

Гипергликемия критических состояний

Клыпа Т.В.¹, Орехова М.С.¹, Забросаева Л.И.²

¹ФГБУЗ Клиническая больница № 119 ФМБА, Москва
(главный врач — д.м.н., профессор В.К. Агапов)

²ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск
(ректор — д.м.н., профессор И.В. Отвагин)

Обзор литературы посвящен вопросу стрессовой гипергликемии (ГГ). Актуальность проблемы основывается на значимой взаимосвязи между ГГ стресса и увеличением количества осложнений и летальности больных в критическом состоянии. Рассмотрены патофизиологические механизмы синдрома стрессовой ГГ и ее составляющих — острых гипергликемий, инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. Освещен спектр критических состояний, для которых наиболее характерно развитие стрессовой ГГ, а также ее негативное воздействие на различные органы и системы. Рассмотрена клиническая значимость стресс-ГГ, ее влияние на результаты лечения и развитие осложнений. Представлены данные о том, что контроль и адекватная коррекция ГГ приводят к улучшению результатов лечения, а контроль метаболизма глюкозы является одним из основных факторов, определяющих исходы критических состояний у всех категорий больных, а не только у больных сахарным диабетом (СД). Особое внимание в обзоре уделено вопросам своевременной диагностики состояния углеводного обмена в медицине критических состояний, а также профилактике и своевременной коррекции выраженной ГГ. Дискутируются вопросы вариантов выбора коррекции ГГ, целевые показатели гликемии и различные терапевтические методики ее коррекции. В основном освещено состояние проблемы в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Ключевые слова: гипергликемия; критические состояния; стресс; инсулин

Hyperglycaemia in critically ill patients

Klypa T.V.¹, Orehova M.S.¹, Zabrosaeva L.I.²

¹Clinical Hospital №119, Moscow, Russian Federation

²Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russian Federation

The review highlights the problem of stress-induced hyperglycaemia (IT). The study of this condition is in demand because there is an association between IT and increasing number of complications and mortality among patients in critical state. In the review pathological and physiological mechanisms of stress-induced IT syndrome and its components are shown. These are acute IT, insulin resistance and hyperinsulinemia. The range of critical states, in which development of stress-induced IT is more probable and the IT negative impact on different organs and systems are described in the article.

Clinical significance, influence on treatment and complications development of stress-induced IT are considered. It has been shown that adequate control and correction of IT are leading to improvement in critically ill patients state. Much attention in the review is paid to early diagnostics of any carbohydrate abnormalities in critical care medicine, as well as to prevention and optimal correction of IT. The variety of IT correction methods, target glucose levels and various therapeutic methods of hyperglycaemia correction are discussed. Dealing with hyperglycaemia in intensive care units is described in details.

Key words: hyperglycemia; critical illness; stress; insulin

DOI: 10.14341/DM2015133-41

Стрессовая гипергликемия (ГГ) является неизбежным спутником критических состояний и представляет одну из наиболее актуальных проблем современной интенсивной медицины. По данным различных авторов, частота развития ГГ у пациентов, находящихся в критическом состоянии, превышает 90%. При этом появляется все больше исследований, подтверждающих негативное влияние ГГ на результаты лечения пациентов в различных областях медицины [1].

Под критическими состояниями в контексте данной проблемы понимают обширные оперативные вмешательства, острые заболевания, состояния, угрожающие

жизни и требующие проведения интенсивной терапии, массивные травмы.

Актуальность проблемы основывается на значимой взаимосвязи между ГГ стресса и увеличением летальности и количества осложнений у больных в критическом состоянии. Вместе с тем, существуют данные о том, что контроль и адекватная коррекция ГГ приводят к улучшению результатов лечения [2]. Очевидно, что именно контроль метаболизма глюкозы является одним из основных факторов, определяющих исходы критических состояний у всех категорий больных, а не только у больных сахарным диабетом (СД) [3]. Более того, больные с выраженной стресс-ГГ без предшествующего СД имеют

более тяжелые последствия по сравнению с больными СД [4].

Синдром стресс-гипергликемии. Патогенез негативного влияния гипергликемии

Синдром стресс-гипергликемии (стресс-ГГ) включает в себя три состояния: *гипергликемию, инсулинорезистентность* и *гиперинсулинемию*.

Причины стрессовой ГГ связаны с реакцией организма на критическую ситуацию и/или обусловлены ятрогенными воздействиями. В стрессовой ситуации в организме активизируется выработка гормонов контринсулярной системы – глюкокортикоидов и катехоламинов. Данные гормоны, а также провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкины-1 и -6 и др.), патологически воздействуют на различные звенья метаболизма: активируют липолиз, повышая содержание свободных жирных кислот, способствуют развитию инсулинорезистентности, подавляют секрецию инсулина, стимулируют глюконеогенез и гликогенолиз в печени, вызывая гипергликемию. Повышение содержания свободных жирных кислот в крови приводит к угнетению ферментов пируватдегидрогеназного комплекса, участвующего в процессе аэробного окисления глюкозы. Угнетение аэробного гликолиза, в свою очередь, приводит к стимуляции глюконеогенеза, что еще больше увеличивает ГГ [2].

По характеру проявлений стресс-ГГ аналогична неконтролируемому СД 1 или 2 типа (СД1 или СД2), в частности, имеет место увеличение синтеза катехоламинов и уменьшение выработки серотонина и его метаболитов. Изменение концентрации серотонина в мозге сопровождается нарушением автономной регуляции, уменьшением выделения эндотелиального оксида азота, повышением генерации свободных радикалов, уменьшением активности антиоксидантной защиты и нарушением метаболизма незаменимых жирных кислот [5].

Инсулинорезистентность – это снижение или отсутствие реакции инсулинчувствительных тканей на инсулин при его достаточной или избыточной концентрации. При критических состояниях патогенез инсулинорезистентности является многофакторным и малоизученным. Возможно, развитие патологических изменений, приводящих к инсулинорезистентности при критических состояниях, происходит на нескольких уровнях.

На *пререцепторном уровне* возможен частичный блок рецепторов аномальными молекулами инсулина или инсулиноподобными субстанциями. Например, гипотетически, возможно присоединение к α -субъединице рецептора инсулина, инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1, insulin-like growth factor, IGF). Известно, что ИФР-1 активирует рецептор ИФР-1 (IGF-IR) – трансмембранную тирозинкиназу, обладающую структурным и функциональным сходством с тирозинкиназой инсулинового рецептора (ИР) [6]. В некоторых работах приводятся данные об увеличении на фоне инсулино-

резистентности количества белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста (insulin-like growth factor binding protein, IGFBP), и, более того, повышение этого показателя при критическом состоянии является достоверным предиктором увеличения летальности [7]. По другим данным, ИФР не способен к перекрестному реагированию с рецептором инсулина [8].

Существуют мнения, что причина ГГ не только в резистентности рецепторов инсулина, но и в *дефиците субстрата* на пререцепторном уровне. Так, некоторые больные могут иметь исходный недостаток инсулина по многим причинам (пожилой возраст, панкреатит, гипотермия, гипоксемия, а также избыток гормона лептина). Обсуждается возможность развития истинной гипоинсулинемии за счет нарушения чувствительности и токсического воздействия на β -клетки поджелудочной железы выраженной ГГ [9]. Однако большинство исследований подтверждают наличие гиперинсулинемии при стрессовой ГГ, что является физиологически обоснованным – дефицит глюкозы в тканях вызывает гиперпродукцию инсулина, а единичные возможные случаи гипоинсулинемии не объясняют тотальность проблемы, как и наличие инсулинорезистентности.

Безусловно, важным вкладом в развитие инсулинорезистентности при критических состояниях являются изменения на *рецепторном уровне*. На фоне выраженной ГГ активизируется процесс гликозилирования белков, в том числе транспортных белков и белков рецепторов инсулина, что приводит к нарушению их функции. Помимо этого, отмечают и снижение абсолютного количества рецепторов на мембранах клеток инсулиночувствительных тканей. Таким образом, несмотря на наличие ГГ, инсулинзависимые ткани испытывают недостаток энергетических субстратов. Преобладание анаэробного распада глюкозы над аэробным приводит к истощению запасов гликогена в печени, гиперлактатемии и усилению оксидативного стресса [10], который, в свою очередь, способствует поддержанию гипергликемии.

Оксидативный стресс (образование активных форм кислорода, активация свободнорадикального окисления и перекисного окисления липидов в мембранах клеточных мишеней гормонов, в рецепторах гормонов) может вносить существенный вклад в развитие гормонального дисбаланса и его прогрессирование при ГГ критических состояний.

Проявления системной воспалительной реакции (СВР) поддерживают избыточный уровень цитокинов и гормонов стресса, которые блокируют инсулинзависимый транспортер глюкозы 4 (ГЛЮТ-4), то есть патологический процесс протекает и на *уровне транспорта глюкозы* в клетки – снижение количества ГЛЮТ-4 и их гликозилирование. При критических состояниях описаны также изменения и на *пострецепторном* уровне: нарушения передачи сигнала и фосфорилирования, в том числе, за счет химической модификации посредников инсулинового сигнала.

На фоне снижения органной чувствительности к инсулину продолжается увеличение уровня глюкозы крови.

На фоне СВР и прямого воздействия цитокинов развивается нарушение функции гипоталамуса, что приводит к центральной дисрегуляции метаболизма глюкозы [2].

Развитие инсулинорезистентности, в свою очередь, усиливает катаболические процессы, в том числе, липолиз. Неконтролируемый липолиз приводит к увеличению концентрации свободных циркулирующих жирных кислот, которые поддерживают и стимулируют СВР. Порочный круг замыкается.

Таким образом, гипергликемия и инсулинорезистентность неизбежно приводят к развитию эндогенной *гиперинсулинемии*, которая, с одной стороны, является компенсаторной реакцией, а с другой – патологической. Помимо прямого негативного действия ГГ, которое мы подробно рассмотрим ниже, сама по себе гиперинсулинемия может вызывать задержку натрия почками, дисфункцию эндотелия и изменения в свертывающей системе крови (гиперфибриногеномию и повышение активности ингибитора тканевого активатора плазминогена I типа, уменьшение фибринолиза, повышение агрегации тромбоцитов, увеличение синтеза тромбоксанов, снижение активности антитромбина III) [11].

Негативное влияние гипергликемии

В большом количестве исследований описаны многочисленные негативные эффекты ГГ. Большинство данных было получено в эксперименте, хотя существуют и клинические исследования, подтверждающие связь ГГ с другими патофизиологическими процессами [12].

Иммунная система

Было выявлено, что на фоне ГГ происходит уменьшение количества лимфоцитов и нарушение функции нейтрофилов и макрофагов, что неизбежно приводит к изменению иммунных реакций. Описаны повышение адгезии гранулоцитов, нарушение фагоцитарной активности, а также активности комплемента и хемотаксиса. Выраженность лейкоцитарной дисфункции коррелирует со степенью ГГ [13]. Все эти изменения приводят к снижению бактерицидной активности крови. ГГ вызывает увеличение выработки провоспалительных факторов, интерлейкинов-6 и -18, С-реактивного белка, ФНО- α [14].

Сердечно-сосудистая система

Нужно отметить, что ГГ является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений в различных областях критической медицины. Были выявлены следующие негативные для функции сердца эффекты ГГ и некоторые их механизмы.

- **Увеличение апоптоза клеток миокарда** [13].
- **Подавление активности стволовых клеток в перинфарктной зоне.**
- **Нарушение эффективности пре- и посткондиционирования миокарда.** Было выявлено, что в условиях гипергликемии любые виды прекодиционирования – и фармакологического, и ишемического – становятся неэффективными. Основным механизмом

данного эффекта гипергликемии является торможение активности АТФ-зависимых К-каналов митохондрий кардиомиоцитов [15].

- **Увеличение зоны поражения при остром инфаркте миокарда (ОИМ) и увеличение реперфузионного повреждения.**
- **Уменьшение коллатерального кровотока, микроциркуляторная дисфункция и ухудшение перфузии миокарда** [16].
- **Нарушение процесса утилизации глюкозы миокардом.** Потребление миокардом глюкозы является инсулинзависимым процессом, а в условиях стресс-ГГ и инсулинорезистентности клетки миокарда страдают от недостатка энергетического субстрата.
- **Повышение электрической нестабильности миокарда.** В качестве объяснений проаритмогенного влияния ГГ рассматривают увеличение митохондриальной продукции супероксидного аниона, что приводит к электрической нестабильности миокарда. Относительная инсулиновая недостаточность на фоне инсулинорезистентности сопровождается нарушением окисления глюкозы и активизацией метаболизма жирных кислот, что способствует прогрессированию ишемии, снижению контрактильности миокарда и развитию аритмий [16].
- **Гиповолемия.** Гипергликемия может провоцировать осмотический диурез, что приводит к уменьшению объема циркулирующей крови (ОЦК) и снижению конечного диастолического объема (КДО), а это, в свою очередь, приводит к снижению сердечного выброса [16].
- **Гиперкоагуляция.** Острая ГГ может способствовать повышенному тромбообразованию в зоне атеросклеротической бляшки и, как следствие, окклюзии коронарных сосудов [17].

Свертывающая система крови [17]

- Активация тромбоцитов, повышение их агрегации.
- Увеличение активности фактора Виллебранда и продукции тромбоксана А₂.
- Увеличение концентрации фибриногена.
- Уменьшение содержания активатора тканевого плазминогена и фибринолитической активности плазмы.
- Удлинение периода полураспада фибриногена.
- Увеличение концентрации протромбина.
- Активация фактора VII.

Эндотелиальная дисфункция/оксидативный стресс [18]

- Инактивация оксида азота.
- Продукция активных форм кислорода.
- Уменьшение эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии.
- ГГ ингибирует активность эндотелиальной синтазы оксида азота.

Нервная система

Головной мозг (ГМ) – это один из инсулиннезависимых органов (также к ним относится хрусталик глаза,

эритроциты и частично печень). Содержание глюкозы в ткани мозга коррелирует с уровнем гликемии. Содержание глюкозы в ГМ зависит от гликемии и составляет от 22 до 35% плазменной концентрации глюкозы. Норма содержания глюкозы в мозге – 1,5–4,5 мкмоль/г, или $1,7 \pm 0,9$ ммоль/л [19]. Так как глюкоза является главным энергетическим субстратом для мозга, уровень ее должен поддерживаться в узком диапазоне нормальных значений для адекватной функции ГМ. Неконтролируемый уровень глюкозы (как ГГ, так и гипогликемия), влияет на когнитивные функции и нейродегенеративные процессы.

Патологическое влияние *длительно существующей* ГГ на ГМ не вызывает сомнений. Так, известно, что при СД1 и СД2 развиваются и прогрессируют когнитивные дисфункции. Оба типа замедляют передачу в нейронах, способствуют атрофии коры, развитию структурных нарушений в белом веществе, изменению нейрометаболизма [20].

До конца неясным остается влияние *острой* ГГ на ГМ. По данным *экспериментальных* исследований на крысах, ГГ значительно осложняет эпизоды церебральной ишемии у взрослых особей [21]. При этом ранняя инсулинотерапия гипергликемии в сочетании с тромболитическим активатором плазминогена при инсульте продемонстрировала хорошие клинические результаты. ГГ приводит к накоплению лактата – продукта анаэробного распада глюкозы при ишемии, что усиливает ацидоз и приводит к дисбалансу внутриклеточного гомеостаза. Развивается дисбаланс гликолиза, синтеза белка, гомеостаза ионов, функции нейротрансмиттеров, ферментов, свободнорадикального окисления, транспорта глутамина, что, в свою очередь, усиливает повреждение ГМ [19].

ГГ может вызывать осмотический диурез, что приводит к уменьшению ОЦК и может провоцировать развитие и прогрессирование инсульта [20].

Расстройства обмена веществ часто связаны с эпилептическими приступами, но патогенез этой взаимосвязи до конца не изучен. Известно, что эпилептические приступы заканчиваются измененным метаболизмом глюкозы, снижением содержания внутриклеточных энергетических метаболитов, таких как АТФ, АДФ и креатинфосфат, и накоплением метаболитических промежуточных продуктов, таких как лактат и аденозин. В некоторых исследованиях предполагалось, что продолжительность и степень дисрегуляции глюкозы могут быть показателем патологического результата эпистатуса. Результаты исследования показали, что модуляция гликемического индекса может изменить степень повреждения головного мозга при эпилептических состояниях [17].

Гипергликемия при различных критических состояниях

Существуют работы о развитии ГГ при совершенно различных критических состояниях, например таких, как тяжелая пневмония, травмы черепа, острый коронарный синдром (ОКС) и т.д. Многочисленные исследова-

ния подтвердили связь ГГ и ухудшения результатов лечения основного заболевания, увеличения риска госпитальной летальности и потребности в пребывании в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) у терапевтических больных, а у больных хирургического профиля – увеличение длительности пребывания в ОРИТ среди больных с ГГ, не имевших предварительного диагноза СД [1, 22].

При ОИМ повышенный уровень гликемии при поступлении остается предиктором отдаленной летальности независимо от типа реперфузионной терапии, а контроль гликемии улучшает результаты лечения у данной категории больных [23].

В одной из работ были проанализированы данные 13 800 госпитализированных пациентов, которые перенесли различные оперативные вмешательства. Авторы пришли к выводу, что факторами, наиболее негативно влияющими на результаты лечения и увеличивающими летальность, являются наличие дооперационной гипогликемии и высокой периоперационной вариабельности концентрации глюкозы в крови [24].

В литературе упоминалось, что у больных любого профиля, нуждающихся в интенсивной терапии более 48 часов, риск смерти коррелировал с выраженностью и продолжительностью отклонений от нормального уровня глюкозы крови [25].

Наличие интраоперационной ГГ у кардиохирургических пациентов является подтвержденным предиктором удлинения пребывания в ОРИТ более 2 суток, наряду с такими показателями, как повышенный уровень предоперационного креатинина и высокий балл по шкале Euroscore, а также развитие послеоперационной фибрилляции предсердий [26].

Эти данные о негативном влиянии ГГ распространяются и на другие области хирургии. Так, не только СД, но и единично повышенный уровень глюкозы натощак ассоциируется с увеличением количества кардиоваскулярных событий в периоперационном периоде у больных некардиохирургического профиля [27].

Гипергликемия и исходное состояние обмена глюкозы

ГГ во время критического состояния представляет особую интересную взаимосвязь между синдромом стресса и гомеостазом глюкозы. ГГ на фоне значимого для организма стресса может развиваться независимо от исходного состояния обмена глюкозы, однако выделение и обсуждение различных дострессовых вариантов обмена глюкозы представляется целесообразным.

- Безусловно, стрессовое состояние приводит к дополнительному дисбалансу обмена глюкозы у больных с СД1 и СД2. Особенно выраженным этот дисбаланс бывает в группе больных с де- или субкомпенсированным до начала стресса диабетом. Именно эти больные представляют особые проблемы при коррекции ГГ и компенсации диабета после критического состояния.

- Еще одной заслуживающей обсуждения группой являются больные без верифицированного до операции диабета, которые и в отдаленном послеоперационном периоде продолжают нуждаться в сахароснижающей терапии. Нужно отметить, что, несмотря на наличие гипотез, нет убедительных данных о том, что операционный стресс может приводить к развитию диабета. Скорее всего, в подобных наблюдениях речь идет о своевременно не диагностированном и не леченном СД. Именно эти больные заслуживают особого внимания и являются «группой риска» развития многочисленных осложнений.
- Пациенты, страдающие диабетом СД2 и поддерживающие нормогликемическое состояние при помощи диеты и/или сахароснижающих препаратов, несмотря на состояние компенсации, нуждаются в смене терапии на инсулин заблаговременно при плановых оперативных вмешательствах [3, 28].

Итак, ГГ в стационаре считают любой подъем уровня глюкозы крови более 7,8 ммоль/л. ГГ имеется у 40% пациентов, находящихся в критическом состоянии, и до 80% пациентов кардиохирургического профиля. При этом существуют данные о том, что у 80% пациентов палат интенсивной терапии с гипергликемией анамнез СД до госпитализации отсутствует. Во многих исследованиях также указывается, что риск осложнений в стационаре связан с наличием и выраженностью ГГ, при этом больший риск имеют больные без анамнеза СД по сравнению с больными с установленным диагнозом СД.

В западных исследованиях неоднократно предпринимались попытки проанализировать связь ГГ и исходного состояния углеводного обмена. Было установлено, что у некардиохирургических больных ГГ в значительной степени связана с недиагностированным СД или нарушением толерантности к глюкозе. Причем у больных с недиагностированным СД уровень гликемии был выше, чем у тех, кто имел данный диагноз [29].

Нарушение обмена углеводов часто сопутствует ишемической болезни сердца и другим атеросклеротическим заболеваниям. Однако, как показывает практика, своевременной диагностики СД, а тем более, нарушения толерантности к углеводам, на догоспитальном этапе не производят. Причем подобная ситуация отмечается и в странах с высокоразвитой медициной. При этом дисгликемии, особенно не подвергавшиеся своевременному лечению, значительно ухудшают течение критических состояний и прогноз. В связи с этим, во многих кардиохирургических клиниках перед плановыми оперативными вмешательствами исследуют показатель HbA_{1c} , что является доступным и надежным способом выявления нарушений углеводного обмена. Некоторые исследователи предлагают разделение больных по рекомендациям 2010 Американской ассоциации диабета (ADA) на больных с недиагностированным диабетом ($HbA_{1c} \geq 6,5\%$) и больных с повышенным риском диабета (HbA_{1c} 5,7–6,4%). В рамках проведенных исследований больные без анамнеза СД (60% от всех больных) имели: 33% – нормальный HbA_{1c} (<5,7%), 56,5% – повышенный

HbA_{1c} (5,7–6,4%) и 10,5% – HbA_{1c} , свидетельствующий о наличии недиагностированного СД (6,5% или выше). В целом до 30% пациентов с СД узнают о своем заболевании перед оперативным вмешательством или после перенесенного критического состояния [30].

Во многих исследованиях подчеркивают, что особенно негативно ГГ влияет на послеоперационные результаты и госпитальную летальность у больных без диабета, а у пациентов с СД такого выраженного влияния не отмечают [29]. Пациенты в критическом состоянии с впервые выявленной ГГ, независимо от ее причины, имеют достоверно более длительный период госпитализации, у них чаще возникают показания для госпитализации в отделение интенсивной терапии, эти больные чаще нуждаются в индивидуальном уходе по окончании лечения. Внутрибольничная ГГ – предиктор ухудшения результатов лечения и летальности и у больных с установленным диагнозом СД. Самые неудовлетворительные результаты отмечают у больных с впервые выявленной ГГ – значительно худшие, чем у больных с СД и нормогликемией [1].

Для анализа влияния ГГ на результаты лечения были предложены разнообразные модели: изучали различные степени выраженности ГГ в критических состояниях, при различном исходном состоянии углеводного обмена, также были проведены исследования как в различных областях хирургии и терапии, так и у пациентов, находящихся в критическом состоянии независимо от его этиологии. При анализе последней модели, например, было установлено, что впервые выявленная гипергликемия у больных в критическом состоянии ассоциирована с летальностью 16%, при скорректированном диабете – 3%; у пациентов с нормогликемией общая летальность составила 1,7% [3].

Выявления повышенных показателей гликемии у пациентов в критическом состоянии без СД в анамнезе в условиях клиники достаточно для того, чтобы говорить о наличии впервые выявленной ГГ. Критерии определения данного состояния варьируют, однако наиболее общепринятыми являются следующие: ГГ при поступлении более 11 ммоль/л, и/или глюкоза плазмы натощак более 7 ммоль/л, и/или любой из анализов глюкозы крови в течение суток (выполняется каждые 6 ч) более 11 ммоль/л. В среднем около 1/3 пациентов имеют ГГ при критических состояниях, средний уровень ГГ при этом составляет 16,6 ммоль/л.

Клиницисты часто не ставят перед собой задачу определить, является ли гипергликемическая реакция только стрессовой или свой вклад вносит своевременно не диагностированный СД. На госпитальном этапе зачастую трудно отличить стресс-ГГ и впервые выявленный СД, тем более в критическом состоянии, когда вклад стресса имеется у всех больных, независимо от наличия нарушения обмена глюкозы. Простым подходом к дифференциации состояний является определение HbA_{1c} – при впервые выявленном СД он более 6,5%, а при стрессовой гипергликемии HbA_{1c} – менее 6,0% [31].

Таблица 1

Протокол периоперационной инфузии инсулина, университет Пенн Стейт [37]

| Последнее измерение глюкозы крови, ммоль/л | Режим 1 | Режим 2 | Режим 3 |
|--|--|---------------------------------|---------------------------------|
| | скорость инфузии инсулина, ЕД/ч | скорость инфузии инсулина, ЕД/ч | скорость инфузии инсулина, ЕД/ч |
| 3,9–5,5 | 0 | 0,8 | 1 |
| 5,6–6,7 | 0,5 | 1 | 1,5 |
| 6,8–8,3 | 1 | 1,5 | 3 |
| 8,4–11,1 | 1,5 | 2,5 | 4 |
| 11,2–13,9 | 2 | 4 | 6 |
| 14–16,7 | 3 | 5 | 8 |
| 16,8–19,5 | 4 | 6 | 10 |
| 19,6–22,3 | 5 | 8 | 12 |
| Более 22,3 | Болюс 10 ЕД простого инсулина, инфузия 12 ЕД/ч | | |

1 – начальный режим для пациентов без верифицированного СД; 2 – начальный режим для пациентов с СД1 или СД2 или при неэффективности контроля глюкозы режимом 1; 3 – только для пациентов, не реагирующих на предшествующие два режима; с уровнем глюкозы более 15 ммоль/л дважды подряд на режиме 2.

Еще одна категория больных – те, которые имели СД до госпитализации, но только менее чем у 10% он был вынесен в диагноз и адекватно лечился. Выяснение исходного состояния углеводного обмена чаще всего не влияет на коррекцию ГГ в критическом состоянии, рекомендована коррекция согласно протоколам. Однако при выписке эта информация может помочь клиницистам дать правильные рекомендации больному о способах контроля уровня глюкозы крови [9, 32]. Еще одним важным плюсом объективизации состояния углеводного обмена является адекватность инсулинотерапии при критических состояниях.

Существуют данные о том, что вследствие ригидности мышления клиницистов больные с впервые выявленной ГГ получают инсулинотерапию в критических состояниях только в 42%, а при СД – в 77% [28].

Методы введения и протоколы применения инсулина

В последние годы тезис о необходимости контроля глюкозы при критических состояниях вызывает все меньше вопросов и сомнений. Однако целевые показатели и методики контроля гликемии все еще остаются предметом активной дискуссии.

Основные дискутируемые варианты коррекции ГГ:

- введение болюсов (устаревший подход);
- инфузия инсулина в сочетании с болюсами;
- инфузия инсулина по «скользящей шкале»;
- цель-ориентированная инфузия с ежечасным контролем глюкозы;
- инфузия под контролем постоянного измерения гликемии методом микродиализа в сочетании с контролем лактата крови;
- коррекция гликемии по методу полуавтоматизированной обратной связи.

Болюсное введение

Еще несколько лет назад при развитии стресс-ГГ ее или не корригировали, или проводили коррекцию при помощи болюсного введения инсулина. В даль-

нейшем было признано, что введение болюса инсулина в критических ситуациях менее эффективно и более опасно [33].

Подкожные инъекции

Существуют данные о большей эффективности подкожного назначения инсулина длительного действия в комбинации с корректирующими дозами инсулина короткого действия по сравнению с инфузией у больных, получающих питание через тонкокишечный зонд [34].

Также описана методика однократного подкожного введения базального инсулина в сочетании с инфузией после кардиохирургических операций, которая имеет низкий риск развития гипогликемии и уменьшает продолжительность внутривенного введения инсулина у больных без диабета [35].

Инфузия инсулина

Одним из способов введения инсулина является его инфузия (под контролем глюкозы крови через определенные промежутки времени). В 2012 г. Американская Ассоциация Диабета (ADA) рекомендовала именно этот способ введения инсулина для больных в критическом состоянии [9]. При сравнении данного метода с подкожными инъекциями и болюсным введением, с целевым уровнем глюкозы 150–200 мг/дл выявили, что при инфузии инсулина в периоперационном периоде был значительно более низкий риск глубоких стерильных раневых инфекций (0,8% против 2,0%; $p=0,01$) и более низкая кардиальная летальность [9].

Опубликованы исследования, показавшие, что при назначении в/в инсулина пациентам, находящимся в ОРИТ более 5 суток, риск смерти уменьшается на 42% [36].

Для обеспечения безопасного поддержания гликемии инфузия инсулина проводится под контролем глюкозы крови с ежечасным контролем. Для больных СД оптимальным временным интервалом считается 30 мин [2].

Разработано достаточно много протоколов корректирования ГГ путем инфузии, ниже приведен один из них (табл. 1).

Использование предложенного алгоритма введения инсулина упрощает работу персонала и улучшает результаты лечения [38].

Инфузия при непрерывном контроле глюкозы (обратная связь)

Устройства с полностью автоматизированной «обратной» связью все еще находятся в стадии разработки. Уже имеющиеся устройства обычно используются в научных целях и не представлены широко на медицинском рынке. Чаще всего они представлены отдельными блоками мониторинга и инфузии. Существуют разные методики постоянного контроля глюкозы крови, такие как постоянный микродиализный мониторинг глюкозы [39], непрерывная система мониторинга глюкозы (CGMS) [40]. Внедрены в клиническую практику специализированные инфузоматы, меняющие скорость введения инсулина в зависимости от уровня глюкозы, однако показания гликемии в них вносят ручную.

Для обеспечения безопасности инсулинотерапии в системах с «обратной связью» необходимо учитывать протокол питания, длительность введения инсулина и изменение чувствительности к инсулину с течением времени. Непрерывный мониторинг глюкозы делает инсулинотерапию более безопасной и улучшает прогноз [10, 41].

Из всех возможных видов сахароснижающей терапии при ОКС возможно использование только двух групп препаратов: инсулина и производных сульфонилмочевины.

Результаты при различных протоколах

В большинстве последних исследований были сделаны выводы о том, что именно действие инсулина является базой положительных результатов. В настоящее время именно адекватный контроль глюкозы считается первостепенно важным [42]. Известно, что контроль ГГ уменьшает стационарные осложнения и летальность; однако оптимальный целевой уровень гликемии до сих пор обсуждается [43], а протоколы введения инсулина отличаются по целевым показателям и пороговым значениям, при которых нужно начинать инсулинотерапию. Принципиально существует два лагеря, один из которых придерживается необходимости «жесткого контроля», другой ориентирован на менее интенсивную коррекцию. «Жесткий» протокол контроля предполагает поддержание уровня глюкозы крови в интервале 4,5–6 ммоль/л, инфузию инсулина рекомендовано начинать при уровне более 6 ммоль/л, менее интенсивный протокол рекомендует интервал 8–10 ммоль/л, инфузию начинают при уровне более 10 ммоль/л [43].

Риск развития гипогликемии увеличивается при уровне гликемии менее 4,4 ммоль/л. Негативные эффекты ГГ усиливаются при уровне глюкозы крови более 10 ммоль/л [41].

Сторонники интенсивного протокола инсулинотерапии в своих работах приводят данные о снижении по-

слеоперационной летальности по сравнению с «мягким» вариантом коррекции (4,4% и 8,0%; $p=0,04$); а у больных с пребыванием в ОРИТ более 5 дней – 10,6% и 20,2% ($p=0,005$) соответственно [9]. Было также зарегистрировано повышение выживаемости у больных с госпитальным сепсисом на 32%, а при развитии бактериемии – на 46% при применении данной методики. Эти данные были отмечены как в группе взрослых, так и в группе детей и младенцев; как при СД, так и в группе стрессовых-ГГ без верифицированного СД. Также при интенсивном контроле было отмечено снижение риска развития сепсиса (46%), острой почечной недостаточности (41%), и потребности в переливании эритроцитарной массы (50%) [9, 13]. Существуют данные, свидетельствующие о том, что интенсивный контроль дает лучшие результаты в ближайшем и отдаленном периодах. В одной из работ указано, что интенсивный контроль глюкозы может увеличить регенеративные возможности миокарда после ОИМ (по результатам биопсии миокарда) [44].

Однако главной проблемой интенсивного контроля глюкозы является гипогликемия, которая, в свою очередь, увеличивает риск летальности и повторных инфарктов, а во многих работах именно «коридор» гликемии 4,4–6,1 ммоль/л считают зоной риска развития гипогликемии, особенно на фоне постоянной инфузии инсулина. В некоторых исследованиях отмечено, что при применении жесткого контроля можно добиться низкой частоты гипогликемий путем более тщательного и своевременного контроля [45]. Большинство исследователей отметили возникновение гипогликемических состояний (уровень глюкозы в крови менее 2,2 ммоль/л) на фоне интенсивной инсулинотерапии, ее частота в среднем была в 3 раза выше, чем при более мягкой методике. Безусловно, гипогликемия более опасна для пациентов в состоянии седации, чем для больных, которые в момент развития гипогликемии находятся на самостоятельном дыхании в сознании. В этом случае гипогликемия, как правило, не сопровождается какими-либо тяжелыми последствиями. Однако достаточно высокая частота ее развития (3–10%) и потенциальная опасность побуждают многих исследователей отказываться от интенсивного протокола.

Несмотря на то, что многие считают лучшим придерживаться жесткого протокола коррекции, есть группы пациентов, для которых этот вопрос до сих пор открыт. Так, например, целесообразно ли применение интенсивного контроля у пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ), для которых любой эпизод гипогликемии может оказаться фатальным, а нормогликемия является необходимым фактором для восстановления церебрального метаболизма [46]? Существуют рекомендации придерживаться «умеренного» диапазона гликемии от 6 до 10 ммоль/л у неврологических больных, находящихся в критическом состоянии. Также во время инсулинотерапии у данной категории больных рекомендовано адекватное питание, отказ от болюсных введений инсулина, введение инсулина в виде инфузии и адекватный контроль гликемии [41, 47].

Другие исследования показали лучшие результаты при коррекции глюкозы крови менее интенсивным протоколом и поддержании ее уровня в рамках 7,8–10,0 ммоль/л у различных категорий реанимационных пациентов. По некоторым данным, «жесткий» протокол контроля глюкозы по сравнению с «мягким» протоколом во время кардиохирургических операций не снижал значительно периоперационной летальности, количества осложнений (в том числе глубокой раневой инфекции грудины), а также продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии или в стационаре. Кроме того, в группе жесткого протокола была зарегистрирована большая частота послеоперационных инсультов [36, 43].

В настоящее время в литературе существует множество рекомендаций по контролю гликемии, ее целевых значений, протоколам коррекции и способам введения инсулина у различных групп пациентов, у больных СД и без него, у хирургических и терапевтических пациентов, в периоперационном периоде и после операции. В таком многообразии данных практикующему врачу очень трудно разобраться, поэтому далее приведены рекомендации нескольких ведущих ассоциаций, работающих над этой проблемой.

Нужно отметить, что эндокринологические и терапевтические сообщества придерживаются сдержанного подхода в коррекции ГГ, особенно, если речь идет о больных нехирургического профиля. Американская Коллегия Врачей в 2011 г. издала рекомендации по контролю ГГ у пациентов, находящихся в критическом состоянии, общими положениями которых являются:

- не использовать «жесткие» протоколы инсулинотерапии для коррекции гликемии у пациентов терапевтического профиля в отделении интенсивной терапии как с СД, так и без СД;
- целевым уровнем глюкозы крови считать от 7,8 до 11,1 ммоль/л [9, 48].

Американская ассоциация диабета и Ассоциация эндокринологов США также рекомендуют придерживаться мягкого протокола, хотя не отвергают и применение жесткого у особой группы пациентов [48]. Обе ассоциации ориентированы на больных, находящихся в критическом состоянии, для стабильных больных не рекомендовано применение инфузии инсулина, а показано подкожное введение короткого и базального инсулина или препаратов сульфонилмочевины.

К сожалению, применение любого протокола инфузии инсулина не всегда гарантирует адекватный контроль глюкозы, иногда добиться целевых показателей представляется затруднительным [9].

Безусловно, проведение инсулинотерапии является дополнительной и важной задачей коллектива отделения анестезиологии-реанимации и требует дисциплины, внимания, определенной квалификации и наличия соответствующего оборудования.

Несмотря на различные мнения и предложенные протоколы коррекции при различных критических состояниях, до сих пор отсутствуют единые подходы к коррекции ГГ. Так как тема стресс-ГГ является, безусловно, клинически важной, необходимо дальнейшее изучение и проведение рандомизированных контролируемых исследований по выяснению эффективности различных протоколов коррекции при различных вариантах исходного состояния углеводного обмена [3].

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Аналитическая работа по подготовке материала проведена за счет личных средств авторов.

Список литературы

1. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(3):978–982. doi: 10.1210/jcem.87.3.8341.
2. Pittas AG, Siegel RD, Lau J. Insulin therapy and in-hospital mortality in critically ill patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2006;30(2):164–172.
3. Lazzeri C, Bevilacqua S, Ciappi F, et al. Glucose metabolism in cardiovascular surgery. *HSR proceedings in intensive care & cardiovascular anesthesia*. 2010;2(1):19–26.
4. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet*. 2009;373(9677):1798–1807. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60553-5.
5. Mechanick JL. Metabolic mechanisms of stress hyperglycemia. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2006;30(2):157–163.
6. Adams TE, Epa VC, Garrett TP, Ward CW. Structure and function of the type 1 insulin-like growth factor receptor. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*. 2000;57(7):1050–1093.
7. Rybka J. Glycaemia control in critically ill patients is justified and effective. *Vnitř Lek*. 2010;56(9 Suppl):977–987.
8. Louvi A, Accili D, Efstratiadis A. Growth-promoting interaction of IGF-II with the insulin receptor during mouse embryonic development. *Developmental biology*. 1997;189(1):33–48. doi: 10.1006/dbio.1997.8666.
9. Papak J, Kansagara D. Management of hyperglycemia in a hospitalized patient with diabetes mellitus and cardiovascular disease. *The American journal of cardiology*. 2012;110(9 Suppl):24B–31B. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.08.034.
10. Preiser JC. Glucose control. *World review of nutrition and dietetics*. 2013;105:82–89. doi: 10.1159/000341275.
11. Younk LM, Lamos EM, Davis SN. The cardiovascular effects of insulin. *Expert opinion on drug safety*. 2014;13(7):955–966. doi: 10.1517/14740338.2014.919256.
12. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al. Management of Diabetes and Hyperglycemia in Hospitals. *Diabetes care*. 2004;27(2):553–591. doi: 10.2337/diacare.27.2.553.
13. Haga KK, McClymont KL, Clarke S, et al. The effect of tight glycaemic control, during and after cardiac surgery, on patient mortality and morbidity: A systematic review and meta-analysis. *Journal of cardiothoracic surgery*. 2011;6:3. doi: 10.1186/1749-8090-6-3.
14. Lazzeri C, Tarquini R, Giunta F, Gensini GF. Glucose dysmetabolism and prognosis in critical illness. *Internal and emergency medicine*. 2009;4(2):147–156. doi: 10.1007/s11739-008-0206-3.
15. Engbersen R, Riksen NP, Mol MJ, et al. Improved resistance to ischemia and reperfusion, but impaired protection by ischemic preconditioning in patients with type 1 diabetes mellitus: a pilot study. *Cardiovascular diabetology*. 2012;11:124. doi: 10.1186/1475-2840-11-124.

16. Brown JR, Furnary AP, Mackenzie TA, et al. Does tight glucose control prevent myocardial injury and inflammation? The Journal of extra-corporeal technology. 2011;43(3):144–152.
17. Collier B, Dossett LA, May AK, Diaz JJ. Glucose control and the inflammatory response. Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. 2008;23(1):3–15.
18. Mordwinkin NM, Ouzounian JG, Yedigiarova L, et al. Alteration of endothelial function markers in women with gestational diabetes and their fetuses. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2013;26(5):507–512.
19. Yamazaki Y, Harada S, Tokuyama S. Post-ischemic hyperglycemia exacerbates the development of cerebral ischemic neuronal damage through the cerebral sodium-glucose transporter. Brain research. 2012;1489:113–120.
20. McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. Lancet. 2012;379(9833):2291–2299. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60360-2.
21. Fan X, Ning M, Lo EH, Wang X. Early insulin glycemic control combined with tPA thrombolysis reduces acute brain tissue damages in a focal embolic stroke model of diabetic rats. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2013;44(1):255–259. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.663476.
22. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Острый коронарный синдром у больных сахарным диабетом. Данные регистра РЕКОРД. // Кардиология. – 2011. – Т. 51. – №11 – С. 16–21. [Erlikh AD, Gratsianskiy NA. Acute coronary syndromes in hospitalized patients with diabetes. Data from the RECORD registry. Kardiologiya. 2011;51(11):16–21.]
23. Стронгин Л.Г., Панова Е.И., Беляева Н.Г. Эффективность строгого гликемического контроля в первые 24 ч острого периода инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа. // Кардиология. – 2009. – Т. 49. – №11 – С. 17–21. [Strongin LG, Belyaeva NG, Panova Ei. Efficacy of Strict Glycemic Control in First 24 Hours of Myocardial Infarction in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Kardiologiya. 2009; (11):17–21.]
24. Jeon CY, Furuya EY, Berman MF, Larson EL. The role of pre-operative and post-operative glucose control in surgical-site infections and mortality. PLoS one. 2012;7(9):e45616. doi: 10.1371/journal.pone.0045616.
25. Badawi O, Waite MD, Fuhrman SA, Zuckerman IH. Association between intensive care unit-acquired dysglycemia and in-hospital mortality. Critical care medicine. 2012;40(12):3180–3188.
26. Eltheni R, Giakoumidakis K, Brokalaki H, et al. Predictors of Prolonged Stay in the Intensive Care Unit following Cardiac Surgery. ISRN nursing. 2012;2012:691561. doi: 10.5402/2012/691561.
27. Biteker M, Dayan A, Can MM, et al. Impaired fasting glucose is associated with increased perioperative cardiovascular event rates in patients undergoing major non-cardiothoracic surgery. Cardiovascular diabetology. 2011;10(1):63. doi: 10.1186/1475-2840-10-63.
28. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. The New England journal of medicine. 2001;345(19):1359–1367. doi: 10.1056/NEJMoa011300.
29. McGinn JT, Shariff MA, Bhat TM, et al. Prevalence of Dysglycemia Among Coronary Artery Bypass Surgery Patients with No Previous Diabetic History. J. Cardiothorac. Surg. 2011;6(1):104. doi: 10.1186/1749-8090-6-104.
30. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. Lancet. 2009;373(9677):1798–1807. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60553-5.
31. MacIntyre EJ, Majumdar SR, Gamble JM, et al. Stress hyperglycemia and newly diagnosed diabetes in 2124 patients hospitalized with pneumonia. The American journal of medicine. 2012;125(10):1036 e1017–1023. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.01.026.
32. Hirsch IB. In-patient hyperglycemia: Are we ready to treat it yet? The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2002;87(3):975–977. doi: 10.1210/jc.87.3.975.
33. Kruger C, Sidebotham D, Brown AJ, et al. Timely bolus insulin for glucose control during cardiopulmonary bypass. J Extra Corpor Technol. 2012;44(1):34–38.
34. Ulate KP, Raj S, Rotta AT. Critical illness hyperglycemia in pediatric cardiac surgery. Journal of diabetes science and technology. 2012;6(1):29–36. doi: 10.1177/193229681200600105
35. Aggarwal A, Rawn JD, Pendergrass ML, Garg RK. Long-acting subcutaneously administered insulin for glycemic control immediately after cardiac surgery. Endocrine practice. 2011;17(4):558–562. doi: 10.4158/EP10354.OR.
36. Lazar HL. How important is glycemic control during coronary artery bypass? Advances in surgery. 2012;46(1):219–235. doi: 10.1016/j.yasu.2012.03.007
37. Хенсли Ф.А., Мартин Д.Е., Грэвли Г.П. Практическая кардиоанестезиология. – М.: Медицинское информационное агентство; 2008. [Hensley FA, Martin AE, Grevli GP. Prakticheskaya kardiyanesteziologya. Moscow: MIA; 2008.]
38. Dumont C, Bourguignon C. Effect of a computerized insulin dose calculator on the process of glycemic control. American journal of critical care. 2012;21(2):106–115. doi: 10.4037/ajcc2012956.
39. Schaupp L, Plank J, Köhler G, et al. Prediction of glucose concentration in post-cardiothoracic surgery patients using continuous glucose monitoring. Diabetes technology & therapeutics. 2011;13(2):127–134. doi: 10.1089/dia.2010.0117
40. Kalmovich B, Bar-Dayyan Y, Boaz M, Wainstein J. Continuous glucose monitoring in patients undergoing cardiac surgery. Diabetes technology & therapeutics. 2012;14(3):232–238. doi: 10.1089/dia.2011.0154.
41. Bilotta F, Rosa G. Glycemia management in critical care patients. World journal of diabetes. 2012;3(7):130–134. doi: 10.4239/wjd.v3.i7.130.
42. Vivas D, Bernardo E, Palacios-Rubio J, Fernández-Ortiz A. How to manage hyperglycemia in an acute coronary syndrome patient. Current treatment options in cardiovascular medicine. 2013;15(1):93–103. doi: 10.1007/s11936-012-0215-4
43. Farrokhi F, Smiley D, Umpierrez GE. Glycemic control in non-diabetic critically ill patients. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2011;25(5):813–824. doi: 10.1016/j.beem.2011.05.004.
44. Marfella R, Sasso FC, Cacciapuoti F, et al. Tight glycemic control may increase regenerative potential of myocardium during acute infarction. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011;97(3):933–942. doi: 10.1210/jc.2011-2037
45. Agus MS, Steil GM, Wypij D, et al. Tight glycemic control versus standard care after pediatric cardiac surgery. The New England journal of medicine. 2012;367(13):1208–1219. doi: 10.1056/NEJMoa1206044.
46. Butcavage K. Glycemic control and intensive insulin protocols for neurologically injured patients. The Journal of neuroscience nursing. 2012;44(4):E1–9. doi: 10.1097/JNN.0b013e3182527656.
47. Григорян И.Г., Густов А.В., и др. Интенсивный гликемический контроль в первые сутки острого нарушения мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2-го типа. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112. – №2–3 – С.7–9. [Grigorian IG, Gustov AV, Strongin LG, Belyaeva NG. Intensive glycemia control in the first day of the acute cerebral blood flow disturbance in patients with diabetes mellitus type 2. Zhurnal nevrologii i psikhatrii imeni S.S. Korsakova. 2012; 112(2–3):7–9.]
48. Furnary AP, Cheek DB, Holmes SC, et al. Achieving tight glycemic control in the operating room: lessons learned from 12 years in the trenches of a paradigm shift in anesthetic care. Sers in thoracic and cardiovascular surgery. 2006;18(4):339–345. doi: 10.1053/j.semtcv.2007.01.004.

Клыпа Татьяна Валерьевна

к.м.н., зав. отделением анестезиологии-реанимации Центра сердечно-сосудистой хирургии КБ №119 ФМБА России, Смоленск, Российская Федерация

E-mail: klypa@hotmail.ru

Орехова Мария Сергеевна

врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации Центра сердечно-сосудистой хирургии КБ №119 ФМБА России, Смоленск, Российская Федерация

Забросаева Людмила Ивановна

к.м.н., доцент кафедры биохимии ГБОУ ВП смоленская государственная медицинская академия Минздрава России, Смоленск, Российская Федерация