условиях образуется во всех клетках организма, но только некоторые органы и ткани могут в значительных количествах накапливать и извлекать из внеклеточной жидкости и молочную кислоту.

Утилизация лактата происходит в:

- печени
- почках
- в сердце
- скелетных мышцах.

Существует 4 основных способа **удаления лактата** из организма:

1. процесс окисления до CO_2 (удаляется $\sim 70\%$ общего объёма накопленной молочной кислоты);
2. переработка молочной кислоты в гликоген (в печени и мышцах) и в глюкозу (в печени) $\sim 20\%$;
3. переработка в белки (менее 10%);
4. вывод с мочой и потом ($2-3\%$).



Концентрация лактата в моче и спинномозговой жидкости

1. Концентрация лактата в моче ниже, чем в плазме крови (корковое вещество почек реабсорбирует лактат). При повышении концентрации лактата в плазме крови до 6-7 ммоль/л механизмы реабсорбции его в канальцах почек насыщаются и лактат выделяется с мочой.
2. В спинномозговой жидкости концентрация лактата несколько выше, чем в плазме крови. В связи с гликолитической активностью мозга и «затруднениями» при выравнивании концентраций на уровне гематоэнцефалического барьера гипервентиляция повышает этот физиологический градиент лактата.



Метаболизм лактата

Гликолиз – последовательность реакций окисления глюкозы в результате которых:

- *в анаэробных условиях образуется молочная кислота (лактат);*
- *в аэробных – пировиноградная кислота (пируват).*

Локализация процесса – цитоплазма.



Окисление глюкозы

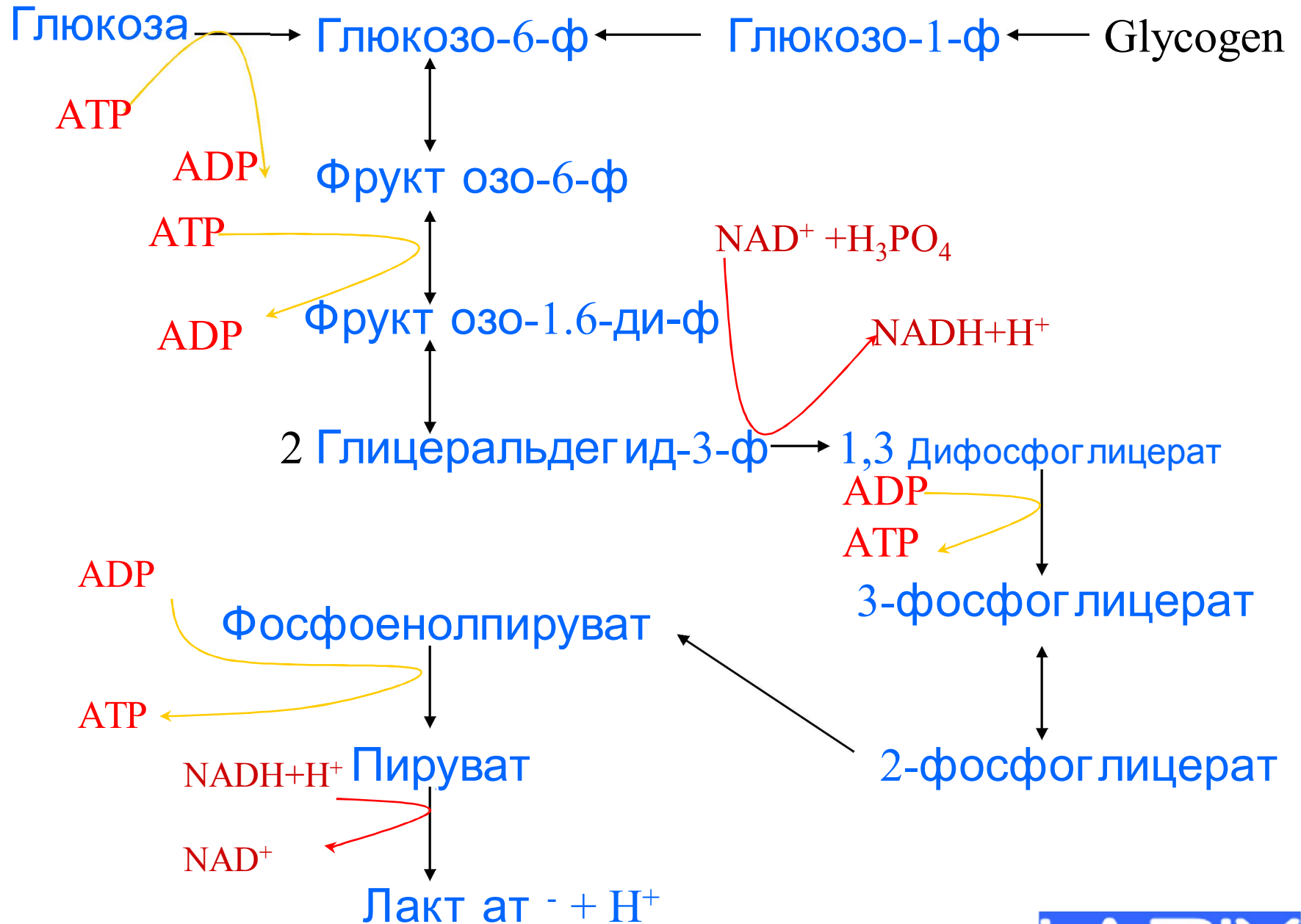
1 этап. Расщепление глюкозы до пирувата –
происходит в цитоплазме клеток.

2 этап. Окислительное декарбоксилирование
пирувата до ацетил-КоА происходит в матриксе
митохондрий;

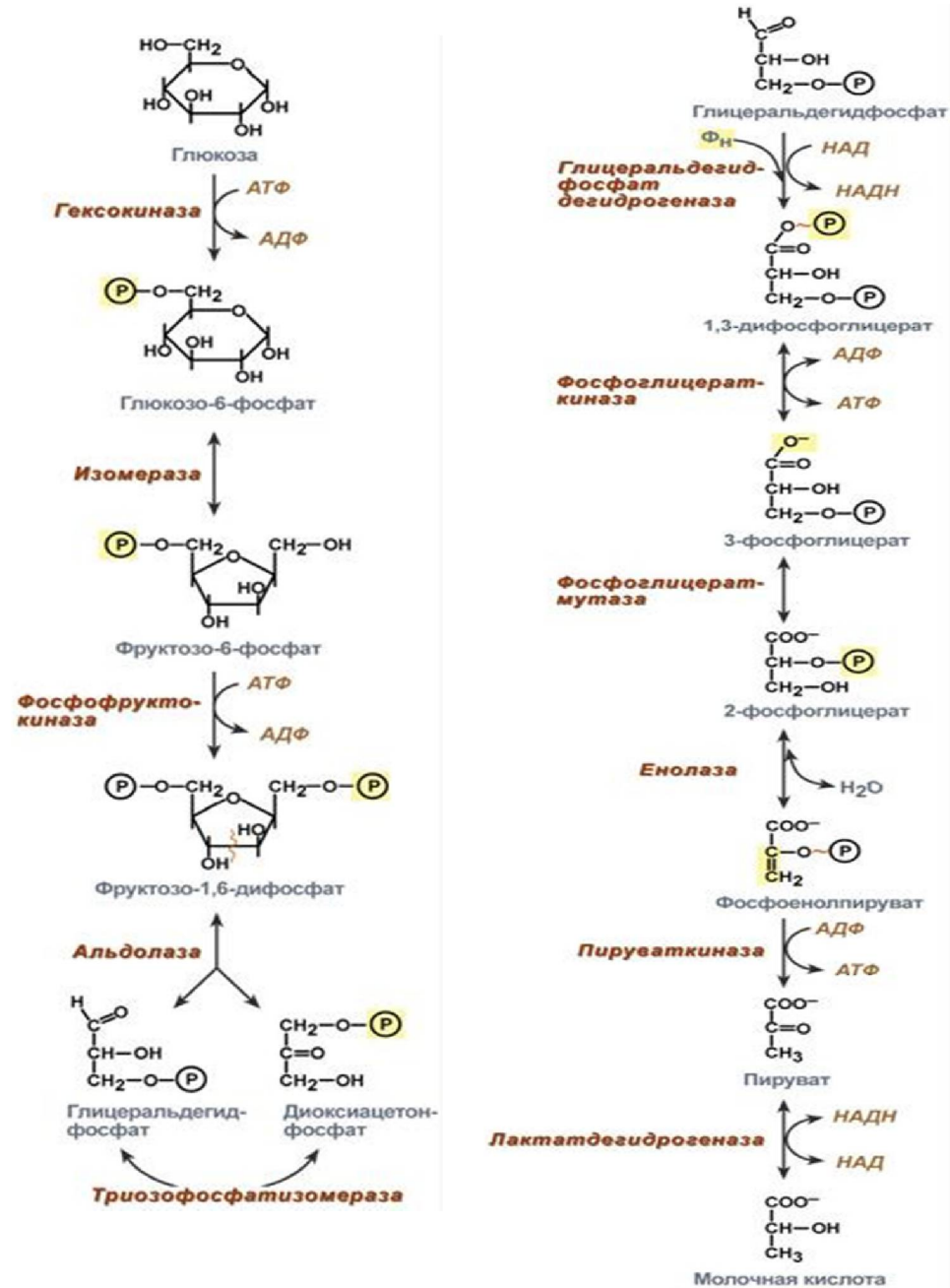
3 этап. Окисление ацетил-КоА в цикле
трикарбоновых кислот Кребса до CO_2 и H_2O
идет в матриксе митохондрий.

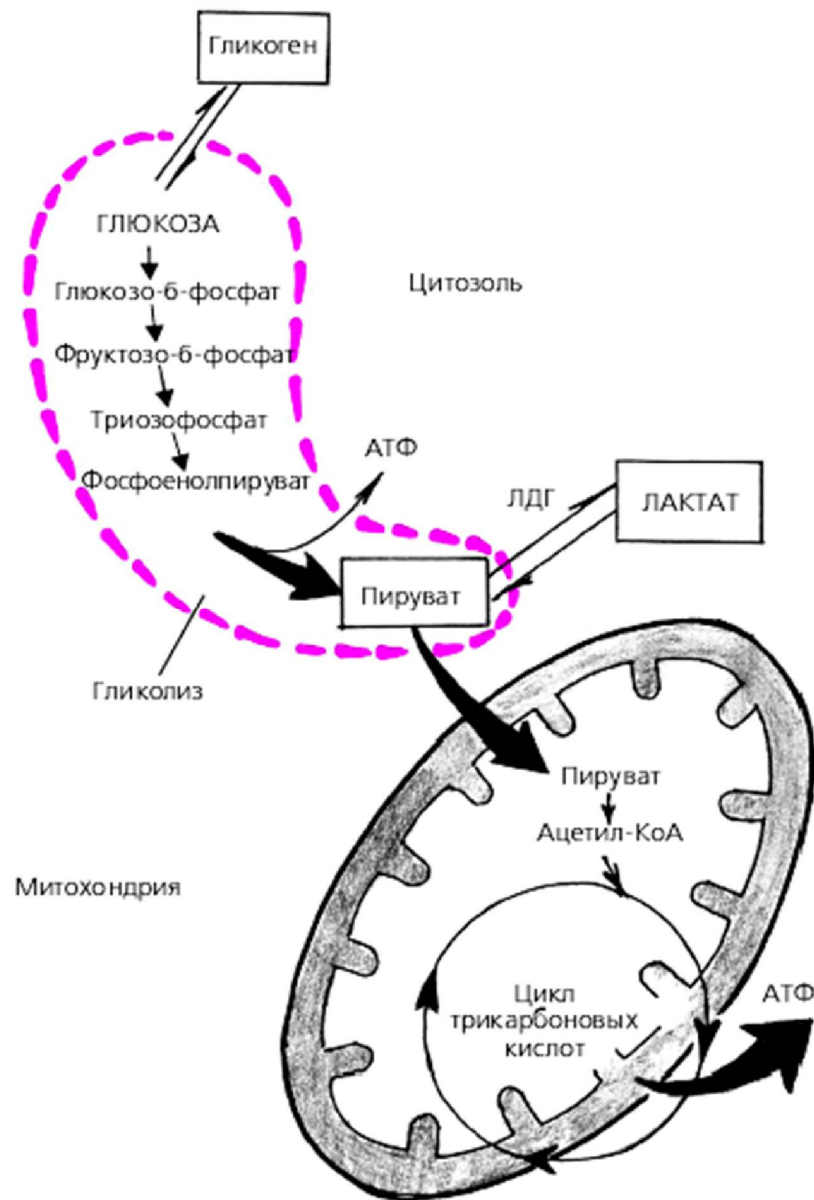
Энергетический баланс
полного аэробного окисления глюкозы
до CO_2 и H_2O - 38 молекул АТФ

ГЛИКОЛИЗ



ГЛИКОЛИЗ

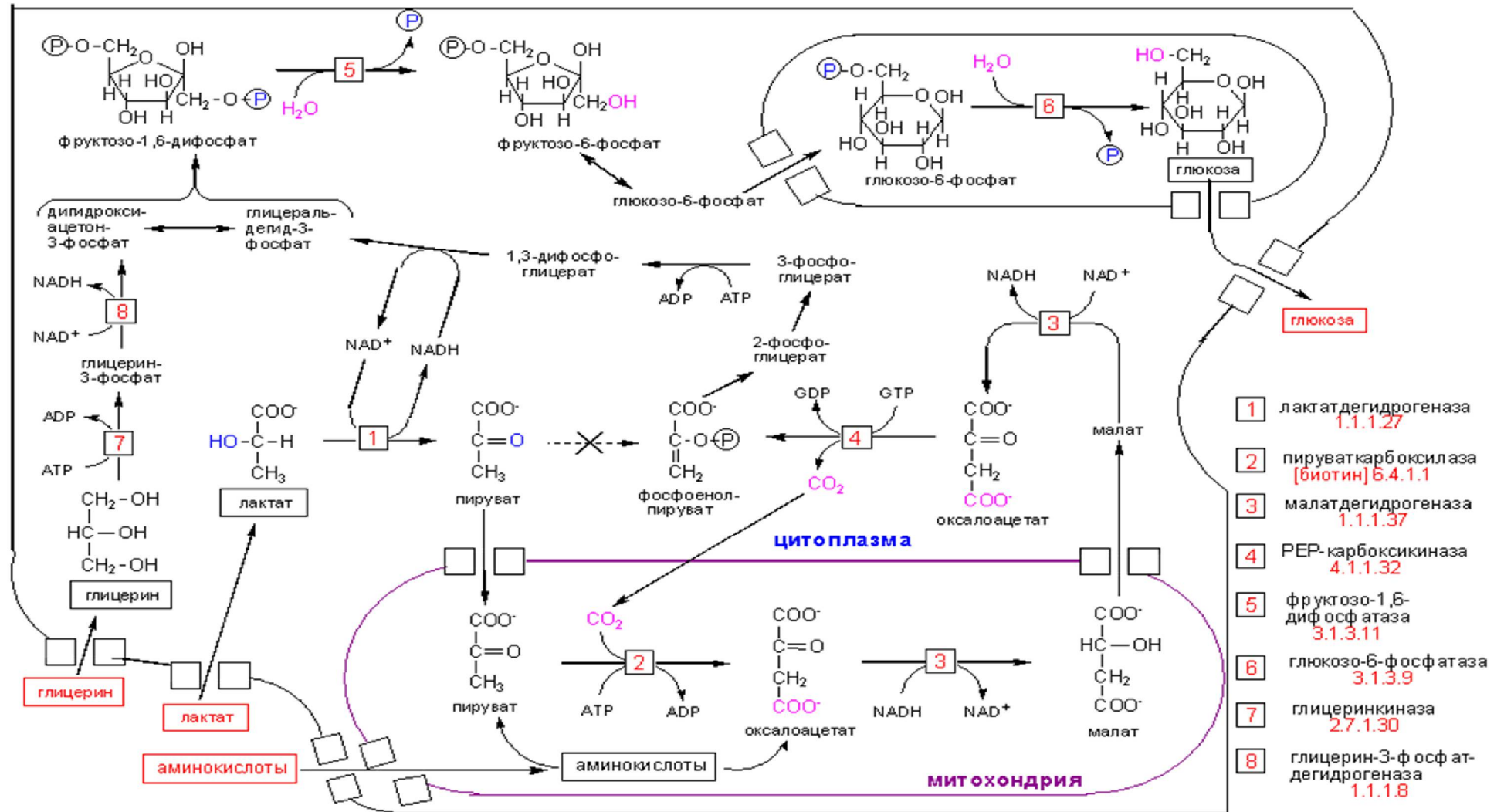




Лактат представляет метаболический "тупик": он не может утилизироваться в каких-либо других внутриклеточных реакциях и должен вновь превратиться в:

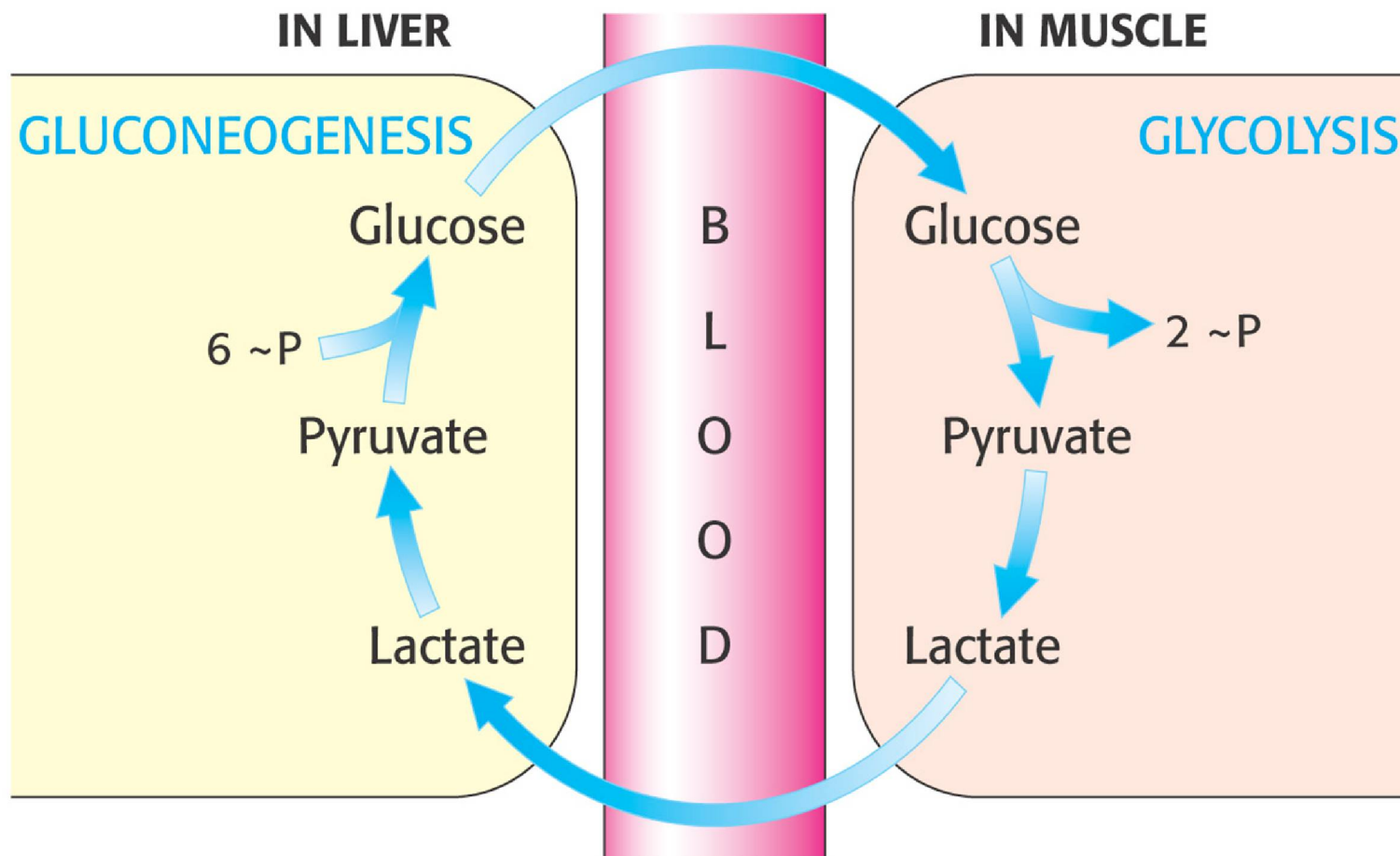
- пируват при глюконеогенезе или
- окислению до CO_2 и H_2O в ходе реакций цикла Кребса.

Глюконеогенез

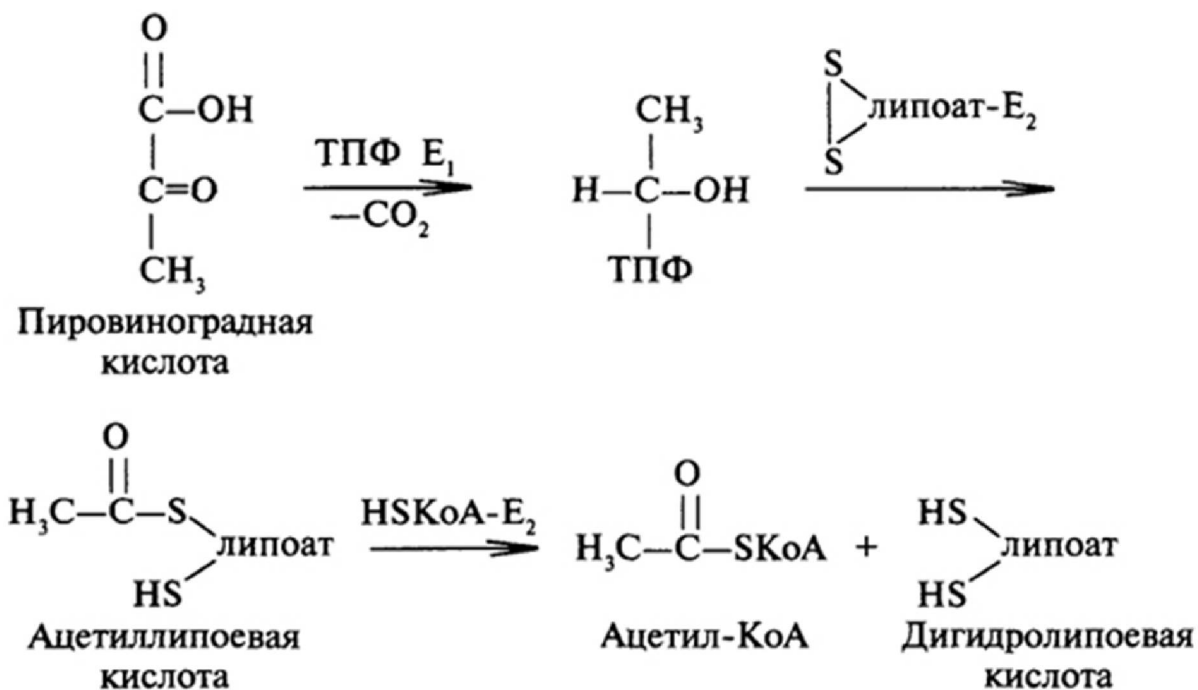


Глюконеогенез прот екает в основном по т ому же пут и, чт о и гликолиз, но в обрат ном направлении.

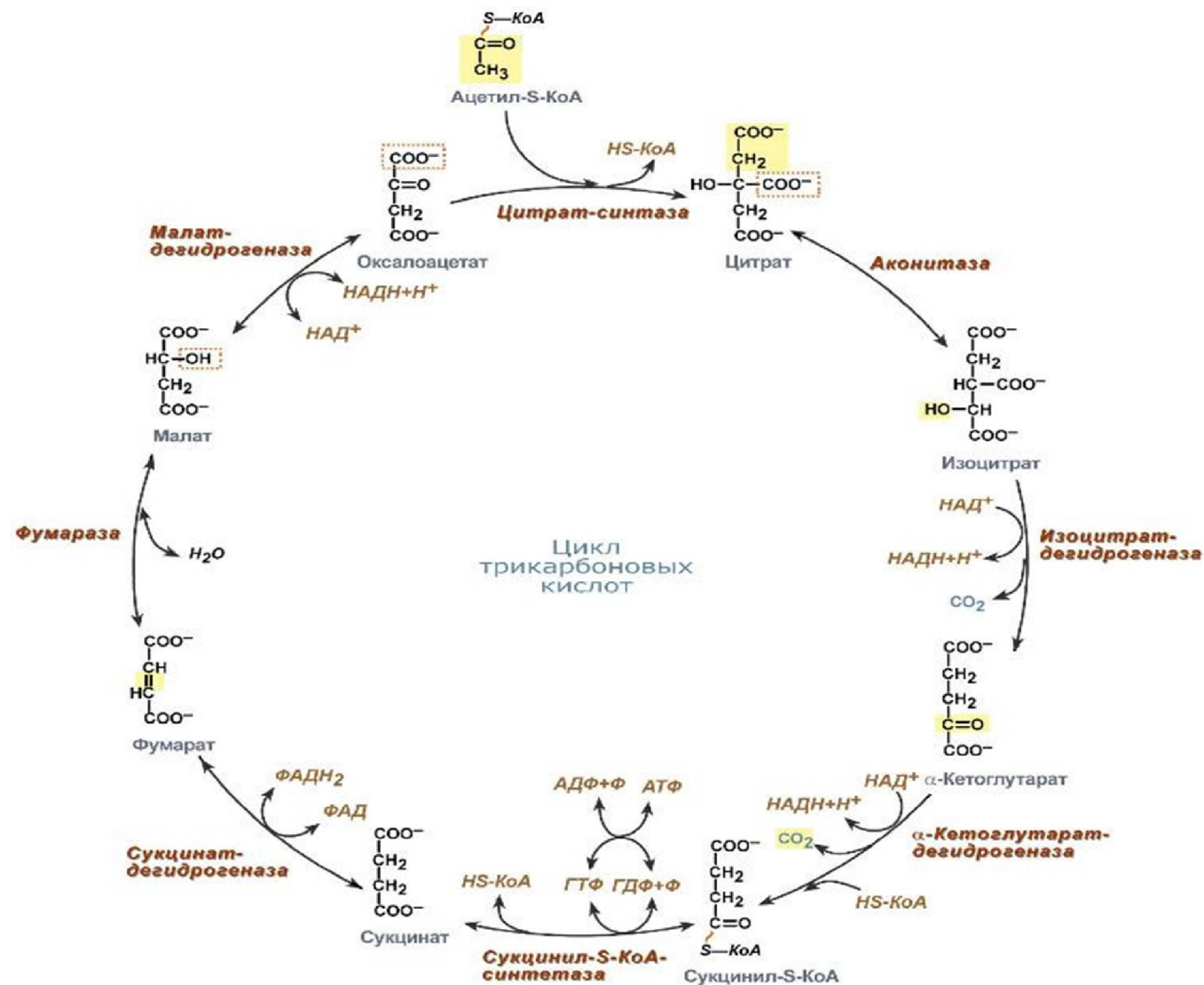
Печеночная лактат дегидрогеназа превращает лактат в пируват (субстрат для глюконеогенеза)
Глюкоза, образованная в печени, транспортируется к периферическим тканям с кровью

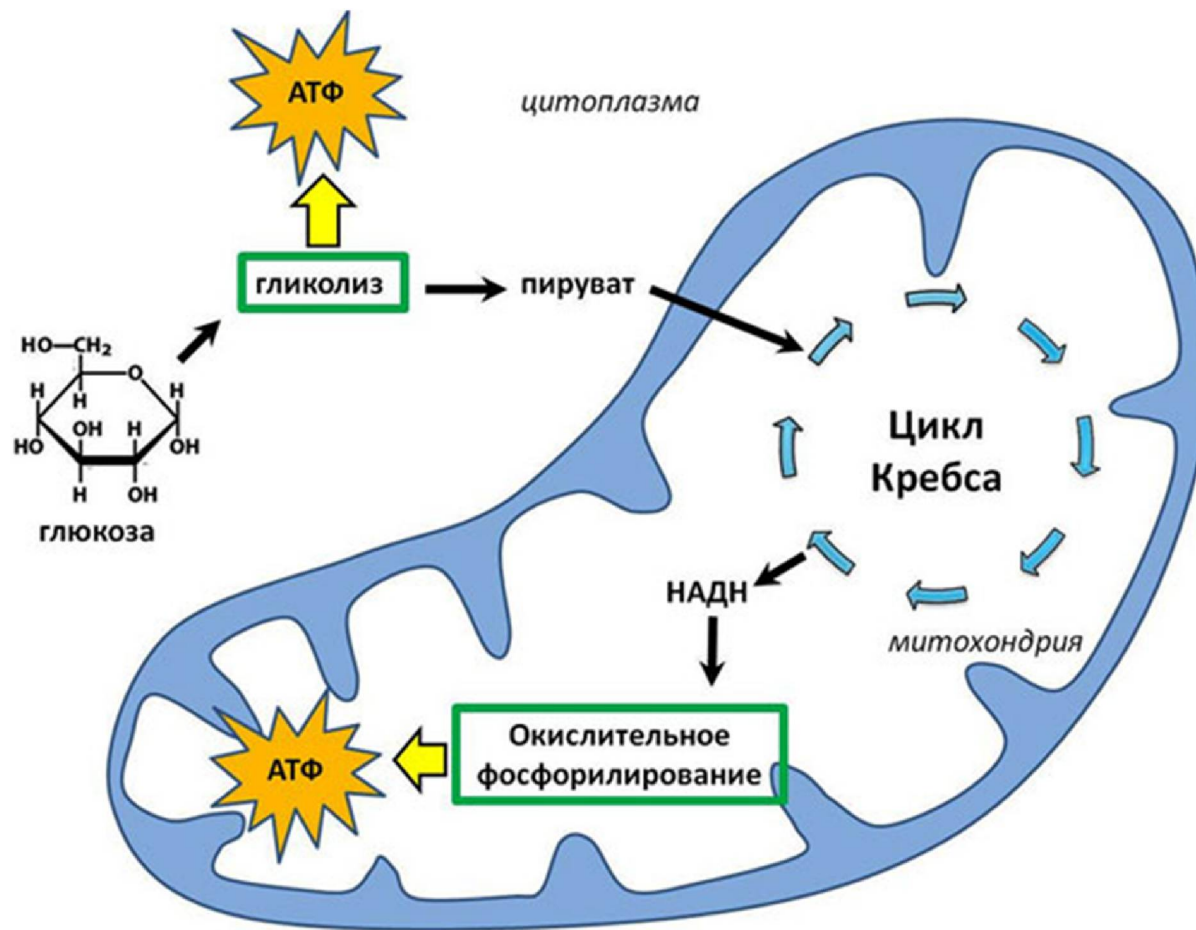


Превращение пирувата в Ацетил-КоА и включение его в цикл Кребса



Цикл трикарбоновых кислот

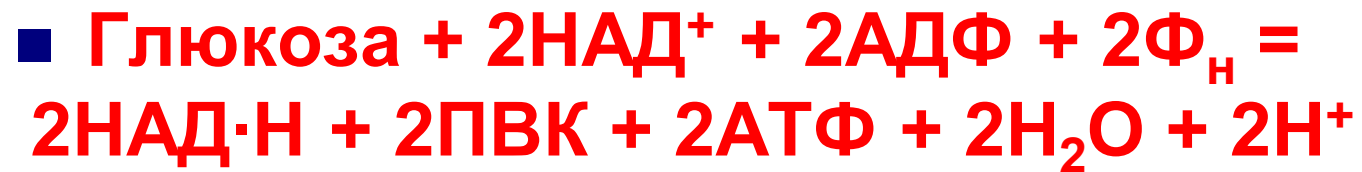








Общее уравнение гликолиза





АНАЭРОБНЫЙ ГЛИКОЛИЗ (11 реакций)



глюкоза

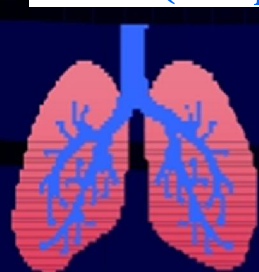


лактат

МЕТАБОЛИЗМ ГЛЮКОЗЫ В НОРМЕ

Кислород необходим для максимальной утилизации глюкозы при образовании АТФ (энергии)

НОРМАЛЬНОЕ ПОСТУПЛЕНИЕ КИСЛОРОДА



+O₂



ГЛЮКОЗА

Глюкоза - основной источник энергии в организме



CO₂

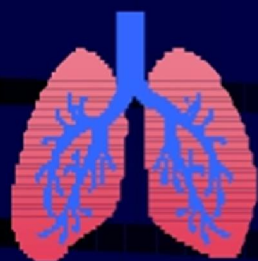
Конечные продукты метаболизма глюкозы: CO₂ и H₂O

H₂O

АНАЭРОБНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ ГЛЮКОЗЫ

НЕДОСТАТОЧНОЕ ПОСТУПЛЕНИЕ КИСЛОРОДА

Кислород необходим для максимальной утилизации глюкозы при образовании АТФ (энергии)

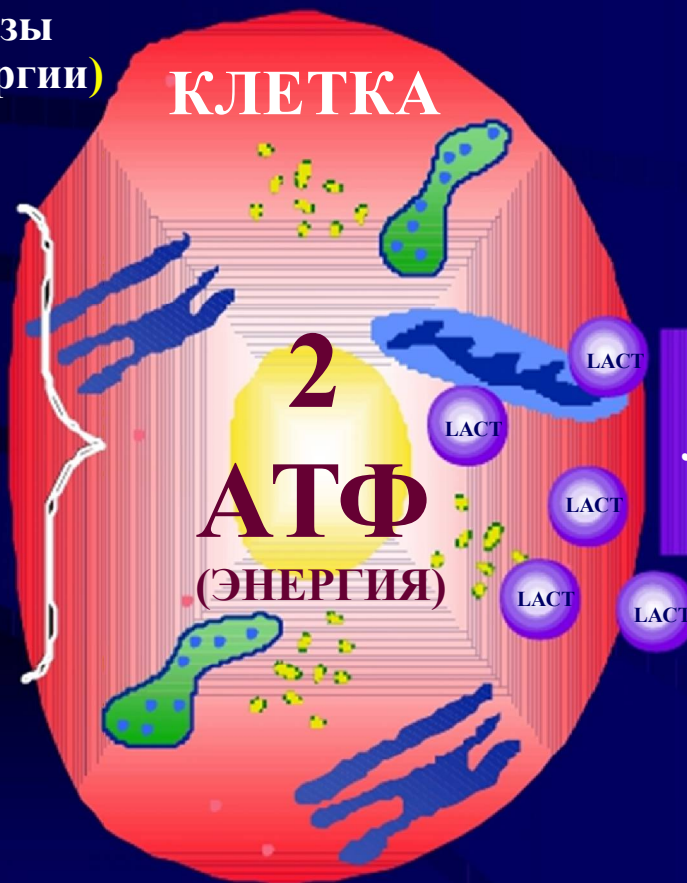


$-O_2$



ГЛЮКОЗА

Глюкоза - основной источник энергии в организме



Недостаток O_2 снижает производство АТФ (энергии) и приводит к образованию молочной кислоты

ЛАКТАТ

Образование молочной кислоты вызывает Лактат ацидоз. Содержание лактата, циркулирующего в Крови можно измерить.



Lac

Lac

Lac

Lac

Lac

Lac

Lac



**ЛАКТАТ ЯВЛЯЕТСЯ
НАИБОЛЕЕ БЫСТРЫМ И
ПРОГНОСТИЧЕСКИ
ЗНАЧИМЫМ ЛАБОРАТОРНЫМ
ПОКАЗАТЕЛЕМ НАЛИЧИЯ
ГИПОКСИИ В ОРГАНИЗМЕ**



Чем обоснована важность кисотно-основного метаболизма?



Для эффективного протекания процессов жизнедеятельности клеток концентрация рН должна находиться в жестких пределах

7.35-7.45 (7.40)

Снижение рН < 6.8 или > 7.8 приводит к гибели клеток и всего организма в целом

Lac

Lac

Lac

Клинически значимое содержание лактата

Lac

Lac

Lac

Lac

При критических состояниях:

- * умеренно увеличенное: 3.5 - 4.5 ммоль/л;
- * значительно увеличенное > 4.5 ммоль/л;

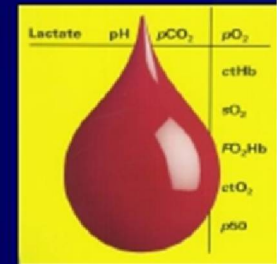


**При увеличении лактата > 8.0 ммоль/л
летальность увеличивается до 90% !**

Обоснование измерения лактата

- Лактат определяет опасность, «глубокая картина»- выявляет причину и уровень развития гипоксии тканей
- Лактат + «глубокая картина» кислородного статуса улучшают мониторинг больных в критическом состоянии

Лактат становится существенной частью экспресс-диагностики КОС и газов крови



| Lactate | pH | pCO ₂ | pO ₂ |
|---------|----|------------------|--------------------|
| | | | ctHb |
| | | | sO ₂ |
| | | | FO ₂ Hb |
| | | | ctO ₂ |
| | | | p50 |

Лактат - критерий выбора метода терапии

Пример -1 «Синдром низкого сердечного выброса»



время

**лактат
ммоль/л**

**добутрекс
мкг/кг**

10.30

12.0

11.0

11.30

8.0

7.0

12.30

6.0

5.0

13.30

4.0

3.0

14.30

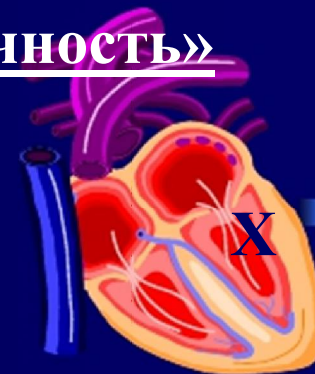
2.0

3.0

Заключение: терапия кардиотониками адекватна -
отмечалось увеличение СВ и улучшение
кислородного баланса в организме

Лактат - как критерий выбора терапии

Пример -2 «Левожелудочковая сердечная недостаточность»



время

лактат
ммоль/л

добутрекс
мкг/кг

10.30

8.0

8.0

11.30

8.0

9.0

12.30

10.5

11.0

13.30

12.0

12.5

14.30

14.6

14.0

Заключение: увеличение дозы кардиотоников не способствовало адекватной терапии. Принято решение использовать вспомогательное кровообращение. Налажена внутриаортальная баллонная контропульсация.





Гипоксический метаболический ацидоз в отделении интенсивной терапии

pH 7.23

pCO₂ - 32 мм рт.ст.

BE (-10.5) ммоль/л

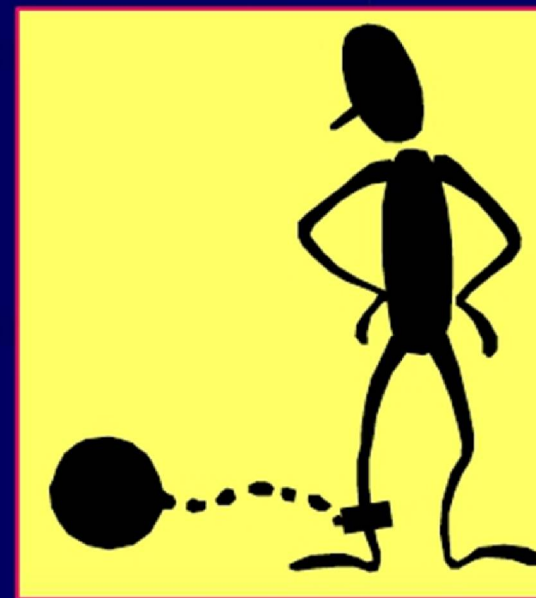
svO₂ 52 %

p_vO₂ 25.5 мм рт.ст.

Лактат 6.5 ммоль/л

K⁺ 3.5 ммоль/л

Ca₂₊ 0.68 ммоль/л



Лабораторные признаки лактат-ацидоза:



Symptoms of Acidosis

Central

- Headache
- Sleepiness
- Confusion
- Loss of consciousness
- Coma

Muscular

- Seizures
- Weakness

Intestinal

- Diarrhea

Respiratory

- Shortness of breath
- Coughing

Heart

- Arrhythmia
- Increased heart rate

Gastric

- Nausea
- Vomiting

□ повышение уровня лактата

□ увеличение анионного пробела

□ уменьшение содержания бикарбоната

□ снижение pH крови



Концентрация лактата в крови (норма)

Венозная кровь: **0,5 – 2,2 ммоль/л**

Артериальная кровь: **0,5 – 1,5 ммоль/л**

Норма - 0.5-1.5 ммоль/л Патология - 5-6ммоль/л и выше

- **Увеличение уровня лактата**

без каких-либо клинических проявлений:

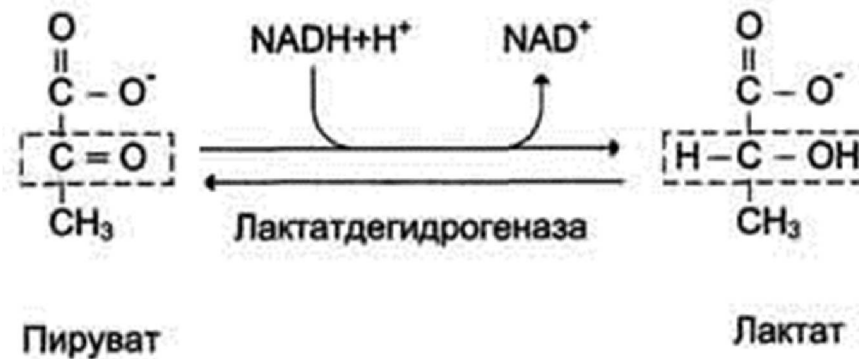
- при физической нагрузке;
- гипервентиляции;
- внутривенном введении глюкозы, физиологического раствора или бикарбоната;
- инъекции инсулина или адреналина.

- ❖ **При хронических заболеваниях, таких как:**

- тяжелая застойная сердечная недостаточность;
- заболевание легких;
- заболевание печени;
- сахарный диабет.

- Лактат-ацидоз** (молочнокислый ацидоз, лактацидемия) - патологическое состояние, возникающее при различных заболеваниях и синдромах, когда содержание молочной кислоты в сыворотке крови постоянно превышает нормальное его значение.

Лактат: Пируват=10:1





Типы нарушений уровня лактата крови

Лактацидоз как клинический синдром был впервые описан **Huskabee** в 1961 г.:

- это повышение уровня лактата крови вследствие его гиперпродукции или снижения элиминации, или сочетание этих факторов.

Cohen и **Woods** в 1976 г. выделили четыре типа лактацидоза: А, В1, В2, В3.



Лактатацидоз – Тип А

Тип А — наиболее частой встречающийся в клинической практике, является следствием снижения оксигенации тканей, то есть тканевой гипоксии:

- все виды шока;
- отравление монооксидом углерода;
- отеки легких;
- острая асфиксия;
- застойная сердечная недостаточность и др.

Лактатацидоз – Тип В1

Тип В1 — связан с такими заболеваниями:

- диабет ;
- болезни печени и почек;
- некоторые инфекции;
- неопластические процессы;
- судорожный синдром;
- лейкемия.

При большом судорожном синдроме уровень лактата повышается как вследствие ларингоспазма, так и вследствие гиперпродукции лактата в мышцах.

При бактериемии одним из механизмов повышения лактата является повреждение пируват дегидрогеназного комплекса эндотоксином бактерий.

При лейкемии и других неопластических процессах с хроническим повышением уровня лактата в крови его снижение является признаком эффективности и терапии цитостатиками

Лактатацидоз – Тип В2

Тип В2 — лактат-ацидоз связан с:

- массивными вливаниями фруктозы;
- многократным употреблением спиртных напитков;
- отравлением салицилатами;
- этаноловым или метаноловым спиртом;
- этанолгликолем;
- изониазидом;
- нитропруссидом.

Терапия диабета бигуанидами сопровождается лактацидозом вследствие снижения активности и пируват карбоксилазы, приводящей к ингибции глюконеогенеза. Повышается проницаемость клеточных мембран для глюкозы, но одновременно нарушается метаболизм конечных продуктов гликолиза, что сопровождается повышением лактата в крови.

Механизм лактацидоза при отравлении этанолом не совсем понятен. Предполагается влияние судорожного синдрома, а также повышение соотношения NADH/NAD.



Лактатацидоз – Тип В 3

Тип В3 — включает достаточное количество редкие врожденные аномалии, связанные с нарушением митохондриального окисления пирувата.

Генетически обусловленные дефекты ферментов:

- глюкозо-6-фосфат азы;
- фруктозо-1,6-фосфат азы;
- пируват карбоксилазы.



Клиническое значение измерения лактата крови

Измерение уровня лактата крови должно быть частью оценки любого больного в критическом состоянии !!!

Уровень лактата крови в качестве маркера сложных метаболических нарушений, является хорошим предиктором интенсивной терапии.



Клиническое значение измерения лактата крови (продолжение)

Политравма

По данным Roumen и Redl (1993 г.), лактат оказался лучшим предиктором развития респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности у больных с политравмой, нежели такая известная многокомпонентная шкала оценки критического больного как APACHE.


Снижение уровня лактата крови на фоне интенсивной терапии оказалось хорошим показателем ее адекватности.

Клиническое значение измерения лактата крови (продолжение)

Неврологические нарушения при асфиксии

Da Silva и Hemneber (2000 г.) показали значимость и сопряженность измеренных у новорожденного через 30 мин после родов таких параметров, как дефицит оснований и уровень лактата в крови в качестве прогностических признаков неврологических нарушений после перенесенной внутриродовой 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 или тяжелой энцефалопатией с чувствительностью 84% и специфичностью 67%.



Клиническое значение измерения лактата крови (продолжение) *Шок (1)*

При травматическом шоке гипервентиляция ведет к повышенному содержанию лактата; нарушение периферической перфузии и гипоксемия являются патологическим фоном повышенной продукции лактата. Развитием лактат-ацидоза способствует выброс в кровь катехоламинов при шоке: адреналин снижает поступление пирувата в цикл трикарбоновых кислот, вызывая сокращение сосудов в области и чревного нерва, а следовательно и печени, нарушается метаболизм избытка лактата. В то же время адреналин в умеренных дозах не вызывает лактат-ацидоза, имеющего клиническое значение. Вынужденное продолжительное введение внутривенно норадреналина сопровождается умеренным лактат-ацидозом, который снижает сократительную способность миокарда и вынуждает повышать дозу норадреналина. Лакцидемия при тяжелом шоке – плохой прогностический признак, в то же время лактат-ацидоз не характерен для умеренной гипоксемии с P_{aO_2} , равным 8 КПа. Содержание кислорода должно снизиться наполовину, прежде чем начнется накопление лактата.



Клиническое значение измерения лактата крови (продолжение)

Шок (2)

Тимербаев В.Х. с соавт., 2005 г. продемонстрировали значимость интероперационной динамики лактата крови,

от ражающего изменения тканевой перфузии и тканевого газообмена у больных с политравмой, осложнившейся геморрагическим шоком.

Динамику лактата крови авторы использовали в качестве критерия эффективности и проводимой терапии и предиктора летального исхода.



Клиническое значение измерения лактата крови (продолжение)

Неврологические нарушения

Mullner et. al.(1997 г.) показали прогностическую значимость лактата крови (100% специфичность при уровне лактата 16 ммоль/л) в развитии неврологических дефицитов после перенесенной фибрилляции желудочков.



Клиническое значение измерения лактата крови (продолжение)

Сепсис

Kellum (1998 г.) подчеркивает, что о лактатемия при септических состояниях связана не столько с кислородным дефицитом тканей, сколько с усилением аэробного и анаэробного гликолиза, параллельно с разобщенностью пируват дегидрогеназного комплекса.

Также автор отмечает диагностическую значимость уровня лактата *per se*, а его значимость в качестве маркера «неблагополучия».



Клиническое значение измерения лактата крови (продолжение)

Полиорганная недостаточность

В обзорной статье Nameed et al, (2003 г.) и посвященной проблемам доставки кислорода у критических больных, авторы подчеркивают неспецифичность таких традиционных признаков шока, как ЧСС, АД, температура кожи, диурез. Даже интерпретация таких параметров гемодинамики, как давление заклинивания в легочной артерии и сердечный выброс, может быть неоднозначной при прогрессировании шока.

Нарушение доставки кислорода к тканям, приводящее к повреждению метаболитов пирувата, будет выражаться в накоплении лактата, увеличении дефицита оснований, увеличении анионного промежутка и снижении системного pH.

Эти параметры играют также прогностическую роль в развитии такого осложнения, как полиорганная недостаточность, и, в конечном счете, в прогнозе уровня смертности.



Принципы и методы измерения лактата

- **1886 г.** - Gaglio впервые описал измерение уровня лактата. Для этого необходимо было 100—200 мл крови и несколько дней для получения результата;
- **1964 г.** Broder и Weil впервые применили метод диффузионной спектроскопии, существенно сократив время измерения, что позволило оценивать динамику уровня лактата у критических больных.



Принципы и методы измерения лактата (продолжение)

- создание специфического лактат-электрода в составе анализатора газов крови и КОС, что позволило получать лактат за 1—2 минуты измерения из 100—150 мкл цельной крови наряду с другими параметрами ургентной диагностики критического больного.

Заклучение.

На сегодня для выбора существует широкий спектр р
анализаторов КОС и метаболитов





Объективные ограничения в приобретении в данное время:

1. Стоимость анализа;
2. Дальнейшее обслуживание (расходные материалы, сервис).



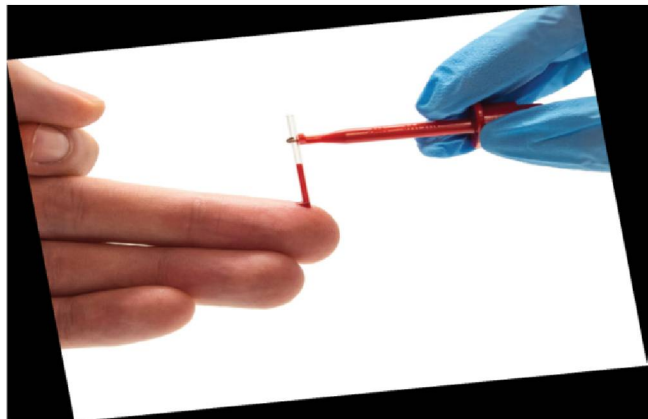
РЕШЕНИЕ ЕСТЬ !!!

Автоматический анализатор глюкозы и лактата Biosen C-line компании EKF-diagnostic GmbH



Принцип измерения: ферментативный,
амперометрический
Электроды: ферментативный чип-сенсор

Процедура измерения



I. Произвест и забор 20 мкл образца крови в капилляр.



II. Помест ит ь капилляр в пробирку и перемешат ь.



III. Уст ановит ь пробирку в прибор. Резулът ат через 20 сек.

Принцип измерения

Определение содержания лактата основывается на электрохимическом методе анализа с помощью специально разработанных для этих целей чип-сенсоров.



Проба автоматически подается в прибор на чип-сенсоры.

Здесь L-лактат, содержащийся в пробе, преобразовывается -

с помощью фермента с помощью иммобилизованного фермента лактат-оксидазы.

В результате реакции выделяется пировиноградная кислота и перекись водорода.

Перекись водорода регистрируется электродом.



Спасибо за внимание

