



Intensive Care Med (2019) 45:82–85
<https://doi.org/10.1007/s00134-018-5213-x>

WHAT'S NEW IN INTENSIVE CARE

The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis



Glenn Hernandez¹, Rinaldo Bellomo^{2,3,4,5} and Jan Bakker^{1,6,7,8*} 

ДЕСЯТЬ ПОДВОДНЫХ КАМНЕЙ КЛИРЕНСА ЛАКТАТА ПРИ СЕПСИСЕ

Перевод В.С. Гороховского



ДЕСЯТЬ ПОДВОДНЫХ КАМНЕЙ КЛИРЕНСА ЛАКТАТА ПРИ СЕПСИСЕ

Glenn Hernandez¹, Rinaldo Bellomo^{2,3,4,5} and Jan Bakker^{1,6,7,8}

Проблема с клиренсом

Клиренс - это удаление вещества из крови, выраженное в объеме (миллилитрах) с течением времени (минуты).

Однако изменения уровня лактата представляют собой его продолжающуюся продукцию, его выведения из крови путем выделения (например, мочи, пота) и его метаболизма (например, поглощения клетками в качестве прямого источника энергии, при образовании глюкозы в печени). Говорить о «клиренсе лактата» [1], который фактически описывает снижение уровня в крови, неправильно и вводит в заблуждение. После обзора 96 исследований Vincent et al. [1] пришли к выводу, что с учетом последних данных измерения каждые 1–2 ч будут давать клинически достоверные данные о снижении уровня лактата.

Уровень лактата: продукция против клиренса

Считается, что в клинической практике изменение уровня лактата во времени в первую очередь отражает изменение его продукции. Поскольку повышение уровня обычно связано с нарушением кровообращения, мы часто видим снижение уровня лактата в связи с улучшением состояния кровообращения и предполагаем (но не можем доказать) снижение выработки.

Однако, поскольку истинный клиренс как у стабильных пациентов с сепсисом, так и у животных с септическим шоком значительно снижается при шоковых состояниях, продолжающаяся гиперлактатемия или даже повышение уровня лактата могут отражать снижение клиренса, а не увеличение выработки лактата [2, 3]. Это обычно наблюдается при наличии шока с ассоциированным ишемическим гепатитом. Кроме того, сложный меж- и внутриклеточный

¹ 1 Departamento de Medicina Intensiva, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. 2 Department of Intensive Care, Austin Hospital, Melbourne, Australia. 3 Department of Intensive Care, Royal Melbourne Hospital, Melbourne, Australia. 4 Australian and New Zealand Intensive Care Research Centre, Monash University School of Public Health and Preventive Medicine, Melbourne, Australia. 5 School of Medicine, The University of Melbourne, Melbourne, Australia. 6 Department of Intensive Care, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, Netherlands. 7 Department of Pulmonology and Critical Care, Columbia University Medical Center, New York, USA. 8 Department of Pulmonology and Critical Care, New York University Medical Center – Langone, New York, USA.



метаболизм лактата делает наше понимание физиологии лактата в состоянии шока чрезвычайно ограниченным (см. Раздел «Лактат»).

Лактат и метаболизм глюкозы

Поскольку лактат является нормальным продуктом метаболизма глюкозы и пирувата, любое увеличение метаболизма глюкозы или снижение метаболизма пирувата будет увеличивать выработку лактата и, в некоторых случаях, даже при наличии адекватной оксигенации тканей (что видно при инфузии адреналина). При сепсисе воспалительный ответ, по-видимому, связан с увеличением гликолиза и нарушением пируватдегидрогеназы (фермент, критический для входа пирувата в цикл Кребса). Таким образом, цитоплазматический пируват увеличивается с увеличением образования лактата, но сохраняется соотношение пирувата к лактату, а уровни лактата повышаются. Таким образом, взаимосвязь повышенного производства лактата с тканевой гипоксией как ее возможным источником осложняется реакцией на стресс, которая увеличивает метаболизм глюкозы и выработку лактата [4]. Кроме того, хотя уровни лактата могут быть значительно снижены путем улучшения его метаболизма за счет введения дихлорацетата, это не приводит к повышению выживаемости, поскольку не устраняет первопричину [5]. То же самое может относиться к коррекции ацидоза и сохраняющегося повышенного уровня лактата, так как взаимосвязь между рН, анаэробным гликолизом и уровнями лактата не полностью ясна и, вероятно, является сложной и комплексной [6, 7].

Лактат в качестве субстрата

Как и глюкоза, лактат также может служить субстратом для обмена веществ. Особенно в стрессовых ситуациях (таких как сепсис), лактат через несколько «челноков» обеспечивает источник клеточной энергии. Первым является лактатный шаттл от органа к органу. Лактат, высвобождаемый мышцами, поступает в печень, чтобы войти в цикл Кори и генерировать глюкозу, которая затем в результате гликолиза может генерировать лактат в зависимости от биоэнергетики печени. Кроме того, лактат может быть метаболизирован почками, что составляет до 50% общего метаболизма лактата. Второй «шаттл»



- клеточный. Этот челнок оказывается особенно важным в мозге, где лактат может стать более важным энергетическим субстратом, чем глюкоза [8]. Лактат транспортируется из астроцитов в нейроны специальными транспортерами, а затем превращается в пируват с помощью лактатдегидрогеназы 1 типа. Затем пируват входит в цикл Кребса с образованием АТФ. Третий «шатл» - внутриклеточный: лактат, генерируемый гликолизом в цитоплазме, используется через митохондриальные мембранные челноки, чтобы увеличить концентрацию восстановленного НАД (НАДН), который обеспечивает градиент протонов для генерации энергии посредством цепи переноса электронов.

Лактат и дисфункция печени

Печень, которая отвечает за 60% системного метаболизма лактата, является уязвимым органом при сепсисе, связанном с острой недостаточностью кровообращения. Вклад печени в персистирующую гиперлактатемию может быть намного выше, чем считалось ранее, и механизмы, вероятно, являются многофакторными. Без сомнения гепатоспланхическая ишемия может способствовать повышению лактата в некоторых случаях, но не ограничивается тяжелым септическим шоком [9]. С другой стороны, ранние и тяжелые нарушения лактатного клиренса, не связанные с гипоперфузией печени, были показаны в экспериментальных условиях [3].

Концентрация лактата в инфузионных растворах

Внутривенное введение раствора Рингера-лактата, по-видимому, не увеличивает концентрацию циркулирующего лактата у гемодинамически стабильных взрослых и не усугубляет метаболический ацидоз во время инфузии 1 л в течение 60 минут [10]. Только при введении больших объемов (180 мл / кг / ч) уровень лактата значительно повышается [11]. Напротив, буферный эффект раствора Рингера, с более физиологичной разницей сильных анионов, может оказать положительное влияние на рН крови.



Лактат и его противники

Поскольку любое увеличение метаболизма глюкозы может повышать уровень лактата, многие элементы мешают клиническому трактованию лактата. Наиболее известным в клинической практике является использование катехоламинов у пациентов с септическим шоком, вызванное алкалозом увеличение метаболизма глюкозы, непрерывная гемофильтрация на основе лактата, дисфункция печени и выработка лактата в легких. Кроме того, использование специфических лекарств (Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы для лечения ВИЧ, метформин), как и некоторые экзогенные интоксикации (этиленгликоль, метанол и стероиды) также связано с повышением уровнем лактата [4, 12].

Лактат с гипоперфузией или без против гипоксии тканей

Особенно трудно интерпретировать стойкую гиперлактатемию. Здесь могут быть задействованы по крайней мере, четыре возможных патофизиологических механизма: анаэробный гликолиз на гипоперфузированных территориях, особенно при наличии серьезных микроциркуляторных нарушений [13]; связанный со стрессом адренергический аэробный гликолиз; нарушенный печеночный клиренс лактата; и митохондриальная дисфункция, ограничивающая метаболизм пирувата [14, 15]. Признание клинической картины гиперлактатемии, связанной с гипоперфузией, важно, поскольку оптимизация системного кровотока в этих условиях может обратить вспять продолжающуюся гипоперфузию и улучшить прогноз. Напротив, проведение дополнительной реанимации в случаях, не связанных с гипоперфузией, может привести к побочным эффектам агрессивной интенсивной терапии. Недавно мы предложили провести одновременный анализ трех параметров, чувствительных к циркуляции, таких как насыщение кислородом центральной венозной крови, градиент центрального венозного и артериального напряжения углекислого газа (P_{cv-aCO_2}) и периферическая перфузия (время капиллярного заполнения, индекс периферической перфузии, температура кожи, кожные перфузионные расстройства). Эти показатели могут быть



полезными и свидетельствовать о наличии гипоперфузии в контексте гиперлактатемии [15, 16].

В дополнение к P_{cv-aCO_2} можно использовать P_{cv-aO_2} для оценки различия содержания артериальной венозного кислорода в качестве маркера тканевой гипоперфузии как причины гиперлактатемии [17].

Постоянная гиперлактатемия без гипоперфузионных причин связана с лучшим прогнозом и может указывать на источники, не связанные с гипоперфузией [15] (рис. 1).

Лактат как маркер тяжести

Доказательства того, что лактат является маркером тяжести заболевания во всех ситуациях физиологического стресса, огромны. При сепсисе это мощный предиктор смертности. В недавнем исследовании ARISE были проспективно собраны данные об уровнях лактата [18]. Приблизительно одна треть пациентов была рандомизирована на две группы: изолированная гиперлактатемия по сравнению с пациентами с изолированной гипотонией. Несмотря на схожий возраст и источники инфекции, у пациентов с изолированной гиперлактатемией риск смертности в течение 90 дней был в 1,7 раза выше, и вероятность их выписки из отделения реанимации и госпитализации была ниже. Это прогностическое значение было признано при определении септического шока в редакции SEPSIS-3, которое требует наличия гиперлактатемии [19].

Лактат как цель чего?

Сложность лактата как молекулы, субстрата, биомаркера, источника энергии, компонента некоторых внутривенных жидкостей и основного модулятора клеточной биоэнергетики при физиологическом стрессе огромна [20]. Такая сложность делает невозможным определение, кем он должен быть, маркером или целью. Стремление снизить уровень лактата (какими бы то ни было средствами с учетом множества событий, которые регулируют его уровень в крови) не имеет никакой достоверности и логики с точки зрения гемодинамики, биоэнергетики или защиты тканей.



Фактически, это может иметь больше биологического смысла, чтобы помочь естественному процессу утилизации и выработки лактата во время сепсиса или во время других физиологических стрессовых ситуаций. До тех пор, пока мы не сможем определить цели, которые мы хотим достичь, манипулируя лактатом, и не сможем измерить, достигли ли мы таких целей или нет, идея снижения лактата путем увеличения его «клиренса» при сепсисе является иллюзией и глупостью.

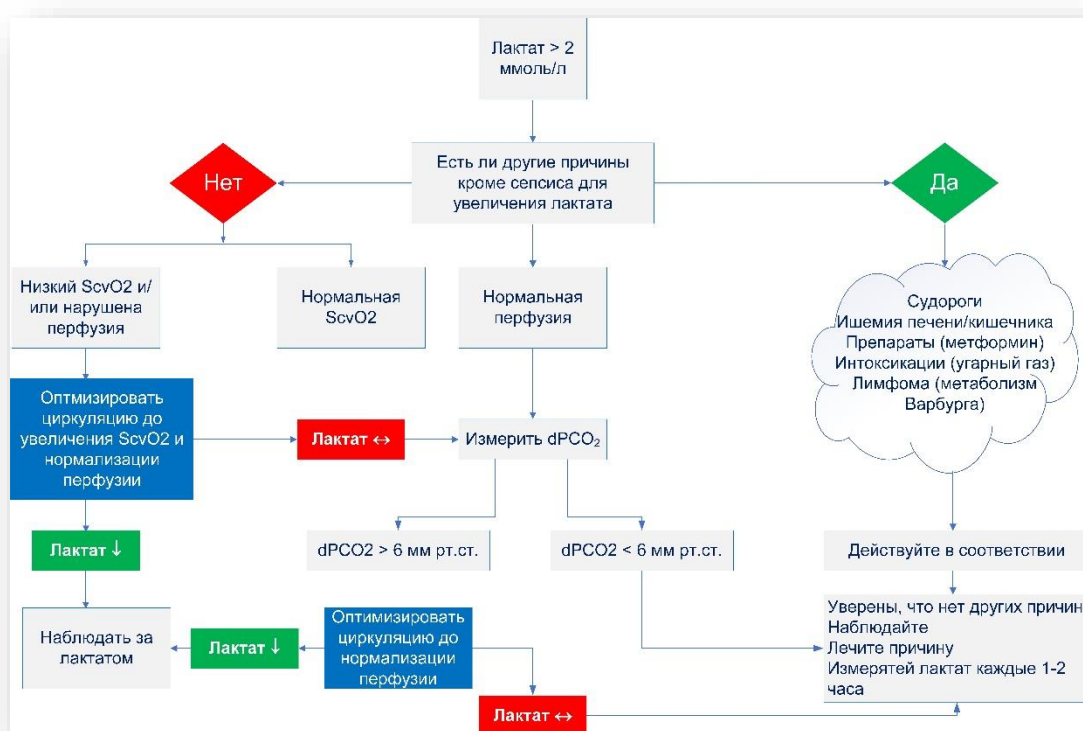


Рисунок 1. Блок-схема клинической трактовки повышенных уровней лактата.



Список литературы

1. Vincent JL, Quintairos ESA, Couto L Jr, Taccone FS (2016) The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care* 20:257
2. Levraut J, Ciebiera JP, Chave S, Rabary O, Jambou P, Carles M, Grimaud D (1998) Mild hyperlactatemia in stable septic patients is due to impaired lactate clearance rather than overproduction. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1021–1026
3. Tapia P, Soto D, Bruhn A, Alegria L, Jarufe N, Luengo C, Kattan E, Regueira T, Meissner A, Menchaca R, Vives MI, Echeverria N, Ospina-Tascon G, Bakker J, Hernandez G (2015) Impairment of exogenous lactate clearancen experimental hyperdynamic septic shock is not related to total liver hypoperfusion. *Crit Care* 19:188
4. Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R (2014) Sepsis-associated hyperlac-tatemia. *Crit Care* 18:503
5. Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG, Bersin RM, Buchalter S, Curry SH, Duncan CA, Harman EM, Henderson GN, Jenkinson S (1992) A controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of lactic acidosis in adults. The Dichloroacetate-Lactic Acidosis Study Group. *N Engl J Med* 327:1564–1569
6. Figge J, Bellomo R, Egi M (2018) Quantitative relationships among plasma lactate, inorganic phosphorus, albumin, unmeasured anions and the anion gap in lactic acidosis. *J Crit Care* 44:101–110
7. Mohr NM, Vakkalanka JP, Faine BA, Skow B, Harland KK, Dick-Perez R, Fuller BM, Ahmed A, Simson SQ (2018) Serum anion gap predicts lactate poorly, but may be used to identify sepsis patients at risk for death: a cohort study. *J Crit Care* 44:223–228
8. Brooks GA (2009) Cell-cell and intracellular lactate shuttles. *J Physiol* 587:5591–5600
9. Hernandez G, Regueira T, Bruhn A, Castro R, Rovegno M, Fuentealba A, Veas E, Berrutti D, Florez J, Kattan E, Martin C, Ince C (2012) Relationship of systemic, hepatosplanchnic, and microcirculatory perfusion parameters with 6-hour lactate clearance in hyperdynamic septic shock patients: an acute, clinical-physiological, pilot study. *Ann Intensive Care* 2:44
10. Didwania A, Miller J, Kassel D, Jackson EV Jr, Chernow B (1997) Effect of intravenous lactated Ringer’s solution infusion on the circulating lactate concentration: Part 3. Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 25:1851–1854
11. Boysen SR, Dorval P (2014) Effects of rapid intravenous 100% L-isomer lactated Ringer’s administration on plasma lactate concentrations in healthy dogs. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 24:571–577
12. Jansen TC, van Bommel J, Bakker J (2009) Blood lactate monitoring in critically ill patients: a systematic health technology assessment. *Crit Care Med* 37:2827–2839
13. Hernandez G, Boerma EC, Dubin A, Bruhn A, Koopmans M, Edul VK, Ruiz C, Castro R, Pozo MO, Pedreros C, Veas E, Fuentealba A, Kattan E, Rovegno M, Ince C (2013) Severe abnormalities in microvascular perfused vessel density are associated to organ dysfunctions and mortality and can be predicted by hyperlactatemia and norepinephrine requirements in septic shock patients. *J Crit Care* 28:538-e9
14. Hernandez G, Luengo C, Bruhn A, Kattan E, Friedman G, Ospina-Tascon GA, Fuentealba A, Castro R, Regueira T, Romero C, Ince C, Bakker J (2014) When to stop



- septic shock resuscitation: clues from a dynamic perfusion monitoring. *Ann Intensive Care* 4:30
15. Alegria L, Vera M, Dreyse J, Castro R, Carpio D, Henriquez C, Gajardo D, Bravo S, Araneda F, Kattan E, Torres P, Ospina-Tascon G, Teboul JL, Bakker J, Hernandez G (2017) A hypoperfusion context may aid to interpret hyperlactatemia in sepsis-3 septic shock patients: a proof-of-concept study. *Ann Intensive Care* 7:29
 16. Ait-Oufella H, Bakker J (2016) Understanding clinical signs of poor tissue perfusion during septic shock. *Intensive Care Med* 42:2070–2072
 17. Ospina-Tascon GA, Umana M, Bermudez W, Bautista-Rincon DF, Hernandez G, Bruhn A, Granados M, Salazar B, Arango-Davila C, De Backer D (2015) Combination of arterial lactate levels and venous-arterial CO₂ to arterial-venous CO₂ content difference ratio as markers of resuscitation in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 41:796–805
 18. Gotmaker R, Peake SL, Forbes A, Bellomo R, ARISE Investigators (2017) Mortality is greater in septic patients with hyperlactatemia than with refractory hypotension. *Shock* 48:294–300
 19. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, Angus DC, Rubenfeld GD, Singer M, Sepsis Definitions Task Force (2016) Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 315:775–787
 20. Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R (2014) Stress hyperlactataemia: present understanding and controversy. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2:339–347