

Снисарь В.И., Сурков Д.Н.

ЛАКТАТ КАК ПРЕДИКТОР ТЯЖЕСТИ И СМЕРТНОСТИ ДЕТЕЙ И НОВОРОЖДЕННЫХ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

ГУ "Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины"

Рассмотрен вопрос о повышенном уровне лактата в крови как предикторе летальности в острый период больных, госпитализированных в педиатрические лечебные стационары, травмпункты или отделения интенсивной и неотложной помощи, а также о прогностической ценности лактатамии у новорожденных с тяжелой гипоксемией. При педиатрическом сепсисе/септическом шоке лактат может быть хорошим предиктором смертности у детей. Доказано, что лактат – один из надежных параметров для оценки гемодинамики в детской кардиохирургии. Показана взаимосвязь между асфиксией в родах и неврологическими нарушениями у новорожденных. Высокий уровень лактата в первый час жизни ребенка, рожденного в асфиксии, а также серийные измерения лактата в крови являются важным фактором прогноза неврологических нарушений от умеренной до тяжелой энцефалопатии. Чувствительность и прогностическая ценность содержания лактата являются высокими по сравнению с рН или дефицитом оснований.

Ключевые слова: *дети, лактат, прогностическая ценность.*

Современное лабораторное оборудование позволяет легко и быстро определять уровень лактата в крови – показатель, который не всегда учитывают при оценке тяжести больных. При критическом состоянии пациента мониторинг содержания лактата крови для прогнозирования риска летального исхода остается спорным. В отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) мониторинг уровня лактата широко используют только как косвенный маркер тканевой гипоксии [1, 2]. Однако в некоторых больницах содержание лактата в крови включено в перечень обязательных исследований для оценки состояния пациентов с тяжелой травмой [3] и в критическом состоянии, которые находятся в отделении неотложной помощи [2, 4]. До сих пор среди врачей-педиатров нет единого мнения о полезности и важности определения молочной кислоты в образцах крови ребенка. Одной из причин является то, что они должны быть получены из

артерии, центрального венозного катетера, периферической венозной или капиллярной крови. Нет определенности и в отношении частоты измерения уровня лактата: его следует определять однократно, как метод скрининга при госпитализации, или серийно с целью мониторинга за его динамикой. В последнее время предпочтение отдают серийному определению [1, 5–8].

В научной литературе все чаще рассматривается вопрос о повышенном уровне лактата в крови как предикторе летальности в острый период больных, госпитализированных в педиатрические лечебные стационары, травмпункты или отделения интенсивной и неотложной помощи. Что касается взрослых пациентов, поступивших в ОРИТ, то в ряде исследований установлена корреляция между содержанием лактата в артериальной, периферической венозной и капиллярной крови и уровнем смертности [9–13]. Так, в большом ретроспективном исследовании

Н. Khosravani с соавт. показано, что уровень лактата 2 ммоль/л и выше является значимым независимым предиктором смертности у взрослых больных, госпитализированных в ОРИТ [9]. В зависимости от уровня гиперлактатемии увеличивается отношение шансов летального исхода (с 1,94 до 10,89) по сравнению с пациентами, у которых содержание лактата менее 2 ммоль/л. Исследования А.Д. Nichol с соавт. и I. Smith с соавт. также продемонстрировали значительное влияние повышенного содержания лактата (>2,0 ммоль/л) по сравнению с 1,5 ммоль/л на смертность пациентов в ОРИТ [10, 11]. В нескольких работах показано влияние повышенного уровня лактата в крови на госпитальную летальность больных, поступивших в острый период в отделение неотложной и интенсивной помощи [2, 3, 4, 12–21]. Однако исследования, в которых неоднократно определяли уровень лактата и выявили высокое значение данного показателя, не смогли продемонстрировать существенного отличия между количеством выживших и умерших [17, 20]. Установлена связь между повышенным исходным уровнем лактата и большей продолжительностью нахождения больного в ОРИТ [21, 22], а также с необходимостью переливания крови в течение первых 24 ч [16]. В нескольких исследованиях выявлена прямая зависимость между уровнем лактата и смертностью [2, 4, 9, 10, 12]. У пациентов ОРИТ устойчивая гиперлактатемия, по результатам серийных измерений уровня лактата, имеет более высокую прогностическую связь с внутрибольничной летальностью [10, 11, 23–25]. Во многих исследованиях показано, что высокое содержание лактата при неоднократном его определении, а также длительное время необходимое для его нормализации, являются предикторами более высокого уровня смертности.

Большинство авторов считали нормой содержания лактата в крови 2,0 ммоль/л.

Однако А.Д. Nichol с соавт. за норму приняли 0,75–1,0 ммоль/л, а удвоение уровня лактата было связано с риском неблагоприятного исхода (OR = 2,0, $p < 0,0001$) [10]. В 2004 г. А. Kliegel с соавт., наблюдая в течение 48 ч за больными, реанимированными после остановки сердца [26], пришли к выводу, что устойчивая гиперлактатемия (>2,0 ммоль/л после 48 ч) была предиктором смертности, а также плохого неврологического исхода. Т.С. Jansen с соавт. [13], измерив содержание лактата на месте получения травмы и по прибытии в больницу, обнаружили, что смертность была значительно выше у тех пациентов, у которых уровень лактата был выше 3,5 ммоль/л (41% против 12%, $p < 0,001$ и 47% против 15%, $p < 0,001$, соответственно) по сравнению с больными, у которых этот показатель был менее 3,5 ммоль/л. При этом уровень лактата, измеренный на догоспитальном этапе, имел лучшее прогностическое значение по сравнению с таким жизненно важным показателем, как артериальное давление. В другом рандомизированном контролируемом исследовании Т.С. Jansen с соавт., изучая изменение содержания лактата при лечении пациентам в ОРИТ [27] обеспечивали необходимое содержание эритроцитов, введение добутамина и инфузионных растворов согласно протокола и с ориентацией на $SvO_2 - 70\%$. В группе, в которой в течение 2 ч уровень лактата изменялся менее чем на 20%, в дальнейшую терапию включали сосудорасширяющие препараты. В этой группе госпитальная смертность была значительно ниже (OR – 0,61, 95% доверительный интервал (ДИ) – 0,43–0,87, $p = 0,006$). При снижении уровня лактата ниже 2 ммоль/л снижения смертности не наблюдали. А.Е. Jones при проведении реанимационного лечения пациентам с септическим шоком и недостаточной перфузией у одних ориентировались на показатель SvO_2 , у других – на уровень лактата [28]. Отличий в смерт-

ности между группами авторы не обнаружили.

Раннее распознавание высокого риска смертности у детей позволит своевременно скорректировать проводимую им терапию и улучшить общие результаты лечения. До сих пор не предложено никаких маркеров, с помощью которых можно было бы прогнозировать вероятность летального исхода тяжелобольных детей. Несмотря на несколько публикаций, в которых описана взаимосвязь гиперлактатемии со смертностью педиатрических пациентов ОРИТ [29, 30–38] данных в пользу важности определения уровня лактата в крови тяжелобольных детей мало [31, 36, 37]. К.Р. Morris с соавт. недавно опубликовали результаты ретроспективного клинического исследования, согласно которым высокая концентрация лактата в крови у детей, находящихся в ОРИТ, является предиктором летального исхода независимо от педиатрической индекса смертности (PIM) [36].

До настоящего времени нет однозначного мнения относительно прогностической ценности однократного (при поступлении) или многократного определения уровня лактата [31, 36, 37]. В исследовании А. Koliski с соавт. показано, что у 75 пациентов, поступивших в педиатрическое отделение интенсивной терапии, уровень лактата в крови, определенный через 24 ч после госпитализации, был более чувствительным и специфичным в отношении прогноза смерти по сравнению с ранним его определением (через 6 ч после госпитализации) [37]. Стойкая гиперлактатемия в течение первых 24 ч нахождения детей в ОРИТ тесно связана с их смертностью. Таким образом, высокий уровень лактата был хорошим предиктором смерти у детей, но только в начальной фазе их нестабильного состояния (в течение первых 24 ч) по сравнению с поздними исследованиями, когда гемодинамика была стабилизирована [37]. Однако М. Natherill с соавт. показали, что в группе 50 педиатрических

пациентов при ранней гиперлактатемии (лактат >2 ммоль/л в течение 6 ч после госпитализации) достоверных отличий между количеством выживших и умерших не было [31].

Сепсис, как у взрослых, так и у детей, является ведущей причиной их смерти, риск которой значительно повышается при несвоевременной диагностике и запоздалом лечении. Концепция раннего распознавания сепсиса и его исхода в последнее время повысила интерес к биомаркерам и другим биохимическим показателям. В. Levy и L. Saudone [39] показали, что у гемодинамически нестабильных пациентов с сепсисом, нуждающихся в назначении катехоламинов, был выраженный лактоацидоз с повышенной величиной соотношения лактат/пируват. При этом продолжительность лактоацидоза была связана с развитием полиорганной недостаточности и смертностью. Пятнадцать пациентов (25%) умерли в течение первых 24 ч после септического шока. Среднее содержание лактата у них было выше ($12,2 \pm 3,0$) ммоль/л, тогда как у выживших – ($4,6 \pm 1,3$) ммоль/л ($p < 0,01$). Однако, как сообщили D De Backer и J. Creteur [40], только стабилизация пациентов с сепсисом, гиперлактатемия имела место как у выживших, так и у умерших. Нормальный уровень лактата прогностической ценности не имеет. Другая точка зрения гласит о том, что у некоторых детей с сепсисом уровень лактата может быть невысоким за счет небольшого его образования и хорошего клиренса [41].

Тяжелый сепсис и септический шок являются одними из наиболее частых состояний, которое угрожают жизни детей [42]. Своевременная диагностика неадекватной перфузии тканей, а также своевременное патогенетическое лечение больных с сепсисом могут предотвратить развитие анаэробного метаболизма, ацидоза и клеточную смерть [43, 44, 45]. Поэтому у детей с септическим шоке знание подобных

факторов, влияющих на летальный исход заболевания, позволят их выявить и быстро откорректировать терапию, что может улучшить результат лечения [46].

Гиперлактатемия часто наблюдается в крови педиатрических больных с сепсисом и септическим шоком. Однако механизм развития гиперлактатемии при этих состояниях не одинаков. Если при сепсисе высокий уровень лактата является следствием гиперметаболизма, то при септическом шоке активность гликолиза обусловлена тканевой гипоксией. Таким образом, можно выделить две разновидности лактата – "лактат напряжения" и "шоковый лактат" [47]. Повышение уровня лактата в начале септического шока может считаться ранним маркером потенциально обратимого состояния, то есть у ребенка есть шанс выжить при условии безотлагательного проведения реанимационных мероприятий [48].

Проведено мало исследований, посвященных измерению содержания лактата у детей с сепсисом/септическим шоком разных возрастных групп. Так, S.A.Deshpande и M.P.Ward-Platt показали, что у новорожденных концентрация лактата в крови плохо коррелирует с величиной рН и дефицитом оснований [49]. У недоношенных новорожденных гиперлактатемия описана как индикатор наличия у них сепсиса, но прогностическая ценность в отношении исхода заболевания не определена [50].

При педиатрическом сепсисе/септическом шоке результаты определения уровня лактата часто противоречивы. T.D.Duke с соавт. сообщали, что лактат может быть хорошим предиктором смертности у детей, тогда как в исследовании M.Hatherill с соавт. не выявлено существенного отличия в уровне лактата у выживших и умерших больных [32, 51]. G.Magesaux с соавт. по результатам корреляционно-регрессионного анализа с другими маркерами сепсиса

показали, что лактат имеет большую и лучшую прогностическую ценность по сравнению с фактором некроза опухоли и интерлейкином-6 [52]. Изменение уровня лактата можно использовать для определения реакции пациентов на проводимую терапию [53]. Так, прогноз в отношении выживания после проведенной реанимации был лучше у тех больных, у которых уровень лактата значительно снижался через 1 ч после начала терапии [54]. Что касается детей, то в литературе имеются противоречивые данные об использовании лабораторных показателей как предикторов смертности. N.Balasubramanian с соавт. не нашли какой-либо связи между уровнем лактата в крови и летальным исходом по сравнению с другими показателями у детей с тяжелыми заболеваниями [55]. M.Hatherill с соавт. считают, что начальная концентрация лактата у детей после проведенных кардиохирургической операции не может предсказать их детальный исход [56]. В другом исследовании, проведенном M.Hatherill с соавт., показано, что смертность больше коррелирует с желудочным интрамукозным рН, чем с уровнем лактата [32].

Доказано, что лактат – один из надежных параметров для оценки гемодинамики в детской кардиохирургии [58]. Повышенная концентрация лактата была связана с высоким уровнем заболевания и смертности прооперированных на сердце детей [32, 59]. В исследовании LB.Siegel с соавт. показано, что послеоперационный уровень лактата выше 4,2 ммоль/л имел 100% положительное прогностическое значение и 97% отрицательную прогностическую ценность для послеоперационного летального исхода. У больных с высоким уровнем лактата в крови чаще развивалась полиорганная недостаточность [59]. Повышение содержания молочной кислоты свидетельствовало об интраоперационной тканевой перфузии, поэтому лечебные

действия, направленные на улучшения доставки кислорода и нормализацию содержания лактата, улучшали исход.

Наше внимание привлекли несколько работ, касающихся прогностической ценности лактатемии у новорожденных с тяжелой гипоксемией [60, 61]. Если взаимосвязь между асфиксией в родах и последующими неврологическими нарушениями является спорной, то в некоторых исследованиях показана корреляция между степенью ацидоза и неврологическим исходом у новорожденных [62]. Т.А. King с соавт. не выявили корреляции между метаболическим ацидозом при рождении и неврологическими последствиями у младенцев, предположив, что большинство нарушений ЦНС, наблюдаемых в неонатальный период, обусловлены другими причинами, кроме асфиксии в родах [63]. У доношенных новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию во время родов, развивается гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ), исход которой варьирует от полного выздоровления до смерти. Поэтому многие исследователи ищут предикторы исхода ГИЭ для обеспечения соответствующего уровня неотложной помощи и ее улучшения, планирования нейропротекторных стратегий, а также определения достоверного прогноза во время беседы с родителями. Раннее прогнозирование исхода имеет важное значение, поскольку у новорожденных после перенесенной тяжелой гипоксии есть короткое терапевтическое окно, когда еще возможно эффективное нейропротективное воздействие [64]. Р.У. Cheung и С.М.Т. Robertson у новорожденных животных определили, что после перенесенной тяжелой асфиксии

продолжительность терапевтического окна составляет от 1 до 6 ч после рождения [65]. Таким образом, необходимо искать предикторы на ранних стадиях заболевания, желательно, в течение первых 6 ч после рождения. Авторы изучали значение измерения уровня лактата для краткосрочного прогноза асфиксии у доношенных новорожденных [65].

Высокое содержание лактата в крови тесно коррелирует с низким рН и ВЕ и является надежным прогностическим инструментом для оценки тяжести асфиксии плода. Повышение концентрации лактата после рождения является лучшим предиктором тяжелой ГИЭ [66]. L.Liu с соавт. обнаружили, что в 1-е-3-и сутки после рождения уровень S100B и величина соотношения лактат/креатинин были значительно выше у новорожденных с ГИЭ, чем в контрольной группе. Авторы также отметили, что в 1-е сутки величина соотношения лактат/креатинин выше 0,55 имела самую высокую диагностическую чувствительность (92%) и специфичность (90%) в отношении ГИЭ, а сочетание этого показателя и уровня S100B повышало их до 99 и 97% соответственно [67].

Таким образом, изначально высокий уровень лактата в крови в первый час жизни ребенка, рожденного в асфиксии, а также серийные измерения лактата являются важным прогностическим фактором неврологических нарушений от умеренной до тяжелой энцефалопатии. Чувствительность и прогностическая ценность содержания лактата являются большими по сравнению с величиной рН или дефицитом оснований [68].

Зі списком літератури можна ознайомитися в редакції. aaukr@ukr.net

Снісарь В.І., Сурков Д.Н.

ЛАКТАТ ЯК ПРЕДИКТОР ТЯЖКОСТІ ТА СМЕРТНОСТІ ДІТЕЙ І НОВОНАРОДЖЕНИХ У КРИТИЧНОМУ СТАНІ

ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України"

Розглянуто питання про підвищений рівень лактату в крові як предиктор летальності в гострий період хворих, госпіталізованих у педіатричні лікувальні стаціонари, травм пункти або відділення інтенсивної та невідкладної допомоги, а також щодо прогностичної цінності лактатемії у новонароджених з тяжкою гіпоксемією. При педіатричному сепсисі/септичному шоці вміст лактату може бути хорошим предиктором смертності у дітей. Доведено, що лактат – один з надійних параметрів для оцінки гемодинаміки в дитячій кардіохірургії. Показано взаємозв'язок між асфіксією в пологах і неврологічними порушеннями новонароджених. Високий рівень лактату в першу годину життя дитини, народженої в асфіксії, а також серійні вимірювання лактату в крові є важливим фактором прогнозу неврологічного порушення від помірної до тяжкої енцефалопатії. Чутливість і прогностична цінність вмісту лактату є великими, порівняно з рН або дефіцитом основ.

Ключові слова: діти, лактат, прогностична цінність.

Snisar V.I., Surkov D.N.

SERUM LACTATE AS A PREDICTOR OF SEVERITY AND MORTALITY IN CHILDREN AND NEWBORNS IN CRITICAL CONDITION

This literature review discussed the increased serum lactate level as a predictor of mortality in acute patients admitted in pediatric hospitals, trauma centers and intensive and emergency care departments. Considered as a number of studies on the predictive value lactataemia in infants with severe hypoxemia. Regarding to children, there are some published controversies about using of serum lactate as a predictor of mortality. Some studies have shown that lactate level might be used as a good predictor of mortality in children, while a number of studies has noted no significant difference in the level of lactate between survived and deceased patients. In pediatric sepsis / septic shock serum lactate can act as a good predictor of mortality in children. It was also shown that lactate was a reliable parameter for assessing of the hemodynamic in pediatric cardiac surgery. The relationship between asphyxia at birth and subsequent neurological disorders newborns was also observed. Initially, a high rate of lactate in the first hour of life of a newborn baby, born in asphyxia, and serial measurements of serum lactate are an important predictor of moderate to severe encephalopathy. The sensitivity and predictive value of lactate appear larger in comparison with pH or base deficit.

Key words: children, lactate, predictive value.