

## ОЦЕНКА ЗНАЧИМОСТИ ЛАКТАТА В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ НОВОРОЖДЕННЫХ

© К.В. Бударова<sup>1</sup>, А.Н. Шмаков<sup>1</sup>, С.И. Сирота<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск;

<sup>2</sup>Детская клиническая больница № 1, Новосибирск

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 3. – С. 75–80. doi: 10.17816/PED8375-80

Поступила в редакцию: 14.03.2017

Принята к печати: 17.04.2017

**Актуальность.** Лактат плазмы крови часто рассматривается в качестве маркера сложных метаболических нарушений. Снижение уровня лактата крови на фоне интенсивной терапии является хорошим показателем ее адекватности. **Цель исследования:** показать значимость определения лактата для прогнозирования течения послеоперационного периода у новорожденных. **Материалы и методы.** В наблюдательное исследование были включены 77 новорожденных с абдоминальной хирургической патологией. Уровень лактата определяли при поступлении в отделение реанимации и трехкратно в первые семь дней послеоперационного периода. **Результаты.** Модель ROC-анализа продемонстрировала высокую прогностическую ценность показателя в конце первых суток послеоперационного периода и на седьмые сутки. Благоприятный прогноз соответствовал показателям лактата ниже 2,5 ммоль/л при поступлении, ниже 2,0 ммоль/л на третьих и седьмых сутках. Элевация значения данной точки до 3 ммоль/л отмечена в конце первых суток послеоперационного периода. **Заключение.** Целесообразно проводить динамическую оценку лактаемии в конце первых суток и к исходу третьих суток послеоперационного периода.

**Ключевые слова:** показатель лактата; ROC-анализ; новорожденные; хирургическая патология; послеоперационный период.

## EVALUATION OF THE LACTATE SIGNIFICANCE IN THE NEONATAL INTENSIVE CARE

© K.V. Budarova<sup>1</sup>, A.N. Shmakov<sup>1</sup>, S.I. Sirota<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

<sup>2</sup>Children Clinical Hospital №1, Novosibirsk, Russia

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2017;8(3):75-80

Received: 14.03.2017

Accepted: 17.04.2017

**Background.** Blood lactate level is often considered as a marker of complex metabolic disorders. Reducing the lactate's level is a good indicator of therapy adequacy. **The purpose:** to show the significance of the determination of lactate for predicting the course of the postoperative period in newborns. **Materials and methods.** 77 infants with abdominal surgical pathology were included in an observational study. Lactate level was measured on admission to the intensive care unit and three times in the first seven days of the postoperative period. **Results.** ROC-analysis model showed a high predictive value of the indicator at the end of the first postoperative day and on the seventh day. Favorable outcome was connected with lactate ratio below 2.5 mmol/L on admission, lower than 2.0 mmol/l in the third and seventh days. Point elevation to 3 mmol/l was marked at the end of the first postoperative day. **Conclusion.** It is advisable to manage a dynamic assessment of lactatemia at the end of the first day and to the end of the third day of the postoperative period.

**Keywords:** lactate index; ROC-analysis; newborn; surgical pathology; postoperative period.

### ВВЕДЕНИЕ

Выделяют два вида гиперлактаемии: «лактат напряжения», как следствие гиперметаболизма вследствие септического процесса, и «шоковый» лактат, как следствие нарушения доставки кислорода к тка-

ням, снижающее восстановление пирувата, приводящее к увеличению дефицита оснований, анионного интервала и снижению системного pH [10]. Часто лактат рассматривается как ключевой показатель кислородного статуса, позволяющий оценивать эф-

фективность интенсивной терапии [1–7], но подчеркивается отсутствие однозначных подходов к оценке этого показателя в критических состояниях как у взрослых, так и у детей. Другие работы демонстрируют плохую прогностическую ценность показателя лактата у детей с кардиохирургической патологией [16]. По мнению С.Б. Челнокова, Н.А. Пудиной (2001) [8], у новорожденных с асфиксией исходный уровень лактата более 10 ммоль/л не являлся прогностически неблагоприятным при условии его снижения в динамике на фоне своевременного адекватного лечения. По данным систематического обзора, основанного на солидной базе данных, продемонстрирована ценность не фиксированного определения, а клиренса лактата для прогнозирования исхода [17]. Нет полного согласия в определении точки отсечения (cut-off) показателя, определяющей риск неблагоприятного прогноза. В одной работе представлены точки cut-off: лактат выше 2,5 ммоль/л, гликемия ниже 3 ммоль/л и градиент температур ниже 0,3 °C через 6 часов после операции [9]. Более высокую прогностическую точку демонстрирует работа, в которой уровни лактата выше 10 ммоль/л и насыщение кислорода в венозной крови (SvO<sub>2</sub>, %) меньше 50 % связаны с развитием полиорганной недостаточности [18]. В исследовательских работах показано наличие корреляции лактата с оценками по шкалам тяжести состояния и исхода [1, 4, 6, 11–15]. Таким образом, место и значимость маркера лактата как в диагностическом, так и в прогностическом аспектах окончательно не определено.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

На модели ROC-анализа показать диагностическую и практическую ценность определения лактата у новорожденных с хирургической патологией.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ГБУЗ НСО «Детская клиническая больница № 1» города Новосибирска в отделении анестезиологии и реанимации с 2012 по 2015 г.

Критерии включения в исследование: необходимость хирургического лечения патологии кишечника; неонатальный период (до 28 суток жизни при поступлении). Критерии исключения: летальный исход до 3 суток с момента поступления (9 человек) и перевод из отделения анестезиологии-реанимации в профильное отделение до 5 суток с момента поступления (6 человек). После применения критериев исключения в разработку включено 77 новорожденных. Проведено обсервационное исследование уровня лактатемии в группе новорожденных с хирургической патологией органов брюшной полости.

Статистическая обработка материала выполнена с применением программы Statistica 6.0. Для статистического анализа использованы ранговый корреляционный анализ по Спирмену и возможности ROC-анализа с расчетом площади под ROC-кривой (AUC), точек отсечения с чувствительностью (Se) и специфичностью (Sp), отношения правдоподобия (LR) и прогностичности результата (PV), с 95 % доверительным интервалом (95 % CI).

Патология представлена: кишечная непроходимость высокая — 30 % (23), низкая — 19 % (15); гастродуоденит — 12 % (9), некротизирующий энтероколит (НЭК) IIIB стадии (по классификации М.С. Walsh, R.M. Kliegman (1986)) — 39 % (30). Критерии исхода: благоприятный исход (выжили, переведены в профильное отделение) отмечен у 85,7 % новорожденных (66 человек), летальный исход зарегистрирован у 14,3 % (11 новорожденных). Для динамической оценки тяжести полиорганной недостаточности использовали шкалу The Neonatal Multiple Organ Dysfunction (NEOMOD) [14] с критическим порогом  $\geq 9$  баллов.

Этапы исследования: 1) первые сутки с момента поступления, 2) конец первых суток послеоперационного периода, 3) третьи сутки, 4) седьмые сутки послеоперационного периода.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В графическом виде ROC-кривые концентрации лактата в плазме на этапах исследования представлены на рисунке 1.

На этапе 1 качество модели умеренное: AUC = 0,774 с показателем чувствительности, равным 0,06, 95 % CI (0,665; 0,862),  $p < 0,0001$ . Высота ROC-кривой в конце первых суток послеоперационного периода отражала реализацию операционного стресса с гемодинамической нестабильностью и началом послеоперационного адаптационного процесса. В численном виде данные ROC-анализа представлены в табл. 1.

К седьмым суткам исследования AUC соответствовала 0,889 с показателем Se 0,046, 95 % CI (0,795; 0,950),  $p < 0,0001$ . Данная динамика лактатемии, как предиктора неблагоприятного исхода и прогрессирования ПОН, подтверждалась наличием прямой корреляционной связи с оценкой по шкале NEOMOD на всех этапах. Наиболее значимая прямая связь выявлена на четвертом этапе исследования ( $R = 0,796$ ;  $p = 0,000$ ) (табл. 2). Снижение коэффициентов корреляции на предшествующих этапах, вероятно, связано с многофакторностью параметров адаптации и дезадаптации к операционному стрессу на фоне первичной адаптации к внеутробной жизни.

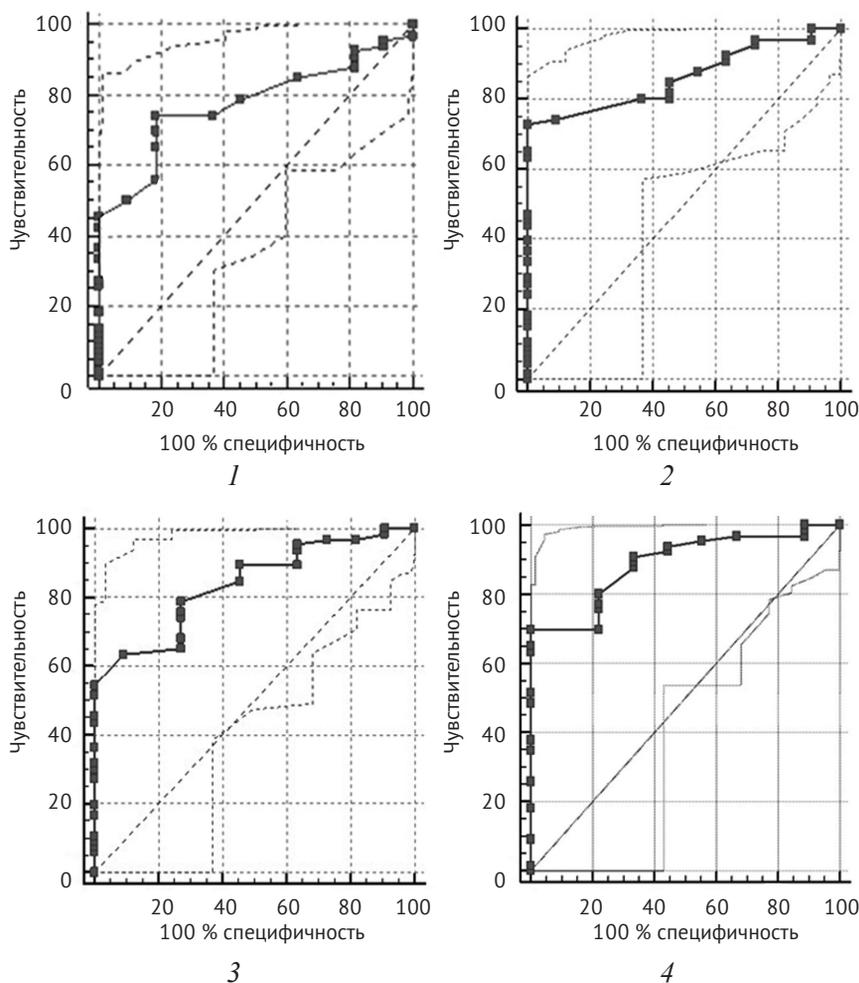


Рис. 1. ROC-кривые уровня показателя лактата у новорожденных ( $n = 77$ ) на четырех этапах исследования

Таблица 1

Динамическая характеристика ROC-кривой лактатемии на этапах исследования

Этапы	AUC	Стандартная ошибка ( $\sigma$ )	95 % доверительный интервал AUC (95 % CI)	Уровень значимости ( $p$ )
1	0,774	0,059	0,665; 0,862	< 0,0001
2	0,863	0,043	0,766; 0,931	< 0,0001
3	0,837	0,054	0,736; 0,912	< 0,0001
4	0,889	0,046	0,795; 0,950	< 0,0001

Таблица 2

Корреляционные сопоставления шкал NEOMOD с уровнем лактата плазмы на этапах исследования (ранговая корреляция по Спирмену)

Шкала	Лактат 1	Лактат 2	Лактат 3	Лактат 4
NEOMOD	0,564 ( $p = 0,000$ )	0,466 ( $p = 0,000$ )	0,476 ( $p = 0,000$ )	0,796 ( $p = 0,000$ )

Практический интерес представлял поиск точки отсечения с максимальным индексом Йодена (index  $J$ ), который включает максимальные показатели чувствительности и специфичности и отражает сбалансированность прогноза.

При поступлении точкой с максимальным показателем индекса Йодена (index  $J = 0,5606$ ) был показатель лактата 3,3 ммоль/л с Se = 74,24 % (95 % CI 62,0–84,2) и Sp = 81,82 % (95 % CI 48,2–97,7) (рис. 2). Отношение правдоподобия для положитель-

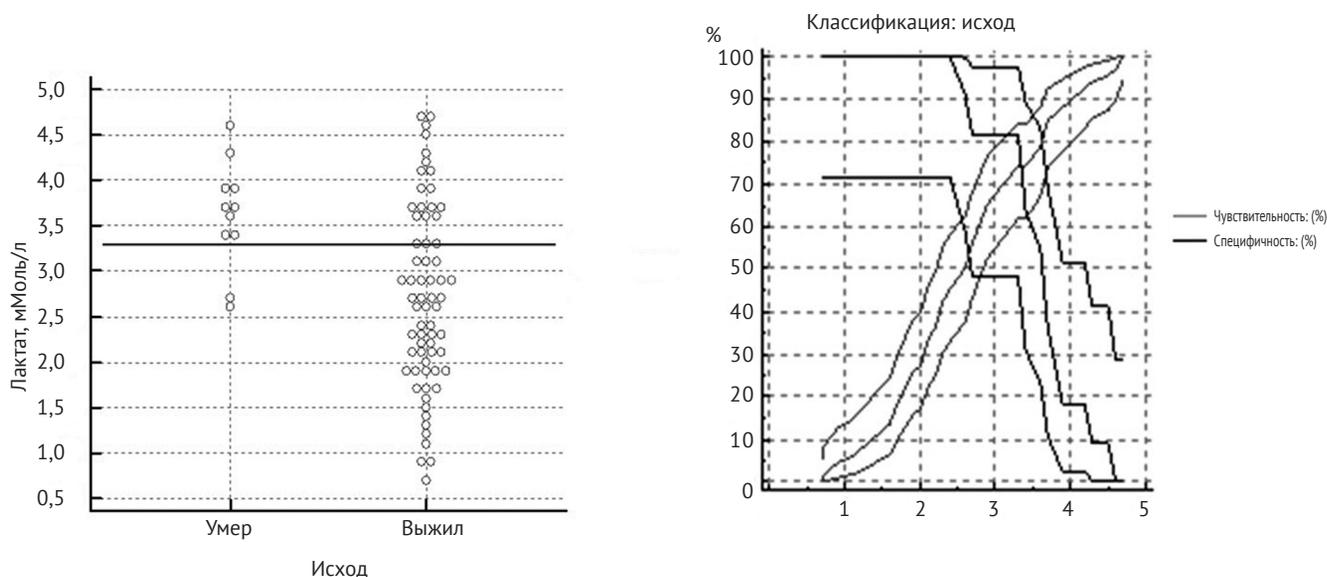


Рис. 2. Графическая характеристика точки разделения лактата 3,3 ммоль/л на этапе 1 методом ROC-анализа

ного результата (+LR) составило 4,08, то есть лактат при поступлении был выше 3,3 ммоль/л в 4 раза чаще при неблагоприятном исходе, чем при благоприятном. Оптимальной точкой, в которой наблюдалась 100 % чувствительность, был уровень лактатемии  $\leq 2,4$  ммоль/л, то есть все пациенты с лактатом при поступлении менее 2,4 ммоль/л выжили (рис. 1). На всех этапах критерием со 100 % специфичностью, исключающим возможную постановку ложноположительного исхода, была точка разделения 2,4 ммоль/л, а значение лактата 4,7 ммоль/л и более прогнозировало 100 % вероятность летального исхода.

На втором и третьем этапах точками отсечения с максимальными +LR были значения лактата 3 ммоль/л (+LR = 8,17) и 2,1 ммоль/л (+LR = 7,0) соответственно. Индекс Йодена сохранил показатель Sp 90,91 % (95 % CI 58,7–99,8), но снизил Se от 74,24 % (95 % CI 62–84,2) до 63,64 % (95 % CI 50,9–75,1). На седьмые сутки баланс показателей был определен в точке cut-off, равной 2,3 ммоль/л: Se 80,3 % (95 % CI 68,7–89,1) и Sp 77,8 % (95 % CI 40–97,2) со снижением +LR до 3,61.

Точка с показателем 100 % чувствительности, исключающей постановку ложноотрицательного результата, на всех этапах демонстрировала снижение значений лактатемии от 4,7 до 3,6 ммоль/л с ретенцией на 2-м и 3-м этапах, равной 4,0 ммоль/л.

Показателям, ниже уровня которых прогнозировалась 100 % выживаемость, соответствовали значения лактата от 2,5 ммоль/л при поступлении до 2,0 ммоль/л на третьи и седьмые сутки. Элевация до 3 ммоль/л соответствовала концу первых суток послеоперационного периода.

## ВЫВОДЫ

1. Показатель лактатемии является неспецифическим маркером течения патологического процесса, что определяет значимость не абсолютных значений его, а динамической оценки.
2. Уровень лактата плазмы выше 2,5 ммоль/л к исходу первых суток послеоперационного периода у новорожденных отражает высокую вероятность неблагоприятного течения послеоперационного периода, требуя индивидуальной коррекции программы интенсивной терапии.
3. Уровень лактата более 4,7 ммоль/л у новорожденных может рассматриваться как абсолютно прогностически неблагоприятный признак при отсутствии его положительной динамики в течение первой недели послеоперационного периода.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Паршин Е.В., Пшениснов К.В. Прогнозирование ранних исходов критических состояний у новорожденных // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2012. – Т. 9. – № 4. – С. 36–42. [Prediction of early outcomes for newborns in critical state. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2012;9(4):36-42. (In Russ.)]
2. Александрович Ю.С., Паршин Е.В., Пшениснов К.В., Блинов С.А. Кислородный статус при критических состояниях новорожденных // Общая реаниматология. – 2016. – Т. 12. – № 5. – С. 32–41. [Aleksandrovich JuS, Parshin EV, Pshenishnov KV, Blinov SA. Oxygenation Status in Critically Ill Newborns. *Obshhaja reanimatologija*. 2016;12(5):32-41. (In Russ.)]
3. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Кушнерик Л.А., и др. Особенности кислородного статуса у ново-

- рожденных детей в зависимости от этиологии критического состояния // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2011. – Т. 8. – № 6. – С. 41–47. [Aleksandrovich JuS, Pshenishnov KV, Kushnerik LA, et al. The specific features of oxygen status in newborn infants in relation of the etiology of critical condition. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2011;8(6):41-47. (In Russ.)]
4. Паршин Е.В., Александрович Ю. С., Кушнерик Л.А., и др. Показатели кислородного статуса как маркеры дисфункции почек у новорожденных в критическом состоянии // Общая реаниматология. – 2010. – Т. 1. – № 2. – С. 62–67. [Parshin EV, Aleksandrovich JuS, Kushnerik LA, et al. Oxygen status parameters as markers of renal dysfunction in neonatal infants with critical status. *Obshhaja reanimatologija*. 2010;1(2):62-67. (In Russ.)]
  5. Паршин Е.В., Александрович Ю.С., Кушнерик Л.А., и др. Особенности кислородного статуса у новорожденных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при респираторном дистресс-синдроме // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2014. – Т. 11. – № 1. – С. 25–31. [Parshin EV, Aleksandrovich JuS, Kushnerik LA, et al. Specific features of the oxygen status in very low and extremely low birth weight neonates with respiratory distress syndrome. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2014;11(1):25-31. (In Russ.)]
  6. Пшениснов К.В., Александрович Ю.С., Блинов С.А., Паршин Е.В. Клиническое значение исследования концентрации лактата у новорожденных // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13. – С. 37–43. [Pshenishnov KV, Aleksandrovich JuS, Blinov SA. Clinical value of research of concentration of the lactate at neonate in critical state. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2016;13:37-43. (In Russ.)]
  7. Снисарь В.И., Сурков Д.Н. Лактат как предиктор тяжести и смертности детей и новорожденных в критическом состоянии // Боль, заболевания и интенсивная терапия. – 2015. – № 4. – С. 17–24. [Snisar' VI, Surkov DN. Lactate as a predictor of weight of a state and mortality of children and newborns in a critical state. *Bol', zabolevanija i intensivnaja terapija*. 2015;4:17-24. (In Ukraine)]
  8. Челноков С.Б., Пудина Н.А. Уровень лактата крови у новорожденных, рожденных в асфиксии. I Российский конгресс по детской анестезиологии и реаниматологии: тез. докл. – М., 2001. – 321–322 с. [Chelnokov SB, Pudina NA. Blood sodium lactatum level at the newborns born in an asphyxia. (Conference proceedings) I Rossijskij kongress po detskoj anesteziologii i reanimatologii. Moscow; 2001. 321-322 p. (In Russ.)]
  9. Шмаков А.Н., Бударова К.В. Гипотермия, гликемия, лактатемия как предикторы течения послеоперационного периода в хирургии новорожденных // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 1. – С. 44. [Shmakov AN, Budarova KV. Hypothermia, glycemia, laktatemiya as predictors of a current of the postoperative period in surgery of newborns. *Medicina i obrazovanie v Sibiri*. 2013;(1):44. (In Russ.)]
  10. Allen M. Lactate and acid base as a hemodynamic monitor and markers of cellular perfusion. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(4 Suppl):43-9. doi: 10.1097/PCC.0b013e3182211aed.
  11. Bai Z, Zhu X, Li M, Hua J, et al. Effectiveness of predicting in-hospital mortality in critically ill children by assessing blood lactate levels at admission. *BMC Pediatrics*. 2014;14:83. doi: 10.1186/1471-2431-14-83
  12. Gorgis N, Asselin JM, Fontana C, et al. Evaluation of the Association of Early Elevated Lactate With Outcomes in Children With Severe Sepsis or Septic Shock. *Pediatr Emerg Care*. 2017. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28072671>. Accessed 23.02.2017.
  13. Hussain F, Gilshenan K, Gray P. Does lactate level in the first 12 hours of life predict mortality in extremely premature infants? *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2009;45:263-7. doi: 10.1111/j.1440-1754.2009.01488.x.
  14. Janota J, Simak J, Stranak Z. Critically ill newborns with multiple organ dysfunction: assessment by NEOMOD score in a tertiary NICU. *Ir J Med Sci*. 2008;1(177):11-7. doi: 10.1007/s11845-008-0115-5.
  15. Jat KR, Jhamb U, Vinod GK. Serum lactate levels as the predictor of outcome in pediatric septic shock. *Indian J Crit Care Med*. 2011;15(2):102-7. doi: 10.4103/0972-5229.83017.
  16. Kalyanaraman M, DeCampli WM, Campbell AI, et al. Serial blood lactate levels as a predictor of mortality in children after cardiopulmonary bypass surgery. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9(3):285-8. doi: 10.1097/PCC.0b013e31816c6f31.
  17. Kumar R, Kumar N. Validation of lactate clearance at 6 h for mortality prediction in critically ill children. *Indian J Crit Care Med*. 2016;20(10):570-574. doi: 10.4103/0972-5229.192040.
  18. Qiu LS, Liu JF, Zhu LM, et al. Evaluation on the early hemodynamic changes after cardiac surgery for congenital heart diseases in neonates. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2009;47(9):662-6.

## ◆ Информация об авторах

Кристина Владимировна Бударова – аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета. ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск. E-mail: bcv@yandex.ru.

## ◆ Information about the authors

Kristina V. Budarova – Department of Anesthesiology and Intensive Care. Novosibirsk State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia. E-mail: bcv@yandex.ru.

## ◆ Информация об авторах

*Алексей Николаевич Шмаков* – д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета. ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск. E-mail: [alsmakodav@yandex.ru](mailto:alsmakodav@yandex.ru).

*Сергей Иванович Сирота* – канд. мед. наук. Заведующий отделением анестезиологии и реанимации. Детская клиническая больница № 1, Новосибирск. E-mail: [sirota\\_serg@mail.ru](mailto:sirota_serg@mail.ru).

## ◆ Information about the authors

*Aleksey N. Shmakov* – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care. Novosibirsk State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia. E-mail: [alsmakodav@yandex.ru](mailto:alsmakodav@yandex.ru).

*Sergey I. Sirota* – MD, PhD, Unit of Anesthesiology and Intensive Care. Children Clinical Hospital No 1, Novosibirsk, Russia. E-mail: [sirota\\_serg@mail.ru](mailto:sirota_serg@mail.ru).