



高乳酸血症和乳酸酸中毒在儿科医师的实践

HYPERLACTATEMIA AND LACTATE ACIDOSIS IN THE PRACTICE OF PEDIATRICIANS

© N.V. Parshina, L.A. Danilova, N.S. Dekhtyareva

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

For citation: Parshina NV, Danilova LA, Dekhtyareva NS. Hyperlactatemia and lactate acidosis in the practice of pediatricians. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(3):51-61. <https://doi.org/10.17816/PED12351-61>

Received: 08.04.2021

Revised: 17.05.2021

Accepted: 23.06.2021

儿科医生对血液中乳酸水平的评估有时会造成困难。乳酸盐是葡萄糖、脂肪酸和一些可互换氨基酸的细胞代谢产物。血液中的乳酸标准不是由国际标准定义的，因此它取决于实验室中使用的方法学和试剂。血液中的乳酸水平是其形成和利用过程之间平衡的结果。导致血乳酸增加的主要原因是无氧肌肉活动（剧烈运动、癫痫）、肺部和心脏疾病（呼吸衰竭、循环功能不全）、肝肾功能受损、糖尿病、败血症、休克和新生儿一些严重异常、线粒体疾病、药物、维生素不足。诊断和预后解释血乳酸水平的可能性还没有用尽。乳酸酸中毒是由某些病理条件（疾病或综合征）引起的高乳酸血症的危险并发症，可导致死亡。确定乳酸酸中毒的原因是选择治疗策略的关键因素。乳酸性昏迷是一种罕见但可能的糖尿病并发症，需要在重症监护病房进行强化综合治疗。儿科医生应该能够评估血液中的乳酸水平，分析高乳酸血症的可能原因，并知道乳酸酸中毒发展的行动算法。

关键词：乳酸；乳酸酸中毒；乳酸性昏迷；线粒体疾病；诊断；治疗。

Assessment of blood lactate / lactic acid levels by a General pediatrician is sometimes difficult. Lactate is a product of cellular metabolism of glucose, fatty acids, and some interchangeable amino acids. The norm of lactate in the blood is not defined by international standards, so it depends on the methodology and reagents used in the laboratory. The level of lactate in the blood is the result of an equilibrium between the processes of its formation and utilization. The leading causes of increased blood lactate are anaerobic muscle activity (heavy exercise, seizures), impaired liver and kidney function, lung and heart diseases (respiratory failure, circulatory failure), diabetes, sepsis, regional tissue circulatory disorders (burns and injuries), shocks, some severe abnormalities in the condition of newborns, mitochondrial diseases, and medications. Lactatacidosis is a rare dangerous complication caused by certain pathological conditions (diseases or syndromes), which can end in death. Identification of the cause of lactic acidosis and differential diagnosis of its type is a crucial factor for choosing a treatment strategy. Lactatacidotic coma in diabetes mellitus is a rare, but possible complication, that requires intensive complex treatment in intensive care units. The pediatrician should be able to assess the level of lactate in the blood, analyze the possible causes of hyperlactatemia, and know the algorithm of actions in the development of lactate acidosis.

Keywords: lactate; lactic acidosis; lactic acidotic coma; mitochondrial diseases; diagnosis; treatment.

出体外。乳酸的利用发生在肝脏(60%)和肾脏(30%),少量发生在心脏和骨骼肌。在糖异生过程中,乳酸主要由肝脏和肾脏消耗,在此过程中,乳酸被转化为丙酮酸,然后转化为葡萄糖[9]。

因此,乳酸盐在体内的生理作用是,在任何压力下,它都成为能量的来源之一,并参与葡萄糖的合成和利用。在休息时,乳酸提供7%的能量,在体力活动时—25%。在身体积极生长和发育的过程中,对乳酸的需求随着高体力或脑力负荷的增加而增加[8]。

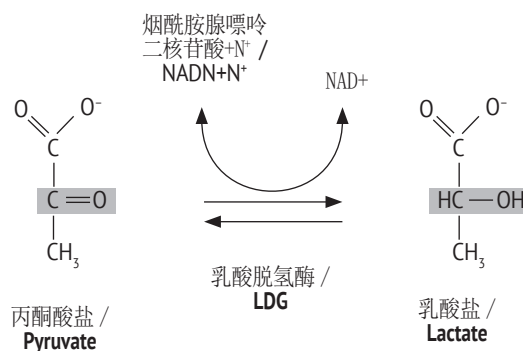


图. 2. 丙酮酸盐到乳酸的转化反应[4]

Fig. 2. Pyruvate-to-lactate conversion reaction [4]

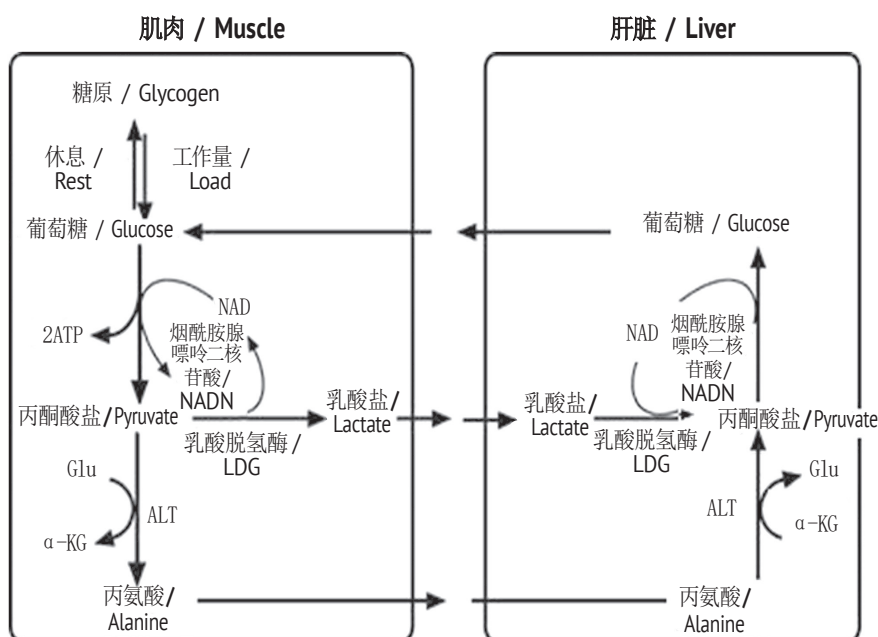


图. 3. 葡萄糖-丙氨酸循环[3]

Fig. 3. Glucose-alanine cycle [3]

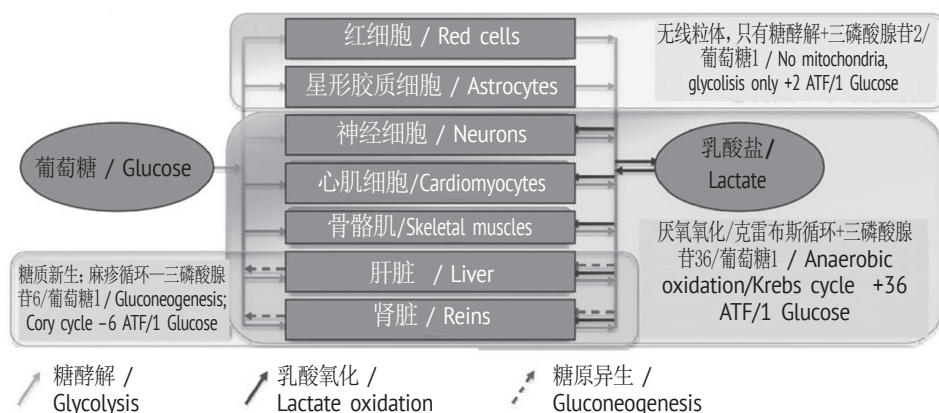


图. 4. 乳酸代谢在体内[8]

Fig. 4. Lactate Metabolism in the body [8]

血液中的乳酸标准不是由国际标准确定的,因此它的评估取决于实验室中使用的方法和试剂。大多数研究使用2.0和2.5 mmol/L之间的阈值,高乳酸血症被称为血液中乳酸水平高于2.5 mmol/L的升高[8,15,26,29,36]。

乳酸水平的增加可能是其产量增加,消除减少,或两者同时发生的结果。

危急情况下临床上显著的乳酸水平[15]:

- 中度增加—3.5–4.5 mmol/L;
- 显著增加—>4.5 mmol/L;
- 随着乳酸>8.0 mmol/L的增加,死亡率增加到90%!
- 导致血乳酸升高的主要原因:

1、无氧肌肉活动(剧烈运动,癫痫发作)。

乳酸是厌氧糖酵解的最终产物,是厌氧细胞代谢的指标。无氧糖酵解的生理机制主要与高强度体力活动的表现有关。乳酸水平的增加表明有氧能量供应系统无法克服体力消耗。乳酸含量可以超过5倍甚至10倍。但这种现象是短期的,身体会迅速补偿已经产生的不平衡。补偿通常通过过度换气进行[8]。

运动医学对乳酸的研究,可以分析体力活动的强度和体力活动后的恢复程度:当乳酸水平足够时,工作能力和耐力的极限增加。在职业运动训练中,需要考虑血液中乳酸的两个指标:2 mmol/L—有氧阈值;4 mmol/L—厌氧阈值。2 mmol/L的负荷,即有氧阈值,由氧化代谢补充。当浓度达到4 mmol/L(有氧与无氧混合状态)时,超过4 mmol/L时,产生厌氧糖酵解[8]。

在癫痫发作期间,由于喉部痉挛(导致缺氧)和肌肉中乳酸分泌过多,乳

酸水平可能会升高。癫痫发作结束后,乳酸生产停止,乳酸代谢迅速。然而,在发作后1—2小时内乳酸水平持续升高可能提示伴随病理,需要进一步分析[15]。

2、肝肾功能受损。

葡萄糖和乳酸通过糖酵解和糖异生联系在一起。糖异生在肝脏和肾脏中进行,将循环中的乳酸转化为丙酮酸,然后再转化为葡萄糖。乳酸形成于密集运动的肌肉和以无氧葡萄糖分解代谢为主的细胞中,进入血液,然后进入肝脏。此外,形成的丙酮酸包含在糖异生过程中,形成的葡萄糖进入血液并被骨骼肌吸收。这一事件序列被称为葡萄糖和乳酸循环或麻疹循环[3,4,9](见图5)。

肝肾功能障碍的发展可能伴随着在糖异生过程中违反乳酸的使用,从而导致高乳酸血症。任何情况下,肝脏成为乳酸产生器官(而不是乳酸消耗器官)导致严重违反乳酸代谢。同时,低血糖水平与高乳酸水平结合表明麻疹循环的异常,例如糖原性(冯吉尔克病)[16,18]。肾脏也主要通过糖异生而不是排泄来清除乳酸。

3、肺病和心脏病。

在临床实践中,传统上用血液中的乳酸水平来监测组织缺氧水平。随着向细胞输送氧气的减少,乳酸产生增加,其在血液中的浓度增加[2]。因此,高乳酸血症是一种普遍的病理反应,与任何类型的缺氧有关的情况。

急性呼吸衰竭(ARF)的特征是血液中乳酸水平升高:

- 中度急性呼吸衰竭—正常或乳酸增加到3 mmol/L;
- 严重急性呼吸衰竭—乳酸浓度增加到4–5 mmol/L;
- 严重急性呼吸衰竭—乳酸增加超过5 mmol/L。

高乳酸血症也可与支气管哮喘的严重发作, 由于过度的肌肉工作。

在急性和慢性循环功能不全中可以观察到乳酸水平的增加, 这与其严重程度相关。急性循环功能不全时, 乳酸水平通常超过5mmol/L。随着循环功能不全的进展, 乳酸浓度可达15mmol/L或更多的[15]。

4、糖尿病。

糖尿病患者, 特别是未调节的1型糖尿病患者, 血浆乳酸水平可能升高。糖尿病相关高乳酸血症的机制包括胰岛素敏感组织中细胞内葡萄糖代谢的显著变化。胰岛素缺乏抑制丙酮酸脱氢酶复合物(PDHC), 该复合物催化丙酮酸生成乙酰辅酶a, 并进一步氧化到克雷布斯循环的最终产物。抑制丙酮酸脱氢酶复合物导致形成过量的丙酮酸, 这是转化为乳酸。通常血清中乳酸和丙酮酸浓度的比率为10:1, 逐渐向乳酸转移[4, 9, 21]。

糖尿病酮症酸中毒的乳酸水平升高可能不仅与代谢谱的改变有关, 还与低灌注有关[25, 37]。

5、药物。

双胍类药物在高乳酸血症的病因中占有特殊的地位。双胍类药物治疗糖尿病会

导致乳酸酸中毒, 原因是丙酮酸脱氢酶复合酶活性降低, 导致肝脏氧化磷酸化被破坏, 抑制糖异生。1977年, 双胍苯双胍在美国被禁止使用, 因为在某些情况下, 它会导致乳酸酸中毒, 包括致命的[14]。

目前二甲双胍是治疗2型糖尿病的有效药物。二甲双胍也属于双胍类化合物, 但其化学结构与苯双胍有明显区别。此外, 虽然二甲双胍抑制肝脏糖异生的能力可能导致血浆中未消耗乳酸浓度的增加和乳酸酸中毒的发生, 但它不会破坏肝脏中的乳酸代谢。考虑到苯双胍和二甲双胍属于同一化学类药物(双胍类药物), 以及这两种药物的作用机制提示血浆中乳酸积累的可能性, 增加乳酸酸中毒风险的标志几乎自动地从苯双胍转移到二甲双胍[38]。

需要强调的是, 在肾功能或肝功能不全的情况下, 即使是最小剂量的双胍也会由于药物在体内积累而导致乳酸酸中毒[22, 27, 34]。

其他药物如肾上腺素、泼尼松龙、胰高血糖素、水杨酸盐、茶碱制剂、柳氮磺胺吡啶、抗病毒药物等的使用均可导致乳酸水平升高[23, 33]。

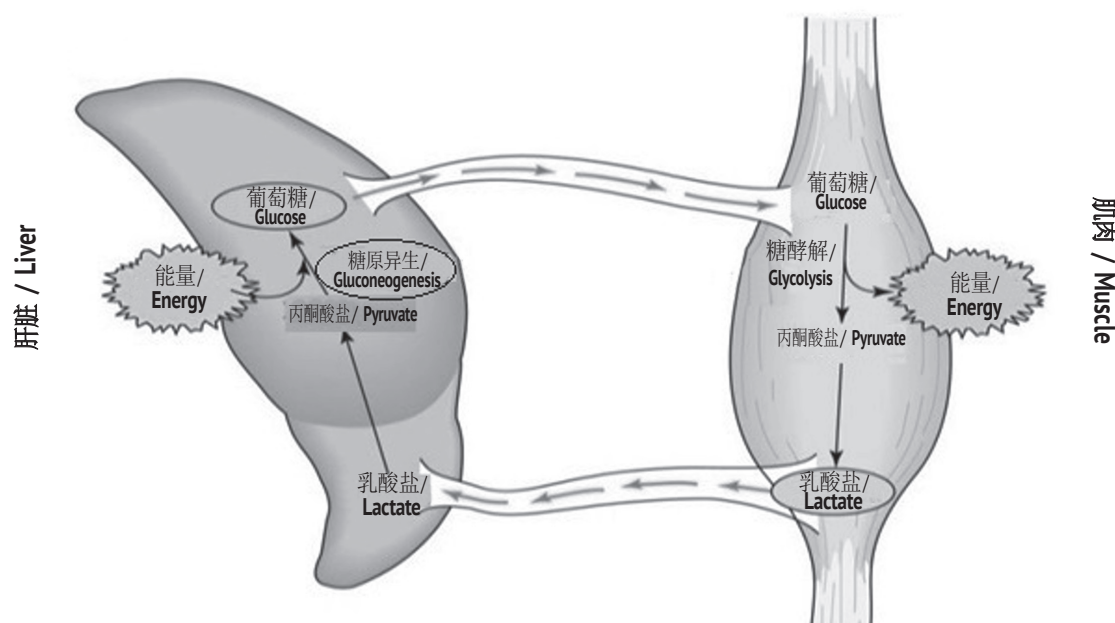


图. 5. 肌肉中的糖酵解和肝脏中的糖异生(麻疹循环)[9]

Fig. 5. Glycolysis in muscles and gluconeogenesis in liver (CORI cycle) [9]

6、脓毒症。

一些作者认为乳酸升高不仅是低灌注的标志，而且也是炎症或代谢应激的指标。由脓毒症相关炎症引起的厌氧糖酵解增加目前被认为是高乳酸血症最有可能的机制[15]。此外，脓毒症患者的乳酸水平可能由于肾上腺素能刺激而升高。丙酮酸脱氢酶复合物对细菌内毒素的破坏也被认为是乳酸增加的机制之一[26]。脓毒症中持续的高乳酸血症可能更多地是乳酸清除率降低的结果，而不是乳酸产生增加的结果，因为脓毒症的常见并发症之一是急性肾损害[15,35]。

乳酸水平与脓毒症的严重程度、并发症和死亡率呈正相关，对多器官功能衰竭的发展具有预后价值[15,30]。

7、局部循环组织紊乱（烧伤和损伤）、休克。

严重损伤引起的失血、休克往往是组织灌注不足的原因。在长期厌氧条件下，由于缺乏NAD（烟酰胺腺嘌呤二核苷酸）和NADH₂，乳酸不能被氧化为丙酮酸，这是在有氧葡萄糖裂解过程中形成的乳酸脱氢酶辅酶。在正常情况下，NADH₂可能通过氧化磷酸化相关的电子传递链在线粒体中重新氧化成烟酰胺腺嘌呤二核苷酸。随着向细胞输送氧气的减少，电子传输立即停止。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸无法进入乳酸氧化，导致后者的积累[3,9]。

组织水平的氧供应量是细胞氧化还原电位的一个重要决定因素。乳酸水平升高是

大脑缺氧的标志。高乳酸含量通常表明病人病情危重，对预后不利[29]。

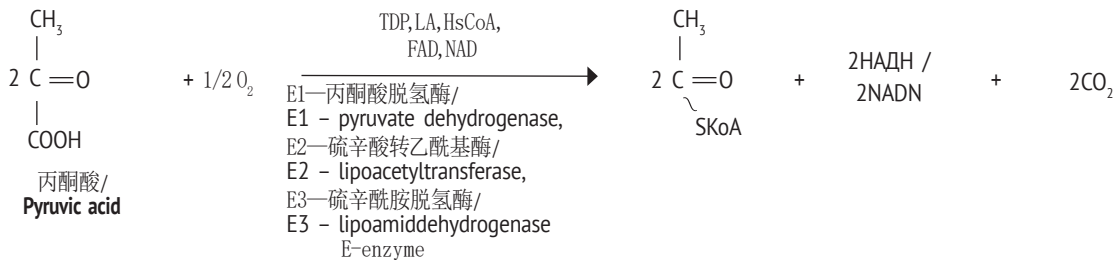
8、维生素缺乏。

由乳酸形成的丙酮酸经过氧化脱羧作用（碳水化合物有氧分解的第二阶段）。丙酮酸氧化脱羧过程（见图6）催化一个复杂的酶促丙酮酸脱氢酶复合体，包括3个酶和5个辅助因子[硫胺二磷酸（ThDP）—维生素B₁，LA—硫辛酸，乙酰辅酶A，黄素腺嘌呤二核苷酸（FAD）—维生素B₂，NAD—维生素PP]。因此，维生素缺乏还会导致酶活性受损，丙酮酸和乳酸积累过度[3,23]。

9、新生儿高乳酸血症。

乳酸测试在新生儿病理科的实践中是特别重要的[6]。大多数情况下，新生儿血浆中乳酸浓度的增加是由于各种原因的严重缺氧，这表明代谢过程向厌氧糖酵解转变。血液中的高乳酸水平似乎是评估出生时阿普加评分低的儿童窒息严重程度的可靠工具。然而，乳酸浓度也是代谢性酸中毒、败血症的一个标志，因此在新生儿早期动态监测乳酸水平的结果是不明确的。在这种情况下，该指标的诊断价值为低灵敏度的[6]。

危重新生儿乳酸浓度的研究可作为呼吸和血流动力学疾病诊断的筛查方法。新生儿入院加护病房时血浆中乳酸含量高是一种不利的预后征兆，预示着较高的死亡风险[13]。



分娩后30分钟获得的新生儿基础不足和血乳酸水平指标可作为围生期窒息后神经系统紊乱的预后体征。低于5mmol/L的乳酸血症和/或低于10mmol/L的碱缺乏症不会导致神经系统并发症。乳酸浓度超过9mmol/L与中度或重度脑病相关,敏感性为84%,特异性为67%[20]。

10、线粒体疾病。

线粒体疾病(MD)或线粒体细胞病变是由线粒体的遗传、结构和生化缺陷、组织呼吸受损以及能量代谢不足引起的一组广泛疾病。

氧化磷酸化的结果合成了三磷酸腺苷。这对神经组织尤其重要,因为神经组织依赖于葡萄糖氧化代谢水平,这解释了线粒体疾病临床表现的全体性,但主要损害中枢神经和肌肉系统[28]。然而,在许多患者中,还可以观察到**心血管系统**(心肌病,更常见的是肥厚性心律失常)、**肾脏**(范可尼氏综合征类型的小管病变:磷尿、糖尿、氨基酸尿、代谢性酸中毒、肾衰竭)、**肝**(肝肿大、肝衰竭)、**胃肠道**(呕吐、腹泻、肠绒毛萎缩、外分泌胰腺功能不全)、**造血系统**(全血细胞减少症)、**内分泌系统**(生长迟缓、性发育障碍、低血糖、糖尿病和尿崩症、甲状腺功能减退、甲状旁腺功能减退、垂体功能减退)[12,17]。

不同作者线粒体疾病的发生频率在1-2:10000到1:35000人之间[17,28,32]。

根据起源,线粒体疾病分为原发性(遗传性)和继发性。线粒体的遗传紊乱受到双重控制—核DNA和线粒体DNA。原发性(遗传性)线粒体病理的主要原因是参与细胞能量交换过程的蛋白质编码基因突变,包括氧化磷酸化过程、克雷布斯循环、丙酮酸脱氢酶复合物活性、细胞色素C氧化酶、线粒体的电子传递链、肉碱棕榈酰转移酶1、脂肪酸氧化缺陷等[11]。

迄今为止,已知有超过2000个基因直接或间接控制着线粒体的功能[10,24,32],包括根据OMIM(Online

Mendelian Inheritance in Man)[31]。线粒体疾病中基因缺陷的临床表现程度可以大也可以小,而且可以随着时间的推移而发生显著变化,缓慢增加。

严重形式的线粒体疾病在新生儿期就已经出现,而较轻形式的线粒体疾病可能直到青春期才有临床表现。

新生儿线粒体疾病的症状往往很严重,通常表现为代谢危机,并伴有一个或多个器官的损害[6]。呼吸系统(呼吸困难、呼吸暂停、阻塞性状态)和神经系统(肌性低血压、抽搐、意识障碍发作)障碍的出现是儿童出生后第一天的特征;可能有拒食、呕吐、肝肿大、皮疹。以后,会出现身心发育迟缓,肌肉无力等症状。线粒体疾病可能伴有视觉和听觉器官发育异常[17]。

MELAS综合征(氨基酸亮氨酸转运RNA *MTTL1*基因A3243G突变)、MERRF综合征(线粒体DNA点突变)、NARP综合征[基质DNA ATP酶基因(MTATP6; MIM * 516060)],Kearnss-Sayre综合征线粒体脑肌病最著名和相对常见的形式[7,32]。

线粒体酶的微小缺陷只会导致患者无法承受与其年龄相适应的体力活动,而不会伴有严重的疼痛表现。轻度线粒体疾病的症状相当多变,有时具有不稳定的特征。通常,临床表现是在压力、癫痫发作或感染之前。

线粒体疾病常见的是对缺氧敏感的低阈值,表现为有乳酸酸中毒的倾向,因为呼吸链中的酶线粒体复合物突变可导致乳酸积累(这可能是磷酸化/去磷酸化反应违规的原因)。类似的临床表现可能与**雷诺氏综合征**相似(非炎症性脑病,伴有脂肪肝浸润,5岁以上患流感并接受水杨酸盐治疗的儿童血清中肝转氨酶或氨水平增加3倍或以上),但发生于5岁以下儿童的各种代谢性疾病。这种偏差的特征是雷耶斯样综合征[17]。这种病理也可由遗传的脂肪酸氧化

障碍、中链酰基辅酶A脱氢酶缺乏、氨基酸代谢或尿素代谢循环缺陷引起[11,36]。

线粒体功能障碍可能具有继发性获得性特征,伴随主要的病理过程[17]。

线粒体疾病很难诊断。相同的突变可引起不同的症状,相同的临床表型可形成不同的突变。基于家谱、临床、生化、形态(组织学)、分子遗传学分析的综合方法对线粒体疾病的诊断是重要的[32]。

需要考虑到高乳酸血症是线粒体疾病患儿的主要生化异常,在无缺氧的情况下应考虑作为确认线粒体代谢紊乱的主要标志物[24]。

乳酸酸中毒是一种临床综合征,发生于血液乳酸水平由于其过多产生和/或消除减少[15,26],也是一种代谢性酸中毒,是由于血液乳酸含量急剧增加(超过5.0 mmol/L),pH值下降到7.35以下而引起的。

乳酸酸中毒患者的特征是全身无力、乏力、冷漠、恶心呕吐、呼吸急促(Kussmaul呼吸)、意识低下、昏迷。

以下是乳酸酸中毒的分类[6,15,26]:

A型为缺氧和低灌注。组织缺氧可伴随一氧化碳中毒、严重哮喘和严重贫血、循环功能不全、肺水肿而发生。低灌注也发生在休克状态(心源性、出血性、脓毒性);

B型发生于正常组织氧合过程中。它也被称为代谢,因为它的原因可能是肝脏、肾脏的病理,糖尿病。它分为三个亚型:

B1伴发已有的代谢性疾病(糖尿病、肝肾疾病、部分感染、肿瘤过程、惊厥综合征、损伤等);

B2由某些药物或毒药(对乙酰氨基酚、水杨酸酯、双胍、可卡因、乙醚、甲醇、乙醇、茶碱等)引起;

B3包括相当罕见的先天性异常,与丙酮酸线粒体氧化受损有关。

A型是临床上最常见的。B型—这种类型的疾病直到疾病的晚期才伴有组织缺氧。

乳酸酸中毒是由某些病理条件(疾病或综合征)引起的乳酸酸中毒极其罕见、非常危险的并发症,可导致死亡[5,15,20]。

确定乳酸酸中毒的原因和鉴别诊断的类型被认为是选择治疗策略的决定性因素。传染性和炎症性疾病、大量出血、线粒体疾病、糖尿病可被认为是导致乳酸酸中毒的因素。由于慢性酒精中毒和其他中毒、严重的体力消耗、肝肾衰竭,它更常发生在成年人身上[15]。几乎一半的严重乳酸酸中毒病例发生在糖尿病患者。

糖尿病患者的乳酸性昏迷远低于糖尿病酮症酸中毒昏迷(0.006-0.008%)。糖尿病患者的乳酸昏迷是由于过量的乳酸在血液和组织中积累,从而导致酸中毒。严重的心血管、呼吸系统、肝脏、肾脏伴随疾病易使此类患者发生乳酸酸中毒[1,25]。

临床上的乳酸性昏迷通常在几小时内迅速发展。患者会出现口渴、恶心、呕吐、头痛、腹痛、弥漫性肌肉和胸痛、呼吸急促、嗜睡或失眠等症状。患者病情逐渐恶化[1,5,19]。没有糖尿病酮症酸中毒昏迷的特征体征(皮肤、粘膜和舌头干燥,呼出的空气中有丙酮的气味)。无酮血症的症状。

糖尿病患者乳酸昏迷出现:更常见的是轻微高血糖(有时血糖正常),血清乳酸浓度 $>4.0\text{ mmol/L}$,血液pH值下降 <7.35 ,碳酸氢盐离子(HCO_3^-)浓度下降到 10 mmol/L 或更低(通常约为 20 mmol/L)。显示高氮血症和高脂血症的症状[5]。

乳酸酸中毒的治疗应根据其病因而定。如慢性肾功能不全,应进行血液透析或腹膜透析,如糖尿病,应排除双胍类药物的使用。

同时,需要对内部环境参数pH、 pO_2 、 HCO_3^- 、 Na^+ 、 K^+ 进行规范化[1,21]。

乳酸酸中毒是一种严重的威胁,由于脑水肿和死亡的高风险。在最初症状出现后的几个小时内,如果没有医疗护理,死亡的可能性就会增加。

在院前阶段,需要使用生理盐水输注,氧疗。

重症监护室的糖尿病乳酸性昏迷治疗策略的基本原则与糖尿病酮症酸中毒昏迷治疗没有区别,但它们有许多特点。胰岛素治疗采用5%葡萄糖微喷射[0.05–0.1单位/($kg \cdot h$)]静脉注射,因为血糖水平较低。消除酸中毒是最重要的。重症患者在血液pH 7.0–7.1及以下时,治疗方法包括碳酸氢钠静脉滴注、腹膜透析或血液透析、人工肺通气、伴随疾病药物矫正[1,5]。乳酸酸中毒的预后往往是不利的。死亡率达到70–80%。

线粒体疾病确诊后,由于治疗仍在发展中,所以进行了致病治疗和对症治疗。治疗使用能量性药物,包括:能量交换因子(维生素B、PP、左旋肉碱)、抗氧化剂(维生素C、细胞C、琥珀酸),目的是使代谢正常,保证线粒体的能量充足。在治疗中,重要的是遵循饮食、计量负荷方案和紧急情况下的药物校正[17,32]。线粒体疾病很难治疗。

结论

乳酸水平评估对重症监护室和重症监护室、外科、创伤科、妇产医院和围产期中心、运动医学和儿科的专家都很重要。有必要注意血乳酸浓度的变化,能够评估高乳酸血症的严重程度,分析其发生的可能原因,并将其与儿童健康的临床异常进行比较。考虑到发展为乳酸酸中毒的患者对健康和生命的不良预后,在最严重的情况下,每1–2小时进行乳酸测定是必要的。很高的乳酸水平与高死亡率相关。在这些病例中,及早发现并克服高乳酸血症可能是关键。

在血液中乳酸含量显著增加和病情恶化的情况下,儿科医生应该知道乳酸酸中毒发展的行动算法。

REFERENCES

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации. 9-й выпуск. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. М.: 2019. 144 с. [Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoй pomoshchi bolnym sakharnym diabetom: Klinicheskiye rekomendatsii. 9th edition. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. Eds. Moscow, 2019. 144 p. (In Russ.)]
2. Анаев Э.Х. Лактат и легкие: от теории к практике // Пульмонология. 2014. № 6. С. 108–114. [Anayev EH. Laktat i legkiye: ot teorii k praktike. *Russian Pulmonology*. 2014;6:108-114. (In Russ.)]
3. Биохимия: учебник для вузов. под ред. чл.-корр. РАН, проф. Северина Е.С. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. [Biokhimiya: ucheb. dlya vuzov. chl.-korr. RAN, prof. Severina YS. ed. M.: GEOTAR-Media; 2004. (In Russ.)]
4. Биохимия: учебник для вузов. Под ред. проф. Даниловой Л.А. СПб.: СпецЛит, 2020. [Biokhimiya: ucheb. dlya vuzov. prof. Danilova LA. ed. Saint Petersburg: SpecLit; 2020. (In Russ.)]
5. Дубинина И.И., Твердова Л.В., Берстнева С.В. Неотложные состояния в диабетологии: учебно-методическое пособие для студентов. Рязань, 2011. 39 с. [Dubinina II, Tverdova LV, Berstneva SV. Neotlozhnyye sostoyaniya v diabetologii: uch-metod. pos. dlya stud. Ryazan; 2011. 39 p. (In Russ.)]
6. Иванов Д.О. Нарушения кислотно-основного состояния. В кн.: Руководство по перинатологии. СПб.: 2019. Т. 2. С. 134, 141–142, 189. [Ivanov DO. Narusheniya kislotno-osnovnogo sostoyaniya V kn.: Rukovodstvo po perinatologii. Vol. 2. Saint Petersburg, 2019. P. 134, 141-142, 189. (In Russ.)]
7. Иллариошкин С.Н. Алгоритм диагностики митохондриальных энцефалопатий // Нервные болезни. 2007. № 3. С. 23–27. [Illarioshkin SN. Algoritm diagnostiki mitokhondriallykh entsefalomopatyy *Nervnyye bolezni*. 2007;3:23-27 (In Russ.)]
8. Мельник А.А. Роль лактата в клинической практике // Газета. Новости медицины и фармации. 2019. № 4. [Melnik AA. Rol laktata v klinicheskoy praktike. *Gazeta Novosti meditsiny i farmatsii*. 2019;(4) (In Russ.)]
9. Нельсон Д., Кокс М. Основы биохимии Ленинджера: учеб. Т. 2. Биоэнергетика и метаболизм. Лаборатория знаний, 2014. [Nelson D, Koks M. Osnovy biokhimii Lenindzhera: Ucheb. T. 2. Bioenergetika i metabolism. Laboratoriya znany; 2014 (In Russ.)]
10. Николаева Е.А., Сухоруков В.С. Современная диагностика митохондриальных болезней у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2007. Т. 52. № 4. С. 11–21. [Nikolayeva YeA, Suk-

- horukov VS. Sovremennaya diagnostika mitokhondriálnykh bolezney u detey. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2007;52(4):11-21 (In Russ.)]
11. Николаева Е.А., Мамедов И.С. Диагностика наследственных дефектов обмена жирных кислот у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2008. Т. 54. № 2. С. 51–65. [Nikolayeva YeA, Mamedov IS. Hereditary fatty acid metabolic defects in children: diagnosis and treatment. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2008;54(2):51-65. (In Russ.)]
 12. Папаян А.В., Савенкова Н.Д., Левиашвили Ж.Г. Наследственный синдром де Тони–Дебре–Фанкони. В кн.: Клиническая нефрология детского возраста. СПб., 2008. С. 212–213. [Papayan AV, Savenkova ND, Leviashvili ZHG. Nasledstvennyy sindrom de Toni–Debre–Fankoni. V kn.: Klinicheskaya nefrologiya detskogo vozrasta. Saint Petersburg. 2008. P. 212-213 (In Russ.)]
 13. Пшениснов К.В., Александрович Ю.С., Блинов С.А., Паршин Е.В. Клиническое значение исследования концентрации лактата у новорожденных в критическом состоянии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2016. Т. 13. № 2. С. 37–43. [Pshenisnov KV, Aleksandrovich YUS, Blinov SA, Parshin YeV. Klinicheskoye znachenie issledovaniya kontsentratsii laktata u novorozhdennykh v kriticheskom sostoyanii. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2016;13(2):37-43. (In Russ.)]
 14. Савустьяненко А.В. Вызывает ли метформин лактат-ацидоз? (Кохрановский систематический обзор: основные положения) // Новости медицины и фармации. 2011. № 11–12. С. 371–372. [Savustyanenko AV. Vyzyvayet li metformin laktatatsidoz? (Kokhranovsky sistematichesky obzor: osnovnyye polozheniya). *Novosti Meditsiny i Farmatsii*. 2011; (11-12):371-372. (In Russ.)]
 15. Соловьева И.В. Лактат в оценке тяжести критических состояний. 2018. Режим доступа: <https://www.diakonlab.ru/files/Lactate%202018%20mail.pdf>. Дата обращения: 06.09.2021. [Solovyeva IV. Laktat v otsenke tyazhesti kriticheskikh sostoyany. 2018. Available from: <http://www.diakonlab.ru/files/Lactate%202018%20mail.pdf> (In Russ.)]
 16. Строкова Т.В., Журкова Н.В., Павловская Е.В., Каганов Б.С. Редкие генетические заболевания, протекающие с поражением печени // Вопросы практической педиатрии. 2009. Т. 4. № 6. С. 32–39. [Strokovaya TV, Zhurkova NV, Pavlovskaya YeV, Kaganov BS. Rare genetic diseases that occur with liver damage. *Voprosy Prakticheskoy Peditrii*. 2009;4(6):32-39 (In Russ.)]
 17. Студеникин В.М., Глоба О.В. Митохондриальная патология у детей // Лечащий врач. 2016. № 1. С. 32–35. [Studenikin VM, Globa OV. Mitochondrial disorders in pediatric patients. *Lechashchi Vrach*. 2016;(1):32-35 (In Russ.)]
 18. Сурков А.Н. Гликогеновая болезнь у детей: проблемы диагностики и лечения // Фарматека. 2014. № 11. С. 28–33. [Surkov AN. Glycogen disease in children: the problems of diagnosis and treatment. *Farmateka*. 2014;(11):28-33. (In Russ.)]
 19. Тыртова Л.В. Эндокринные заболевания у детей и подростков: учеб. метод. пос. Ч. 1. СПб.: 2017. 56 с. [Tyrtova LV. Endokrinnyye zabolevaniya u detey i podrostkov:ucheb. metod. pos. Part 1. Saint Petersburg; 2017. 56 p. (In Russ.)]
 20. Хрептович Б. Лактат в крови человека. Значение исследования. Интерпретация результатов. 2016. Режим доступа: <http://www.labix.com.ua/files/1379078313.pdf>. Дата обращения: 06.09.2021. [Khreptovich B. Laktat v krovi cheloveka. Znachenie issledovaniya. Interpretatsiya rezultatov. 2016. Available from: <https://www.labix.com.ua/files/1379078313.pdf> (In Russ.)]
 21. Ahmed H, De Bels D, Attou R, et al. Elevated Lactic Acid During Ketoacidosis: Pathophysiology and Management. *J Transl Int Med*. 2019;7(3):115-117. DOI: 10.2478/jtim-2019-0024
 22. Al-Abdwani R. Metformin-induced Lactic Acidosis Reported in the Youngest Pediatric Patient with Impaired Renal Function. *Oman Med J*. 2020;35(4): e162. DOI: 10.5001/omj.2020.104
 23. Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, et al. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(10):1127-1140. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.06.012
 24. Bravo-Alonso I, Navarrete R, Vega A, Ruíz-Sala P, et al. Genes and Variants Underlying Human Congenital Lactic Acidosis – From Genetics to Personalized Treatment. *J Clin Med*. 2019;8(11):1811. DOI: 10.3390/jcm8111811
 25. Cox KC, NC, Carney EE, et al. Prevalence and significance of lactic acidosis in diabetic ketoacidosis. *Emergency Medicine. J Crit Care*. 2012;27(2): 132-137. DOI: 10.1016/j.jcrrc.2011.07.071
 26. Foucher CD, Tubben RE. Lactic Acidosis. 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470202/>
 27. Goonoo MS, Morris R, Raithatha A, Creagh F. Metformin-associated lactic acidosis: reinforcing learning points. *BMJ Case Rep*. 2020;13(9): e235608. DOI: 10.1136/bcr-2020-235608

28. Haas RH, Parikh S, Falk MJ, et al. The In-Depth Evaluation of Suspected Mitochondrial Disease. The Mitochondrial Medicine Society's Committee on Diagnosis. *Mol Genet Metab.* 2008;94(1):16-37. DOI: 10.1016/j.ymgme.2007.11.018
29. Kruse O, Grunnet N, Barfod C, et al. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2011;19:74. DOI: 10.1186/1757-7241-19-74
30. Nie Y, Zhang Y, Liu L, Zhu X. Serum Lactate Level Predicts Short-Term and Long-Term Mortality of HBV-ACLF Patients: A Prospective Study. *Ther Clin Risk Manag.* 2020;16:849-860. DOI: 10.2147/TCRM.S272463
31. OMIM. [Internet] Available from: <https://www.omim.org/>
32. Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med.* 2015;17(9):689-701. DOI: 10.1038/gim.2014.177
33. Pham AQT, Xu LHR, Moe OW. Drug-Induced Metabolic Acidosis. *F1000Res.* 2015;4: F1000. DOI: 10.12688/f1000research.7006.1
34. Posma RA, Hulman A, Thomsen RW, et al. Metformin use and early lactate levels in critically ill patients according to chronic and acute renal impairment. *Crit Care.* 2020;24(1):585. DOI: 10.1186/s13054-020-03300-y
35. Priyanka J, Dewan P, Gomber S, et al. Early lactate measurements for predicting in-hospital mortality in paediatric sepsis. *J Paediatr Child Health.* 2020;56(10):1570-1576. DOI: 10.1111/jpc.15028
36. Shah I. Lactic Acidosis in Children A Varied Presentation. *J Pediatr Intensive Care.* 2017;6(3):206-208. DOI: 10.1055/s-0036-1596065
37. Unal E, Pirinccioglu AG, Yanmaz SY, et al. A different perspective of elevated lactate in pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Acta Endocrinol (Bucharest).* 2020;16(1):114-117. DOI: 10.4183/aeb.2020.114
38. Wang GS, Hoyte CJ. Review of Biguanide (Metformin) Toxicity. *J Intensive Care Med.* 2019;34(11-12): 863-876. DOI: 10.1177/0885066618793385

◆ Information about the authors

Natalia V. Parshina – MD, PhD, Associate Professor, Department of Faculty Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: duvip@yandex.ru

Lyubov A. Danilova – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Biological Chemistry. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: lub89@yandex.ru

Nadezhda S. Dekhtyareva – 4th year Student. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dekhtyaryova.nadezhda@yandex.ru

◆ Информация об авторах

Наталья Васильевна Паршина – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: duvip@yandex.ru

Любовь Андреевна Данилова – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой биологической химии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: lub89@yandex.ru

Надежда Сергеевна Дехтярева – студентка 4-го курса. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: dekhtyaryova.nadezhda@yandex.ru