**Министерство образования Российской Федерации**

**Пензенский Государственный Университет**

**Медицинский Институт**

**Кафедра Эндокринологии**

Доклад

на тему:

«**Метаболизм лактата и ацидоз**»

**Пенза 2008**

**План**

Введение

1. Гомеостаз молочной кислоты

2. Продукция лактата

3. Пируват

4. Окислительно-восстановительный потенциал

5. Внутриклеточный pH

6. Утилизация лактата

7. Молочнокислый ацидоз

8. Диагноз

9. Клинические проявления

10. Ацидоз, вызванный анионным пробелом.

Литература

**ВВЕДЕНИЕ**

Лактат-ацидоз, или молочнокислый ацидоз (МКА) — это наиболее часто встречающийся метаболический ацидоз. Он наблюдается в связи с самыми различными предшествующими процессами и может представлять хорошо переносимое физиологическое событие или жизнеугрожаюшее патологическое состояние. МКА часто выявляется при диагностике ацидоза, связанного с анионным "пробелом".

**1. ГОМЕОСТАЗ МОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ**

Лактат является метаболическим продуктом анаэробного гликолиза и в нормальных условиях находится в равновесии с его непосредственным предшественником пируватом. Базальная продукция лактата у взрослого с массой тела 70 кг составляет примерно 1300 мЭкв/сут, а его нормальная концентрация в экстрацеллюлярной жидкости — около 1 мЭкв/л. Поддержание молочнокислого гомеостаза является сложным и динамичным процессом, включающим внутриорганное равновесие между продукцией лактата и его утилизацией. Практически все ткани человеческого организама способны продуцировать лактат, но наиболее активны в этом отношении мышцы, эритроциты, мозг, кожа и слизистая оболочка тонкой кишки. Утилизация лактата происходит в печени и почках, а также (в меньшей степени) в сердце и скелетных мышцах. Лактат потребляется, прежде всего, печенью и почками в процессе глюконеогенеза, в ходе которого лактат превращается в пируват.

**2. ПРОДУКЦИЯ ЛАКТАТА**

Лактат образуется из пирувата в качестве конечного продукта анаэробного гликолиза. Эта окислительно-восстановительная реакция требует восстановленного никотинамидаденин-динуклеотида (NADH) и иона водорода (Н+) и катализируется лактатдегидрогеназой (ЛДГ). Реакция выражается следующим уравнением:

Пируват + NADH+ЛДГ H+ \*=t Лактат + NAD.

Равновесие этой реакции, безусловно, благоприятствует образованию лактата. Нормальное соотношение лактата и пирувата — 10:1. Лактат представляет метаболический "тупик": он не может утилизироваться в каких-либо других внутриклеточных реакциях и должен вновь превратиться в пируват при глюконеогенезе или окислении до СО2 и Н2О в ходе реакций цикла Кребса. Результатом этой биохимической реакции является продукция энергии в форме аденозинтрифосфата (АТФ) и окисление NADH в NAD. Небольшое количество молочной кислоты образуется даже в состоянии покоя и в аэробных условиях. В присутствии кислорода и основных кофакторов лактат превращается в пируват; он не накапливается и поддерживает равновесие с пируватом.

Этот нормальный процесс могут изменять различные факторы. Концентрация лактата в цитозоле зависит, прежде всего, от концентрации пирувата, внутриклеточного окислительно-восстановительного состояния (NADH/NAD) и внутриклеточного рН. Суммарный эффект этих многочисленных факторов и определяет внутриклеточную концентрацию лактата.

**Пируват**

Поскольку лактат может элиминироваться только путем превращения в пируват, концентрация лактата тесно связана с судьбой пирувата. Пируват является ключевой промежуточной субстанцией на пересечении нескольких важных путей метаболизма. Основным источником пирувата является гликолиз, в ходе которого пируват образуется при окислении глюкозы, а также трансаминирование, процесс, при котором пируват формируется при участии аминокислот, особенно аланина. Пируват утилизируется в процессе глюконеогенеза, когда он служит субстратом для образования глюкозы, а также во время мито-ходриального окисления, при котором он поступает в митохондрии для окисления до СО2 и Н2О. Нормальный ход этих реакций может изменяться под влиянием различных факторов. Например, быстрый гликолиз может быть вызван алкалозом, катаболическое состояние протеинов может усилить трансаминирование, ядовитые продукты метаболизма способны нарушить функцию митохондрий; наконец, ключевые ферменты и кофакторы могут оказаться инактивированными или недоступными. Концентрация пирувата, а, следовательно, и лактата зависит от суммарной продукции и потребления пирувата в ходе этих различных реакций.

**Окислительно-восстановительный потенциал**

Внутриклеточное окислительно-восстановительное состояние является решающим фактором в определении концентрации лактата. Доступность кислорода на тканевом уровне является важной детерминантой окислительно-восстановительного потенциала клеток. При длительно сохраняющихся анаэробных условиях лактат не может вновь окислиться до пирувата ввиду недостатка NAD. В нормальных условиях возможно повторное окисление NADH до NAD в митохондриях посредством цепочки электронного транспорта, связанного с окислительным фосфорилированием. При аноксии электронный транспорт сразу же прекращается. NAD становится недоступным для превращения лактата, в результате чего лактат аккумулируется. Этот механизм, как полагают, действует при лактат-ацидозе типа А. На окислительно-восстановительные реакции внутри клетки могут влиять и другие факторы; следовательно, изменения в соотношении NADH/NAD не являются единственным показателем тканевой оксигенации.

**Внутриклеточный рН**

Третьей по значимости детерминантой концентрации лактата в цитозоле является внутриклеточная концентрация водородных ионов. Изменения внутриклеточного рН влияют на ферментативные реакции, транспорт лактата и на отношение лактат — пируват. Некоторые из этих эффектов в свою очередь могут нарушать равновесие по принципу взаимозависимости. Как правило, снижение рН вызывает уменьшение продукции лактата, а его повышение приводит к увеличению концентрации лактата. Важным аспектом изменения внутриклеточного рН является его влияние на печень. По мере снижения рН уменьшается поглощение лактата печенью. Кроме того, при рН 7,0 (или ниже) печень становится органом продукции лактата, а не его клиренса.

**3. УТИЛИЗАЦИЯ ЛАКТАТА**

Печень и почки являются основными органами, потребляющими лактат. При изъятии лактата главным метаболическим путем, используемым этими органами, становится глюконеогенез. В ходе этого процесса утилизируются водородные ионы, образующиеся при формировании молочной кислоты, что поддерживает кислотно-щелочное равновесие. В норме печень выделяет больше половины общей дневной нагрузки лактатом; почками же выделяется примерно 30 %. Некоторые исследователи полагают, что роль почек в клиренсе лактата ничтожна и гораздо большее значение здесь имеют другие, экстрапеченочные пути выведения. Примерно из 1300 мЭкв лактата, ежедневно продуцируемого организмом, 60—70 мЭкв экскретируется печенью каждые 2 часа. Количество водородных ионов, потребляемых печенью в этот период, грубо эквивалентно общему количеству водородных ионов, выделяемых почками в течение дня. Благодаря своей способности выделять лактат печень приобретает чрезвычайно важное значение в поддержании общего кислотно-щелочного баланса. Кроме того, печень обладает большим резервным потенциалом в отношении экскреции лактата; он оценивается в 3400—4000 мЭкв/день. Очевидно, что любое состояние, при котором печень становится лактатпродуцирующим (а не лактатпотребляющим) органом, приводит к серьезным нарушениям кислотно-щелочного равновесия. Клиренс молочной кислоты печенью может снижаться при уменьшении печеночного кровотока или при гипоксии ее паренхимы.

Почки осуществляют клиренс лактата в основном через глюконеогенез, а не посредством экскреции. Почечный порог выделения лактата составляет примерно 7—10 мЭкв/л, так что количество лактата, экскретируемое почками при нормальном плазменном уровне, ничтожно. Почки могут удалять лактат и посредством окисления, но этот путь метаболизма не является предпочтительным. При рН менее 7,1 потребление лактата почками может уменьшиться, а при рН 7,0 или ниже почки, как и печень, способны продуцировать молочную кислоту.

Скелетная мускулатура и миокард способны поглощать некоторое количество лактата из циркуляции; значение этого пути клиренса не представляется достаточно ясным. Утилизация лактата скелетной мускулатурой может зависеть от концентрации лактата в крови и от состояния (активного или пассивного) мышцы.

**4. МОЛОЧНОКИСЛЫЙ АЦИДОЗ**

Молочнокислый ацидоз может рассматриваться как нарушение равновесия между скоростью продукции лактата в тканях с активным гликолизом и скоростью его утилизации тканями с активным глюконеогенезом. В отношении первичного механизма, ответственного за МКА (т. е. гиперпродукция лактата или его недостаточная утилизация), существуют определенные разногласия.

Молочная кислота является сильной органической кислотой, которая в условиях физиологического рН почти полностью диссоциирует. Отношение лактатных ионов к недиссоцииро-ванной молочной кислоте при рН 7,4 превышает 3000:1. На каждый миллиэквивалент продуцируемой молочной кислоты высвобождается равное количество ионов водорода и лактата. Ионы водорода вначале забуфериваются бикарбонатом и другими буферами, а затем поглощаются при утилизации лактата через глюконеогенез или окисление. Таким образом, поддерживается кислотно-щелочное равновесие. В условиях повышенной продукции молочной кислоты и (или) ее пониженной утилизации буферные системы организма насыщаются избытком водородных ионов. Если этот процесс достаточно выражен, то возникает ацидоз. Клиническая значимость развивающегося МКА зависит от предшествующего процесса, ответственного за накопление молочной кислоты, а также от исходного кислотно-щелочного статуса.

**Диагноз**

МКА может определяться как метаболический ацидоз, вызванный накоплением лактата и водородных ионов. Он сопровождается повышением концентрации лактата в крови; однако единого мнения о том, какой уровень лактата определяет МКА,не существует. Нормальный уровень лактата в плазме составляет 0,5—1,5 мЭкв/л. Концентрация лактата в 5—6 мЭкв/л обычно указывает на значительное нарушение кислотно-щелочного равновесия. Некоторые авторы в качестве диагностического критерия предлагают и снижение артериального рН (<7,35). Однако в случае сопутствующего алкалоза рН бывает нормальным или даже щелочным, несмотря на значительный МКА.

Гиперлактемия сама по себе не означает наличия у больного клинически значимого МКА. Многие состояния, наблюдаемые в клинической практике, обусловливают повышение уровня лактата в крови, однако они не имеют значительных клинических последствий. Увеличение лактата без каких-либо клинических проявлений может быть обусловлено следующим: физической нагрузкой; гипервентиляцией; внутривенным введением глюкозы, физиологического раствора или бикарбоната; инъекциями инсулина или адреналина. Плазменная концентрация лактата после тяжелой физической работы достигает 14—30 мЭкв/л. Уровень в 12,7 мЭкв/л регистрируется у больных с судорогами типа "grand mal". Несмотря на столь высокие уровни, продукция лактата является саморегулируемой; лактат быстро выводится из циркуляции без каких-либо неблагоприятных последствий. Персистирующее повышение концентрации лактата может наблюдаться при хронических заболеваниях или состояниях, таких как тяжелая застойная сердечная недостаточность, заболевание легких, заболевание печени и сахарный диабет. Повышенное содержание лактата в крови, как правило, хорошо переносится. Для идентификации больных со значительным повышением содержания лактата в крови врач должен оценить клиническое состояние больного и установить, насколько оно обусловлено гиперлактемией и повышением уровня водородных ионов.

Предположительный диагноз МКА может быть поставлен во многих случаях. Диагноз основывается на обнаружении ацидоза, связанного с анионным пробелом у больного с патологией, при которой обычно возникает МКА. Для подтверждения этого впечатления следует исключить другие причинные факторы усиления метаболического ацидоза, связанного с анионным пробелом; при этом должна определяться повышенная концентрация лактата в плазме.

**Клинические проявления**

Клинические проявления МКА неспецифичны. Определенных признаков и симптомов, указывающих на данное нарушение, нет. Заболевание может возникать внезапно, нередко в течение нескольких часов. Пациент выглядит серьезно больным. Достаточно постоянным симптомом является гипервентиляция или дыхание Куссмауля. Расстройство сознания может варьировать от летаргии до комы. Иногда имеют место рвота и боли в животе. Гипотензия и признаки гипоксии наблюдаются при лактат-ацидозе типа А (но не при типе В).

Лабораторные признаки МКА включают повышение уровня лактата, увеличение анионного пробела, уменьшение содержания бикарбоната и снижение рН крови (в отсутствие компенсаторного алкалоза). Гиперкалиемия уже давно связывается с метаболическим ацидозом. В одном обзоре, охватывающем большую группу больных с различными типами МКА, показано, что гиперкалиемия имеет место у многих, но далеко не у всех больных. Органический ацидоз не всегда сопровождается повышением сывороточного уровня калия. В этой группе концентрация калия в крови плохо коррелировала с тяжестью ацидемии и наиболее часто была повышенной у больных с предшествующей почечной недостаточностью или тканевым распадом. Иногда наблюдаются выраженная гиперфосфатемия и гиперурикемия. Число лейкоцитов в крови обычно бывает повышенным и может достигать лейкемоидных пропорций. Гипогликемия также встречается при МКА, особенно в сочетании с заболеванием печени.

**5. АЦИДОЗ, ВЫЗВАННЫЙ АНИОННЫМ ПРОБЕЛОМ**

Наличие анионного пробела обычно определяется путем вычитания концентрации ионов хлорида и бикарбоната из концентрации ионов натрия: Na\* — *(СГ* + НСО3~). Его нормальное значение — 12 мЭкв/л ± 4. Любое значение, превышающее 16 мЭкв/л, предполагает наличие не определенных (лабораторным методом) ионов, обычно накопление органических анионов. Анионный пробел у большинства больных с МКАсоставляет в среднем 25—30 мЭкв/л. Основные причины ацидоза, связанного с "пробелом" (утечкой) анионов, помимо МКА,включают диабетический кетоацидоз, уремический ацидоз, алкогольный кетоацидоз и потребление токсических веществ, таких как салицилаты, метанол, этиленгликоль, паральдегид или цианиды (табл. 1). В установлении истинной причины ацидоза помогают определения газов артериальной крови, электролитов, глюкозы, азота мочевины, креатинина и лактата, а также исследование печеночной функции и соответствующий скрининг препаратов.

Особую бдительность следует проявить в отношении точного определения количества "не измеренных" анионов у больных с диабетом и алкоголизмом. Основным органическим анионом при диабетическом и алкогольном кетоацидозе является бета-гидроксибутират, который не определяется с помощью нитропруссидного теста. МКА и кетоацидоз могут сосуществовать. Если уровень лактата в крови не соответствует общему увеличению "анионной утечки", то кетоацидоз следует заподозрить даже при наличии негативного теста на ацетон. На этом этапе дифференциальной диагностики целесообразно определение уровня бикарбоната. При неосложненном диабетическом кетоацидозе увеличение анионного пробела идентично снижению концентрации бикарбоната, тогда как при МКА увеличение анионного пробела обычно превосходит степень уменьшения бикарбонатной концентрации. По данным проспективного исследования, у 62 % из 57 госпитализированных больных с увеличением анионного пробела отмечено повышение в крови лактатных или кетонных анионов. Анионный пробел в 30 мЭкв/л (или более) фактически соответствовал МКА или кетоацидозу.

**Таблица 1.** *Причины метаболического ацидоза, вызванного увеличением анионного пробела*

Повышение эндогенных органических кислот

Употребление токсических кислот

Диабетический кетоацидоз ских веществ

Алкогольный кетоацидоз

Салицилаты

Молочнокислый ацидоз

Метанол

Снижение экскреции органических и неорганических веществ

Этиленгликоль

Паральдегид

Почечная недостаточность (уремия)

Цианиды

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Неотложнаямедицинская помощь: Пер. с англ./Под Н52 ред. Дж. Э. Тинтиналли, Р. Л. Кроума, Э. Руиза. — М.: Медицина, 2001.

2. Внутренние болезни Елисеев, 1999 год