

УДК 616.58:258-47

РУДНОВ В.А.

Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург, Россия

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Резюме. В обзоре представлены критерии, механизмы развития, патофизиологические последствия стрессорной гипергликемии — одного из проявлений метаболической дисфункции, осложняющих течение различных критических состояний, включая сепсис, механическую, термическую и операционную травму, инфаркт миокарда и повреждения головного мозга.

Ключевые слова: стрессорная гипергликемия, критические состояния, инфаркт миокарда, инсульт, травма.

Термин «стрессорная гипергликемия» (СГ) появился в клинической практике с конца XIX века, когда начали регистрировать повышение уровня глюкозы в крови при тяжелых ранениях и инфекциях у лиц, не страдавших прежде сахарным диабетом (СД) [1].

По некоторым оценкам, около половины пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) имеют повышенный уровень глюкозы в крови.

Установленная взаимосвязь тяжести состояния и повышения содержания глюкозы в крови длительное время рассматривалась в качестве адаптивной реакции на повреждение, не требующей неотложной коррекции [1]. В качестве потенциально позитивных эффектов гипергликемии отмечали необходимость повышенного энергетического обеспечения клеток, участвующих в воспалительной реакции, и плазмозакрепительное действие, обусловленное гиперосмолярностью при наличии гиповолемии [3].

Между тем в последнее время стали накапливаться сведения, обосновывающие необходимость пересмотра устоявшейся позиции [18–22, 31, 32].

В связи с этим целью настоящей публикации явился анализ современного состояния проблемы, обсуждение целесообразности и путей устранения стрессорной гипергликемии у пациентов ОРИТ.

Критерии СГ

Диагностические критерии СГ варьируют в достаточно широких пределах.

Согласно мнению большинства специалистов под стресс-индуцированной гипергликемией понимают увеличение содержания глюкозы в крови больных или пострадавших (без указаний на наличие СД в анамнезе) более 110–200 мг/дл (6,1–11,0 ммоль/л) [1, 25, 28, 30, 36 и др.].

Механизмы СГ при критических состояниях

Углубление наших представлений о сути нарушений метаболизма при критических состояниях дало основание считать гипергликемию одним из проявлений синдрома гиперметаболизма, характерного для критических состояний различной природы, обусловленного повышением уровня контринсулярных гормонов, активацией липолиза, протеолиза и цикла Кори. Причиной изменения пострецепторного сигнала в клетках скелетной мускулатуры служит ингибция пируватдегидрогеназы — ключевого фермента, являющегося посредником между путем гликолиза Эмбдена — Мейергофа и циклом трикарбоновых кислот. Снижение активности пируватдегидрогеназы ведет к неполному окислению глюкозы, накоплению пирувата и стимуляции глюконеогенеза [3].

Важную роль в стабилизации гипергликемии в условиях стрессорного ответа на повреждение играет резистентность к инсулину клеток скелетной мускулатуры, гепатоцитов, жировой ткани в сочетании с относительной инсулиновой недостаточностью, связанной с ограниченной компенсаторной способностью β -клеток поджелудочной железы [1]. Развитие устойчивости клеток к действию инсулина, в свою очередь, связано с сопутствующей стрессу «медиаторной бурей» — выбросом в системную циркуляцию контринсулярных гормонов, катехоламинов и провоспалительных цитокинов. Основные механизмы, способствующие формированию СГ, представлены в табл. 1.

При разных критических состояниях доминируют различные механизмы, реализующие СГ. Так,

© Руднов В.А., 2013

© «Медицина неотложных состояний», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

при механической травме главной причиной является повышение продукции глюкозы в печени, а не нарушение ее утилизации тканями [2, 3, 5]. При тяжелых ожогах на начальных этапах глюкагон — ведущий фактор, способствующий поддержанию гипергликемии. В дальнейшем, несмотря на повышение уровня инсулина в крови, сохраняющаяся длительное время СГ (более 3 нед.) в большей степени связана с инсулинорезистентностью [2, 25]. У септических больных, а также после травматичных оперативных вмешательств наиболее существенное значение в запуске СГ имеют провоспалительные цитокины [7].

Гипергликемия, связанная с особенностями терапии

Усилению и поддержанию инициированной эндогенными медиаторами гипергликемии может способствовать ряд лекарственных средств, широко используемых в практике интенсивной терапии. В первую очередь это относится к эпинефрину/нор-эпинефрину и другим симпатомиметикам в связи со стимуляцией ими α -адренорецепторов, глюкокортикостероидам (ГК), некоторым цитостатикам (циклоsporин, такролимус) [9–11].

Совместное введение катехоламинов и ГК в 3 раза чаще сопровождается развитием гипергликемии [7].

Гипергликемия может быть и результатом некорректно проводимого парентерального (ПП) или энтерального питания, она развивалась у 50 % пациентов, получавших при полном парентеральном питании декстрозу, вводимую со скоростью более 4 мг/кг/мин [12].

Адекватность анестезиологической защиты и выбор ее метода также влияют на способность организма к поддержанию нормогликемии после хирургической травмы. Эпидуральная анестезия в большей степени, чем ингаляционная, предотвращает риск развития СГ в послеоперационном периоде [13]. Анестезия изофлюраном одновременно нарушает усвоение глюкозы и повышает ее продукцию. В то же время внутривенная анестезия с высокими дозами опиоидов в значительной мере ослабляет гипергликемический ответ на операционную травму [14, 16]. Действие операционного стресса может пролонгироваться в условиях отсутствия адекватной анальгезии и нейровегетативной стабилизации на этапе ОРИТ.

Из экспериментальных исследований известно, что высвобождению глюкозы в системную циркуляцию способствует интенсивное волевическое возмещение, а выраженность резистентности к инсулину определяется длительностью операции и может сохраняться в течение нескольких недель [3].

Патофизиологические следствия гипергликемии

Гипергликемия в сочетании с инсулинорезистентностью может оказывать значимое дополнительное повреждающее воздействие, способствуя

усугублению органной дисфункции по крайней мере посредством 3 механизмов:

- снижения кислородного транспорта и нарушения водно-электролитного гомеостаза из-за стимуляции диуреза и дополнительных потерь жидкости;
- стимуляции катаболизма структурных белков в силу недостатка поступления глюкозы в клетку;
- гликозилирования белковых молекул и снижения их функциональной активности.

Влияние гипергликемии на исход критических состояний

К настоящему времени накопились доказательства бесспорной клинической значимости гипергликемии при следующих нозологиях и клинических ситуациях.

Инсульт и черепно-мозговая травма. В ряде экспериментальных и клинических исследований получены доказательства влияния СГ на увеличение зоны ишемического повреждения головного мозга и ухудшение прогноза [17–19].

Статистически значимая корреляционная взаимосвязь обнаружена между содержанием глюкозы, фотореакцией зрачков и величиной внутричерепного давления в первые 24 ч после черепно-мозговой травмы (ЧМТ) [21]. А у пациентов с тяжелой ЧМТ уровень глюкозы, превышающий 200 мг/дл, ассоциировался с неблагоприятным исходом. У оперированных больных содержание глюкозы в крови являлось независимым предиктором исхода на протяжении 6 мес. Негативные последствия СГ связывают с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера, развитием ацидоза, которые могли способствовать расширению области инфаркта.

Аналогичные выводы о влиянии СГ были сделаны и для популяции больных с инсультом. Наряду со снижением выживаемости (через 30 дней, 1 год и 6 лет) показано отрицательное влияние на функциональный исход у выживших больных, увеличение сроков госпитализации и материальных затрат [10, 13].

Инфаркт миокарда. Метаанализ, включивший в себя более 6000 пациентов с СГ на фоне инфаркта миокарда (ИМ), развившейся у 71 % лиц без СД, продемонстрировал ее негативное воздействие и при данной патологии [20]. Больные с уровнем глюкозы более 110 мг/дл имели риск смерти в 3,9 раза выше, чем пациенты с более низкими значениями. Причем если содержание глюкозы в крови находилось в диапазоне 146–181 мг/дл, существенно возрастал риск развития тяжелой сердечной недостаточности или кардиогенного шока.

В качестве объяснений установленного неблагоприятного влияния СГ на течение ИМ рассматриваются усиление оксидативного стресса и повышение продукции супероксидного аниона в митохондриях, в результате чего увеличивается электрическая нестабильность миокарда и усугубляется нарушение регуляции периферического сосудистого то-

нуса. Полагают, что относительная инсулиновая недостаточность и инсулинорезистентность сопровождаются нарушениями окисления глюкозы как в зонах ишемии, так и в здоровых участках сердца с увеличением метаболизма жирных кислот. Данная инверсия метаболизма способствует прогрессированию ишемии, снижению контрактильности миокарда и развитию аритмий [22].

Послеоперационные инфекции. Доказательства более высокой частоты инфекционных осложнений в послеоперационном периоде при возникновении СГ установлены относительно недавно [23, 24]. Большую склонность к возникновению инфекционных осложнений связывают с компрометацией механизмов антимикробной защиты в условиях СГ: доказано снижение бактерицидной активности крови, подвижности гранулоцитов, нарушение процесса фагоцитоза, активности комплемента и хемотаксиса. Характерно, что выраженность нарушений функциональной активности лейкоцитов напрямую сопряжена со степенью гипергликемии [25, 26]. В плане реализации негативного эффекта СГ большое значение придается гликозилированию белков — иммуноглобулинов, альбумина, тканевых протеинов.

Внебольничная пневмония. В проспективном когортном исследовании в 6 госпиталях Канады изучено влияние гипергликемии на исход у 2471 пациента с внебольничной пневмонией, поступивших в стационар, но требующих госпитализации в ОРИТ [31]. Согласно плану анализа все больные по уровню глюкозы в крови при поступлении были разделены на 3 группы: ≤ 11 ммоль/л; > 11 ммоль/л; $\geq 6,1$ ммоль/л.

В итоге при сравнении 2 первых групп была зарегистрирована более высокая летальность (13 % по сравнению с 9 %; $p = 0,03$) у лиц, имевших уровень гликемии выше 11 ммоль/л.

Выше оказалась и частота госпитальных осложнений различного характера (29 % по сравнению с

22 %; $p = 0,01$). При сопоставлении с пациентами, у которых содержание глюкозы не превышало 6,1 ммоль/л, различие было еще более существенным: риск смерти был выше на 73 %, а вероятность осложнений — на 52 %. Корректировка групп пациентов по тяжести с помощью расчета индекса тяжести пневмонии (Pneumonia Severity Index) не изменила сделанного заключения. Каждое повышение уровня гликемии на 1 ммоль/л от верхней границы нормы увеличивало риск осложнений на 3 %.

Тяжелая ожоговая травма. Персистирующая гипергликемия у детей с тяжелой ожоговой травмой ассоциировалась с более высоким риском развития бактериемии ($0,42 \pm 0,04$ по сравнению с $0,30 \pm 0,03$ — число позитивных культур/катетер-дней; $p = 0,05$) и летального исхода (27 и 4 %; $p = 0,05$) [15].

Общая популяция больных ОРИТ

Достаточно широкий диапазон повреждающих эффектов СГ и доказательства ухудшения клинических исходов в отдельных группах больных побуждали к оценке ее воздействия на пациентов, госпитализируемых в ОРИТ, для которых характерен высокий риск летального исхода. Ретроспективное исследование, охватившее более чем 2-летний промежуток времени и включавшее 1826 последовательно госпитализированных в ОРИТ соматических и хирургических пациентов, было выполнено в Stamford Hospital (США) [28]. По результатам его анализа отмечено, что умершие больные в общей популяции и отдельных категориях (за исключением септического шока) имели достоверно более высокое содержание глюкозы в крови.

Госпитальная летальность повышалась пропорционально уровню гликемии, составляя 42,5 % при превышении значения в 300 мг/дл. Особо следует подчеркнуть, что стратификация трех сравниваемых групп по индексу тяжести АРАСНЕ II (0–14;

Таблица 1. Эффекты гормонов, катехоламинов и цитокинов, обуславливающие развитие гипергликемии при критических состояниях

Медиатор	Механизм формирования гипергликемии
Эпинефрин	Изменение пострецепторного сигнала в клетках скелетной мускулатуры Повышение глюконеогенеза Усиление гликогенолиза в печени и мышцах Повышение липолиза и содержания свободных жирных кислот Прямое подавление секреции инсулина
Глюкагон	Повышение глюконеогенеза Усиление гликогенолиза в печени
Глюкокортикоиды	Повышение устойчивости к действию инсулина в скелетных мышцах Усиление липолиза Стимуляция глюконеогенеза
Гормон роста	Повышение устойчивости к действию инсулина в скелетных мышцах Усиление липолиза Стимуляция глюконеогенеза
Норэпинефрин	Усиление липолиза Стимуляция глюконеогенеза
Фактор некроза опухоли, ИЛ-1, ИЛ-6	Повышение устойчивости к действию инсулина в скелетных мышцах

15–24 и ≥ 25 баллов) не изменила сделанного заключения. Установленная закономерность отмечалась во всех трех группах. Авторы делают вывод о том, что даже умеренная гипергликемия, регистрируемая после госпитализации в ОРИТ, ассоциируется со значимым повышением неблагоприятного исхода независимо от профиля больных.

Однако в дальнейшем в проспективном обсервационном исследовании, касающемся, правда, исключительно соматических больных, выводы, сделанные в предыдущей работе, не получили подтверждения. Выполненный регрессионный анализ не идентифицировал уровень глюкозы в первые 24 ч пребывания в ОРИТ как значимый фактор риска смерти: таковыми служили балл по APACHE II и LOD (логистическая шкала органной дисфункции), необходимость искусственной вентиляции легких (ИВЛ), содержание альбумина и лактата [32].

Периоперационный период у кардиохирургических больных

Возникновение гипергликемии в ходе кардиохирургических оперативных вмешательств сочетается с повышением осложнений и риска смерти у лиц, не страдающих СД, — относительный риск (ОР) равен 1,12 (1,06–1,19) [37].

Эффективность контроля гликемии при критических состояниях

Накопление доказательств неблагоприятного влияния СГ на течение ряда заболеваний, послеоперационного и посттравматического периодов наряду с экспериментальными доказательствами возникновения функциональных нарушений отдельных органов и систем послужили основанием для проведения контролируемых клинических исследований.

Первое из них, проспективное контролируемое рандомизированное Leuven study, включало 1548 больных, которым были выполнены кардиохирургические операции (59 % — аортокоронарное шунтирование; 27 % — клапанное протезирование; 14 % — комбинированное вмешательство) [30].

Сразу при поступлении в ОРИТ пациентов рандомизировали на 2 группы: обычной и интенсивной инсулинотерапии (ИИТ). В группе обычной инсулинотерапии внутривенное введение инсулина начинали при уровне глюкозы выше 215 мг/дл, который удерживали в «коридоре» 180–200 мг/дл (10,0–11,1 ммоль/л). В группе ИИТ его введение начинали с уровня глюкозы, превышающего 110 мг/дл, стремясь достичь нормальных значений — 80–110 мг/дл (4,4–6,1 ммоль/л).

У пациентов 2-й группы придерживались следующего протокола ИИТ.

Пятьдесят единиц инсулина (актрапид) разводили в 50 мл физиологического раствора, который сохранял свою стабильность при температуре 25 °C в течение 24 ч. Введение инсулина осуществляли с помощью шприца-дозатора, режим дозирования определяли по исходному уровню гликемии:

- а) 6,1–12,2 ммоль/л — 2 ЕД/ч;
- б) $> 12,2$ ммоль/л — 4 ЕД/ч.

Дальнейшую коррекцию дозирования проводили в зависимости от результатов динамической оценки содержания глюкозы: если оно превышало 7,8 ммоль/л — скорость введения увеличивали на 1–2 ЕД/ч, если оставалось в диапазоне 6,7–7,8 ммоль/л — на 0,5–1 ЕД/ч, а при значениях 6,1–6,7 ммоль/л — на 0,1–0,5 ЕД/ч до достижения значений в 4,4–6,1 ммоль/л. В случае выхода на заданный уровень глюкозы после установления стартовой скорости введения инсулина он сохранялся на прежних цифрах.

При снижении уровня глюкозы до 3,3–4,4 ммоль/л дозирование инсулина снижали до 0,5 ЕД/ч и прекращали введение инсулина при более низких значениях. К введению глюкозы в виде 10-граммовых болюсов прибегали, когда ее содержание было ниже 2,2 ммоль/л, стремясь вернуться в заданный диапазон.

Контроль содержания глюкозы в артериальной крови в первые сутки осуществляли каждые 1–2 ч до достижения нормогликемии и затем каждые 4 ч при достижении стабильных значений.

В результате авторам удалось доказать, что устранение СГ и поддержание глюкозы крови в пределах 4,4–6,1 ммоль/л (в среднем $5,7 \pm 1,1$ ммоль/л) приносит существенную клиническую пользу: снижается общая послеоперационная летальность (4,4 % по сравнению с 8,0 %; $p = 0,04$), а у больных, пребывавших в ОРИТ более 5 дней, — 10,6 % по сравнению с 20,2 % ($p = 0,005$). Кроме того, зафиксировано повышение выживаемости в субпопуляции больных с госпитальным сепсисом, осложнившим течение послеоперационного периода, на 32 %, а при развитии бактериемии — на 46 %.

Немаловажным обстоятельством явилось также снижение затрат на интенсивную терапию, связанное с меньшей потребностью в проведении методов внепочечного очищения крови (гемодиализ), переливания эритроцитарной массы, назначения антибиотиков и возможностью более раннего прекращения ИВЛ.

В последующем исследовательская группа, возглавляемая G. Van den Berghe, распространила данную стратегию на пациентов соматического ОРИТ [33]. Однако результаты оказались заметно скромнее — повышения выживаемости удалось достичь только у пациентов, длительно пребывавших в ОРИТ (более 3 суток).

В целом на сегодняшний день проведенный метаанализ результатов исследований приемлемого качества ($n = 38$) позволил сделать следующее заключение: контроль уровня гликемии с помощью внутривенной инфузии инсулина позволяет снизить риск смерти на 15 % в общей популяции госпитализированных пациентов — отношение рисков (ОР) 0,85 (0,75–0,97), у хирургических больных — в большей степени: ОР = 0,58 (0,22–0,62) [39].

Важно подчеркнуть, что в исследованиях, в которых использовали тактику поддержания нормаль-

ных значений уровня глюкозы 4,4–6,1 ммоль/л, она имела преимущества перед концепцией сохранения умеренной гликемии — ОР = 0,71 (0,54–0,93).

Для больных с ИМ обнаружена устойчивая тенденция к снижению летальности — ОР = 0,89 (0,76–1,03), статистически достоверное снижение риска смерти доказано лишь у тех из них, кто не получал реперфузионной терапии (первичная ангиопластика, тромболизис).

Большинство исследователей отметили возникновение гипогликемических состояний (уровень глюкозы в крови менее 2,2 ммоль/л) на фоне ИИТ, их частота в среднем была в 3 раза выше, чем в контроле, — ОР = 3,4 (1,9–6,3). Развитие гипогликемии, как правило, не сопровождалось какими-либо тяжелыми клиническими проявлениями и последствиями. Однако ее частота была различной, варьируя в пределах 3–10 %, что побуждало некоторых авторов отказываться от ИИТ.

Таким образом, на основании приведенных данных можно утверждать, что СГ — не просто критерий тяжести состояния, но и фактор, обладающий непосредственным влиянием на течение патологического процесса. Следует признать целесообразной необходимость строгого контроля уровня глюкозы в крови и поддержания нормогликемии.

Патофизиологические механизмы клинической эффективности

Установленные оптимистичные клинические результаты потребовали патофизиологического обоснования. В этом направлении сделан ряд шагов.

В частности, необходимо было определить, с чем связан эффект — с контролем уровня гликемии или действием инсулина, который обладает способностью ограничивать синтез и секрецию провоспалительных цитокинов.

Результаты *post hoc* анализа указывают на то, что позитивный эффект прежде всего связан с устранением гипергликемии, а не с антицитокиновым действием инсулина: потребность в высоких дозах инсулина сочеталась с неблагоприятным исходом [33].

И все же сомнения оставались, поскольку известны и другие потенциально значимые для критических состояний эффекты инсулина: снижение потребности в кислороде, торможение апоптоза, активация фибринолиза, восстановление функции макрофагов.

В значительной мере они были устранены после проведения корректного экспериментального исследования, доказавшего приоритетность поддержания нормогликемии в предупреждении развития или прогрессирования эндотелиальной, печеночной, почечной дисфункции и снижении летальности. Инсулин оказывал независимое от влияния на уровень глюкозы действие, состоявшее в повышении контрактильности миокарда и частичном восстановлении способности моноцитов и нейтрофилов к фагоцитозу.

Контроль гликемии и реальная клиническая практика

Сохранение нормогликемии вполне вписывается в современную стратегию интенсивной терапии критических состояний — полноценной поддержки функции наряду с ИВЛ, компенсацией гиповолемии, нормализацией сосудистого тонуса и контрактильной способности миокарда, искусственным питанием. Полученные доказательства послужили основанием для включения контроля гликемии в международные междисциплинарные рекомендательные протоколы. Между тем, как в случае внедрения в практику любой новации, возникает ряд вопросов и реальных проблем. Начнем с вопросов.

1. Подавляющее большинство работ, включенных в метаанализ, касается кардиохирургических и кардиологических больных. Вывод об эффективности при сепсисе сделан на основании субпопуляционного анализа данных пациентов преимущественно с ангиогенным сепсисом.

Можно ли экстраполировать его результаты на другие категории пациентов — с тяжелой ЧМТ, острыми нарушениями мозгового кровообращения, обширными абдоминальными операциями, термической и механической травмой?

Мы полагаем, что, за исключением больных с сепсисом, нельзя. Полученные данные являются лишь основанием для организации отдельных специальных исследований, касающихся других нозологических категорий и клинических ситуаций, обладающих своими специфическими особенностями.

2. «Коридор» гликемии 4,4–6,1 ммоль/л — зона риска гипогликемии, в особенности на фоне постоянной инфузии инсулина. Существует ли клиническая разница при поддержании гликемии на уровне 6,0–8,0; 4,4–6,1 и 10,0–11,1 ммоль/л? Ответа на вопрос пока нет.

Несмотря на отсутствие неблагоприятных последствий в Leuven study, именно риск развития тяжелой гипогликемии является главным препятствием для широкого внедрения в повседневную клиническую практику ИИТ. С нашей точки зрения, использование ИИТ возможно лишь в ОРИТ с высоким уровнем дисциплины и организации работы, наличием в достаточном количестве квалифицированного персонала и соответствующего оборудования. Важнейшим моментом перед использованием тактики ИИТ является выполнение комплекса современных рекомендаций по гемодинамической и респираторной поддержке, аналгоседации, антимикробной терапии, не говоря уже о радикальной санации инфекционного очага, устранении других причин критического состояния. Их реализация — воздействие на причины гипергликемии.

Особого рассмотрения в свете новых данных требует стратегия проведения искусственной нутритивной поддержки (НП).

Гипергликемия и оптимизация выбора нутритивной поддержки

Очевидность неблагоприятного влияния СГ и аргументация строгого контроля уровня гликемии

в процессе интенсивной терапии диктуют реаниматологу необходимость более внимательно относиться к проведению НП. Действительно, хорошо известно, что одним из осложнений полного парентерального питания служит гипергликемия [42].

Не настало ли время под флагом борьбы с гипергликемией отказаться от проведения парентерального питания (ПП) в пользу более физиологичного энтерального? С позиций существующих знаний мы должны ответить — нет!

В пользу такого заключения свидетельствуют многочисленные исследования, клинический опыт и результаты длительного использования ПП на практике. Позиция большинства специалистов — это два метода искусственного питания, которые дополняют друг друга в различной степени в зависимости от состояния желудочно-кишечного тракта [42, 43].

Более того, в метаанализе, объединившем контролируемые исследования высокого качества (уровень I), опубликованном в 2005 г., показано повышение выживаемости больных, получавших ПП с первых суток поступления в ОРИТ, если не было возможности проведения энтеральной НП, в сравнении с теми, у кого таковой тактики не придерживались [41]. Отношение шансов развития летального исхода для всех больных, включенных в исследование, — 0,51 (0,27–0,91).

И наконец, в исследовании van den Berghe продемонстрировано снижение летальности и в группе лиц, у которых в силу необходимости проводили полное ПП, — 22,3 % по сравнению с 11,1 % ($p < 0,05$), а общая стратегия заключалась в поэтапном переходе от парентерального к энтеральному питанию. Между тем отмеченная авторами необходимость использования более высоких доз инсулина для достижения нормогликемии должна быть принята во внимание.

Технология проведения ПП

Оценка правильности проведения ПП в 140 ОРИТ США показала, что 47 % больных имели респираторный коэффициент (отношение продукции CO_2 к потреблению O_2) выше 1,0. Данный факт был связан с избыточным введением глюкозы — $4,48 \pm 1,88$ мг/кг/мин (до 2–2,5 л 25% раствора в сутки) и гипергликемией.

Особенно большую нагрузку получали ожоговые больные — 6,1 мг/кг/мин.

Оказалось, что излишнему введению глюкозы помимо высокой концентрации раствора способствовало и раздельное введение нутриентов. Среди осложнений в процессе ПП регистрировались гиперосмолярные состояния и нарушения сознания.

Анализ ситуации 10 лет спустя в госпиталях, в которых внедрили новую технологию ПП «три в одном» и отказались от инфузий 25% глюкозы, показал снижение до минимума числа отмечавшихся ранее осложнений [49]. Об уменьшении риска метаболических осложнений при использовании ПП в варианте «все в одном» сообщают и другие авторы [9, 45].

В настоящее время готовые к использованию препараты «три в одном» в 3-камерном пакете считаются стандартом как для краткосрочного, так и для длительного ПП взрослых пациентов. Наиболее часто применяемым 3-компонентным препаратом в Европе является Кабивен, представляющий собой пакет, состоящий из 3 камер, содержащих раствор аминокислот (Вамин 18), жировую эмульсию (Интралипид) и 19% раствор глюкозы. Камеры разделены перегородками. Перед применением содержимое пакетов смешивается путем открытия специального фиксатора.

Кроме того, преимущества применения технологии «три в одном» перед изолированным введением раствора аминокислот, жировой эмульсии и глюкозы заключаются в отсутствии необходимости рассчитывать дозу, скорость инфузии отдельно аминокислот, жировой эмульсии и глюкозы, соотношение вводимых аминокислот и энергии и соотношение глюкозы и жиров. Используя 3-камерный пакет, следует лишь выбрать его нужный размер с учетом массы тела пациента. При этом практически исключается риск ошибок в дозировании и технике проведения ПП [9].

Выбор сред при искусственном энтеральном питании

Еще раз подчеркнем, что стратегия постепенного перехода от полного ПП к полному или преобладающему энтеральному питанию является на сегодняшний день доминирующей.

Вместе с тем в свете обсуждаемой проблемы у пациентов с СГ представляется оправданным отдавать предпочтение специализированным смесям, предназначенным для больных СД. К этой группе специализированных диет относятся диазон, диасип, глюцерна и др. Общим для них является сниженное содержание углеводов и увеличение жирового компонента, за счет которого в первую очередь и осуществляется энергетическая поддержка. Важной характеристикой данных сред является более низкий гликемический индекс (ГИ), под которым понимают отношение площади под кривой содержания глюкозы в крови в течение 2 ч после приема 50 г испытываемой смеси к площади под кривой содержания глюкозы после приема 50 г чистой глюкозы. Наименьшие значения ГИ по отношению к стандартным диетам обнаружены для диазона и диасипа.

Полагают, что снижение количества углеводов в диете для пациентов с инсулинозависимым типом метаболизма одновременно с модификацией жировой формулы, состоящей в повышении содержания мононенасыщенных жирных кислот, обеспечивающих 50–60 % энергии, и добавление пищевых волокон позволяют добиться у больных СД более заметных позитивных метаболических изменений, чем при использовании стандартных диет. В проведенном недавно метаанализе показано, что при включении в формулу НП подобных диет ГИ был в 2 раза ниже, чем при использовании стандартных: $19,4 \pm 1,8$ по сравнению с $42,1 \pm 5,9$; $p = 0,004$.

Роль глутамина

Дипептиды глутамина включены в рекомендации и стандарты европейских ассоциаций парентерального и энтерального питания. Внутривенное введение дипептидов глутамина восполняет дефицит глутамина, развивающегося при критических состояниях, улучшая тем самым азотистый баланс, снижая гиперкатаболизм и восстанавливая барьерную и иммунную функцию кишечника.

Доказано, что введение глутамина снижает частоту инфекционных осложнений и летальность у хирургических больных [45–47].

Идея использования глутамина при СГ связана с экспериментальными исследованиями, демонстрирующими способность аланин-глутамин (дипептиден) повышать усвоение глюкозы клеткой и синтез белка в скелетных мышцах, уменьшая степень их истощения в условиях инсулинорезистентности. Группе чешских исследователей удалось в клинических условиях доказать перспективность применения аланин-глутамин на фоне ПП у пострадавших с тяжелой травмой — индекс по шкале тяжести травмы (Injury Severity Score) > 20 и < 75 баллов [48].

Антиоксиданты

Активация процессов свободнорадикального окисления и снижение антиоксидантного потенциала присутствуют при многих критических состояниях и являются одними из причин формирования органной дисфункции. Гипергликемия усиливает течение данных процессов. В этих условиях роль экзогенных антиоксидантов (витамины А, Е, С, β-каротин), входящих в состав энтеральных диет или препаратов для ПП, может еще более возрастать. Роль и пути введения новых из них, ставших доступными для клинического использования, например селена, требуют отдельного обсуждения.

Заключение

СГ является одним из проявлений метаболической дисфункции, осложняющей течение различных критических состояний, включая сепсис, механическую, термическую и операционную травму, ИМ и повреждения головного мозга. В свете современных данных ее развитие является не только признаком тяжести состояния, но и дополнительным фактором органно-системного повреждения. Риск развития СГ или степень ее выраженности могут быть снижены посредством строгого соблюдения базовых принципов интенсивной терапии и более широкого использования в повседневной практике технологии ПП «три в одном», специализированных энтеральных диет. При принятии решения о проведении ИИТ следует иметь в виду зависимость ее эффективности от профиля больных и более чем 3-кратное повышение риска гипогликемических состояний, даже в условиях соблюдения протокола и адекватного наблюдения за пациентом.

Список литературы

1. Lewis K., Kane S., Bobek M. et al. Intensive insulin therapy for critically ill patients // *Annals of Pharmacotherapy*. 2004; 38 (37): 1243–51.
2. Carter E.A. Insulin resistance in burns trauma // *Nutr. Rev.* 1998; 56: 170–6.
3. Deitch E.A., Vincent J.-L., Windsor A. Sepsis and multiple organ dysfunction: a multidisciplinary approach. — Philadelphia, Pa: W.B. Saunders, 2002.
4. Jeevanandam M., Young D.H., Shiller W.R. Glucose turnover, oxidation, and index recycling in severely traumatized patients // *J. Trauma Infect. Crit. Care*. 1990; 30: 582–9.
5. Shamoon H., Hendler R., Shervin R.S. Sinergistic interactions among anti-insulin hormone in the pathogenesis of stress hyperglycemia in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 1981; 52: 1235–41.
6. Shervin R.S., Sacca L. Effects of epinephrine on glucose metabolism in humans: contribution of the liver // *Am. J. Physiol.* 1984; 247: 157–65.
7. Connolly C.C., Steiner K.E., Stevenson R.W. et al. Regulation of lipolysis and ketogenesis by norepinephrine in conscious dogs // *Am. J. Physiol.* 1991; 261: 466–72.
8. Montori V.M., Basu A., Erwin P.J. et al. Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature // *Diabetic Care*. 2002; 25: 583–93.
9. Kwoun M.O., Ling P.R., Lydon E. et al. Immunologic effects of acute hyperglycemia in nondiabetic rats // *JPEN*. 1997; 21: 91–5.
10. Kehlet H., Brandt M.R., Prange-Hansen A. Effect of epidural analgesia on metabolic profiles during and after surgery // *Br. J. Surg.* 1979; 66: 543–6.
11. Sriecker T., Carli F., Sheiber M. et al. Propofol/sufentanil anesthesia suppresses the metabolic and endocrine response during, not after low abdominal surgery // *Anest. Analg.* 2000; 90: 450–5.
12. Gore D.C., Chikes D., Heggors J. et al. Associated of hyperglycemia mortality after severe burn injury // *J. Trauma*. 2001; 51: 540–4.
13. Giesecke K., Hamberger B., Jarnberg P.O. High- and low-dose fentanyl anaesthesia: hormonal and metabolic response during cholecystectomy // *Br. J. Anaesth.* 1988; 61: 575–82.
14. Parsons M.V., Barber P.A., Desmond P.M. et al. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: magnetic resonance imaging in spectroscopy study // *Ann. Neurol.* 2002; 52: 20–8.
15. Weir C.J., Murray C.D., Dyker A.G. et al. Is hyperglycemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of long-term follow up study // *BMJ*. 1997; 314: 1303–6.
16. Williams L.S., Rotich J., Qi R. et al. Effects on admission hyperglycemia on mortality and cost in acute ischemic stroke // *Neurology*. 2002; 59: 67–71.
17. Capes S.E., Hunt D., Malmgren K. et al. Stress hyperglycemia and increased risk of death after infarction with and without diabetes: a systematic overview // *Lancet*. 2000; 355: 773–8.
18. Rovlias A., Kotsou S. The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury // *Neurosurgery*. 2000; 46(2): 335–42; discussion 342–3.
19. Oliver M.F., Opie L.H. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias // *Lancet*. 1994; 343: 155–8.
20. Zacharias A., Habib R.H. Factors predisposing to median sternotomy complications // *Chest*. 1996; 110: 1173–8.
21. L'Ecuyer P.B., Murphy D., Little J.R. et al. The epidemiology of chest and leg wound infections following cardiothoracic surgery // *Clin. Inf. Dis.* 1996; 22: 424–9.
22. Davidson N.J., Sowden J.M., Fletcher J. // *J. Clin. Pathol.* 1984; 37: 783–6.
23. MacRury S.M., Gemmel C.G., Paterson K. et al. Changes in phagocytic function with glycaemic control in diabetic patients // *J. Clin. Pathol.* 1989; 42: 1143–7.
24. Krinsley J.S. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients // *Mayo Clin. Proc.* 2003; 78: 1471–8.
25. Van den Berghe G., Wouters P., Weekers F. Intensive insulin therapy in critically ill patients // *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1359–67.
26. McAlister F.A., Majumdar S.R., Blitz S. et al. The relation between hyperglycemia and outcome in 2,471 patients admitted to the

hospital with community-acquired pneumonia // *Diabetes Care*. 2005; 28: 810-5.

27. Freire A., Bridges L., Umpierrez G. et al. Admission hyperglycemia and other risk factors as predictors of hospital mortality in a medical ICU population // *Chest*. 2005; 128: 3109-16.

28. Van den Bergh G., Wouters P., Weekers F. et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in critically ill: insulin dose versus glycemic control // *Crit. Care Med*. 2003; 31 (2): 359-66.

29. Nasraway S. Hyperglycemia during critically illness // *JPEN*. 2006; 30 (3): 254-8.

30. Doenst T., Wijesundera D., Karkouti K. et al. Hyperglycemia during cardiopulmonary bypass in an independent risk factor for mortality in patients undergoing cardiac surgery // *J. Thorac. Cardiovasc*. 2005; 130: 1144.

31. Pitts A.G., Siegel R.D., Lau D. Insulin therapy and in hospital mortality in critically ill patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *JPEN*. 2006; 30 (2): 164-72.

32. Simpson F. Parenteral vs. enteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis of trials using the intention to treat principle // *Intensive Care Med*. 2005; 31: 12-23.

33. Sobotka L., ed. *Basics in clinical nutrition / Edited for ESPEN Courses*. — 2nd ed. — Prague: Galen, 2000.

34. A.S.P.E.N. Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and paediatric patients // *JPEN*. 2002; 26: supplement.

35. Campos A.C. et al. Clinical use of total nutritional admixtures // *Nutrition*. 1990; 6: 347-56.

36. Pichard C. et al. Economic investigation of the use of three-compartment total parenteral nutrition bag: prospective randomized unblinded controlled study // *Clin. Nutr*. 2000; 19: 245-51.

37. Griffiths R.D., Allen K.D., Andrews F.J., Jones C. Infection, multiple organ failure, and survival in the intensive care unit: influence of glutamine-supplemented parenteral nutrition on acquired infection // *Nutrition*. 2002 Jul-Aug; 18 (7-8): 546-52.

38. Powell-Tuck J., Jamieson C.P., Bettany G.E. et al. A double blind, randomised, controlled trial of glutamine supplementation in parenteral nutrition // *Gut*. 1999 Jul; 45 (1): 82-8.

39. Wischmeyer P.E., Lynch J., Liedel J. et al. Glutamine administration reduces Gram-negative bacteremia in severely burned patients: a prospective, randomized, double-blind trial versus isonitrogenous control // *Crit. Care Med*. 2001 Nov; 29 (11): 2075-80.

40. Bakalar B., Pacchl J., Duska F. et al. Parenterally administered dipeptide alanyl-glutamine prevents worsening of insulin sensitivity in multiple-trauma patients // *Crit. Care Med*. 2006 Feb; 34(2): 381-6.

41. Shloerb P. Glucose in parenteral nutrition: a survey of US Medical centers // *JPEN*. 2004; 28 (6): 447-52.

42. Guentz J.M., Nelson L.D. Predictors of total parenteral nutrition-induced lipogenesis // *Chest*. 1994; 105: 553-9.

43. Попова Т.С., Шестопалов А.Е., Тамазашвили Т.Ш., Лейдерман И.Н. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. — М.: ООО Издат. дом «М-Вести», 2002.

44. Ellger B., Debaveye Y., Vanhorebeek I. et al. Survival benefits of intensive insulin therapy in critical illness: impact of maintaining normoglycemia versus glycemia-independent actions of insulin // *Diabetes*. 2006; 55: 1096-105.

45. Михельсон В.А., Салманов А.И., Шарая Т.Е. Специализированное клиническое питание — дополнительные возможности нормализации углеводного обмена в хирургии и интенсивной терапии // *Вестн. интенс. тер*. 2005; 3: 68-74.

46. Van Drunen J., Hofman Z., Kuipers H. The glycemic index of standard and diabetes-specific clinical nutrition products // www.numico-research.com

47. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение. Патологоанатомическая диагностика: Практическое руководство. — М.: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2004.

48. Dellinger R.P., Carlet J., Masur H. et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock // *Crit. Care Med*. 2004; 32: 858-73.

49. Hofman Z., van Drunen J., Kuipers H. The glycemic index of standard and diabetes-specific enteral formulas // *Asia Pac. J. Clin. Nutr*. 2006; 15: 412-7.

Получено 20.01.13 □

Руднов В.А.

Уральська державна медична академія, м. Єкатеринбург, Росія

КЛІНІЧНА ЗНАЧИМІСТЬ І МОЖЛИВІ ШЛЯХИ КОРЕКЦІЇ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ ПРИ КРИТИЧНИХ СТАНАХ

Резюме. В огляді наведені критерії, механізми розвитку, патофізіологічні наслідки стресорної гіперглікемії — одного із проявів метаболічної дисфункції, що ускладнюють перебіг різних критичних станів, включаючи сепсис, механічну, термічну й операційну травму, інфаркт міокарда й ушкодження головного мозку.

Ключові слова: стресорна гіперглікемія, критичні стани, інфаркт міокарда, інсульт, травма.

Rudnov V.A.

Ural State Medical Academy, Yekaterinburg, Russia

CLINICAL SIGNIFICANCE AND POSSIBLE WAYS OF HYPERGLYCEMIA CORRECTION IN CRITICAL CONDITIONS

Summary. In the review there were provided criteria, pathogenesis, pathophysiological effects of stress hyperglycemia — one of the manifestations of metabolic dysfunction complicating clinical course of different critical conditions, including sepsis, mechanical, thermal and surgical trauma, myocardial infarction, and brain damage.

Key words: stress hyperglycemia, critical conditions, myocardial infarction, stroke, trauma.