

ВЫБОР АВТОМАТИЗИРОВАННОГО ИЛИ «РУЧНОГО» УПРАВЛЕНИЯ ГЛИКЕМИЕЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПОЛНОГО ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ В ХИРУРГИИ: СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

*А.И. Ярошецкий**, *Н.А. Резепов*, *С.О. Васильева*, *И.Ю. Лапшина*, *Б.Р. Гельфанд*

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения РФ, 117997, Москва, Российская Федерация

Введение. Введение растворов глюкозы для парентерального питания (ПП) у хирургических больных с сахарным диабетом или развившейся вследствие хирургического стресса инсулинорезистентностью может сопровождаться гипергликемией даже при соблюдении темпов введения глюкозы, что требует параллельного введения глюкозы и инсулина.

Цель. Сравнительная оценка гликемического и инсулинового профилей при применении систем автоматизированного и «ручного» управления гликемией при проведении полного парентерального питания (ППП) с помощью систем «три в одном» в абдоминальной хирургии в зависимости от наличия у пациентов сахарного диабета.

Материал и методы. Открытое, сравнительное, рандомизированное проспективное исследование в параллельных группах. Пациентам с абдоминальной хирургической патологией ($n = 87$) проводили ППП длительностью не менее 16 ч под контролем уровня глюкозы в крови перед началом и каждый час в процессе проведения ПП (16–24 ч). В группе «ручного» управления гликемией (группа контроля) для коррекции гипергликемии инсулин вводили через шприцевой дозатор, дозы инсулина подбирали на усмотрение врача). В группе автоматизированного управления гликемией для коррекции гипергликемии использовали систему Space Glucose Control (B Braun) (группа SGC), дозы инсулина для коррекции рекомендованного производителем целевого коридора гликемии 4,4–8,3 ммоль/л устанавливали на основе предложения компьютера в соответствии с темпом введения глюкозы и уровнем гликемии.

Результаты. Сравнение уровня гликемии у пациентов с сахарным диабетом между группами (SGC ($n = 9$)/«ручной» ($n = 13$)) показало отсутствие различий за весь период наблюдения, кроме периода между 3-м и 5-м часами – в группе SGC гликемия была выше. Суммарное количество инсулина у пациентов с сахарным диабетом составило 110 (85–165) МЕ за период проведения ПП у пациентов в группе SGC и 45 (38–64) МЕ у пациентов в группе «ручного» управления гликемией ($p = 0,001$). Сравнение уровня гликемии у пациентов без сахарного диабета между группами (SGC ($n = 14$)/«ручной» ($n = 51$)) показало отсутствие различий за весь период наблюдения ($p > 0,05$), суммарное количество инсулина составило 63 (37–108) МЕ за период проведения ПП у пациентов в группе SGC и 20 (0–32) МЕ у пациентов в группе контроля ($p = 0,008$). После начала ПП у пациентов без сахарного диабета большая часть выходит из коридора целевых значений гликемии, восстановление целевых значений гликемии происходит к 7-му часу от начала ПП и сохраняется в течение всего периода ПП вне зависимости от метода управления гликемией. У большинства пациентов с сахарным диабетом не удается достичь целевого коридора гликемии как в группе SGC, так и в группе «ручного» управления, возврат к исходным значениям гликемии происходит только после прекращения ПП. Снижение концентрации глюкозы в крови ниже нижней границы коридора (4,4 ммоль/л) отмечено лишь в двух измерениях из 1309 (0,15%).

Заключение. Автоматизированная система управления гликемией Space Glucose Control по сравнению с «ручным» управлением инфузией инсулина при проведении ПП у пациентов абдоминальной хирургии без сахарного диабета приводит к развитию гиперинсулинемии при сходном гликемическом профиле, а у пациентов с сахарным диабетом – выраженной гиперинсулинемии и риском увеличения степени гипергликемии.

Ключевые слова: контроль гликемии, полное парентеральное питание, инсулинорезистентность, метаболизм.

Для цитирования: Анналы хирургии. 2015; 2: 31–40.

THE SELECTION OF AUTOMATIC OR MANUAL GLUCOSE CONTROL METHOD DURING TOTAL PARENTERAL NUTRITION IN SURGERY: A COMPARATIVE STUDY

A.I. Yaroshetskiy, *N.A. Rezepov*, *S.O. Vasil'eva*, *I.Yu. Lapshina*, *B.R. Gel'fand*

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russian Federation

*Ярошецкий Андрей Игоревич, канд. мед. наук, зав. отделом анестезиологии и реанимации. E-mail: dr.intensivist@gmail.com
117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Introduction. Glucose solutions infusion in surgical patients with diabetes mellitus or insulin resistance can lead to hyperglycemia even if glucose infusion rates are appropriate which needs concomitant glucose and insulin infusion.

Purpose. The comparison of glycemic and insulin infusion profile in automatic and manual glucose control during total parenteral nutrition (TPN) using «3 in 1» bags in abdominal surgery depending on concomitant diabetes mellitus.

Material and methods. Open-label, comparative, randomized study in parallel groups. We used TPN with duration not less than 16 hours in patients with abdominal surgical diseases ($n=87$) and regular glucose measurements before PN and every hour during TPN (16–24 hours). In manual glucose control group (control group) we used insulin infusion rate based on doctor's decision (no protocol was used). In automatic group we used Space Glucose Control system (BBraun) (SGC group) for correction of hyperglycemia to reach a preset glycemic corridor of 4,4–8,3 mmol/l based on system computer insulin requirements.

Results. The comparison of glycemia in patients with diabetes mellitus (DM) between groups (SGC ($n=9$)/control ($n=13$)) reveals no differences during all period of TPN except the period between the 3rd and 5th hours after the start of TPN (glycemia was higher in SGC group). Total insulin dose in patients with DM was 110 (85–165) IU during TPN in SGC group and 45 (38–64) IU in control group ($p=0,001$). The comparison of glycemia in patients without DM between groups (SGC ($n=14$)/control ($n=51$)) reveals no differences during all period of TPN ($p>0,05$); total insulin dose was 63 (37–108) IU in SGC group and 20 (0–32) IU in control group ($p=0,008$). After the start of TPN in patients without DM we observed hyperglycemia in most cases with restoration of normoglycemia up to the 7th hour regardless of the method of insulin infusion. We cannot reach glycemic goal in most patients with DM in both groups; restoration of hyperglycemia was observed only after TPN cessation. Hypoglycemia less than 4,4 mmol/l was observed only in 2 measurements of 1309 (0,15%).

Conclusion. Automatic Space Glucose Control system during TPN leads to hyperinsulinemia and similar glycemic profile as compared to manual insulin infusion in abdominal surgical patients without DM and significant hyperinsulinemia and higher glycemia risk in patients with DM.

Key words: glucose control, total parenteral nutrition, insulin resistance, metabolism.

Citation: Annaly Khirurgii. 2015; 2: 31–40 (in Russian).

Введение

Одной из главных проблем метаболических расстройств при критических состояниях является инсулинорезистентность [1, 2], которая не только приводит к увеличению гликемии и нарушению обмена глюкозы, но и кардинальным образом меняет метаболизм жиров и белков, вызывает усиление катаболизма, снижение эффективности нутритивной поддержки, рост числа послеоперационных осложнений (в первую очередь, инфекционных) и ухудшение исходов болезни.

Известны последствия инсулинорезистентности и гипергликемии [2]: катаболизм белка, глюконеогенез, нарушение заживления ран и анастомозов, тромбоцитопения, гиперкоагуляция, оксидативный стресс, цитокиногенез, нарушение хемотаксиса нейтрофилов и фагоцитоза, увеличение риска инфекционных осложнений (повышение уровня гипергликемии в первый день после плановой операции более 12 ммоль/л приводит к трехкратному увеличению числа инфекционных осложнений) [3], снижение мышечной силы, в том числе силы диафрагмы, что обуславливает затруднения при отключении от ИВЛ и увеличение частоты респираторных осложнений, а также продолжительности лечения и риска неблагоприятного исхода.

Использование растворов глюкозы для парентерального питания даже при соблюдении темпов ее введения у больных с инсулинорезистентностью может сопровождаться гипергликемией, что требует параллельного введения глюкозы и инсулина. Ввиду отсутствия рекомендаций по способу введения инсулина (во флакон, систему «три в одном» или через отдельный шприцевой дозатор) и его до-

зам при проведении парентерального питания, дозировку инсулина обычно подбирают индивидуально, исходя из исходного уровня гликемии, степени инсулинорезистентности и скорости инфузии глюкозы.

Для предотвращения неблагоприятных эффектов гипергликемии следует поддерживать оптимальную концентрацию глюкозы в плазме крови и избегать резких изменений ее уровня (флюктуации).

К сожалению, до сих пор неизвестен оптимальный уровень глюкозы у больных в критических состояниях – в основном рекомендации указывают на необходимость поддержания гликемии на уровне менее 10 ммоль/л и недопущение гипогликемии [4–6]. Известно, однако, что не только абсолютное значение гликемии, но и флюктуации концентрации глюкозы в плазме крови оказывают влияние на прогноз – даже при невысоком среднем уровне гликемии флюктуации от среднего нормального значения более 0,8 ммоль/л/ч приводят к увеличению риска неблагоприятного исхода в 2 раза и более [7]. По-видимому, целевое значение гликемии может отличаться у разных категорий пациентов (плановая абдоминальная хирургия, плановая кардиохирургия, инсульт, пневмония, черепно-мозговая травма и т. д.), особенно при сочетании с сахарным диабетом.

В связи с известными отрицательными эффектами гипергликемии в мировой практике разработана концепция так называемого жесткого контроля гликемии (исследование Leuven) – поддержания нормогликемии (4,4–6,1 ммоль/л), которая показала улучшение выживаемости у больных

плановой (преимущественно кардио-) хирургии [8]. Крупные многоцентровые рандомизированные исследования не подтвердили данные исследования Leuven по положительному влиянию жесткого контроля гликемии на исходы у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком (VISEP) [9], а также в общей популяции пациентов ОПИТ (NICE-SUGAR, Glucontrol) [10, 11] при применении «ручного» интуитивного метода подбора доз инсулина. Более того, эти исследования продемонстрировали более высокую частоту гипогликемии и флюктуаций концентрации глюкозы, что приводило к увеличению риска неблагоприятного исхода. Однако метаанализ показал улучшение выживаемости при использовании жесткого контроля гликемии у больных хирургического профиля (то есть подтвердил данные исследования Leuven).

Необходимость поддержания строгого коридора нормогликемии, с одной стороны, и невозможность избежать эпизодов гипогликемии и флюктуации глюкозы при «ручном» методе подбора доз инсулинотерапии, с другой стороны, диктуют необходимость использования автоматических систем подбора доз инсулинотерапии при проведении парентерального, энтерального или комбинированного питания. В мультицентровом исследовании по сравнению компьютер-ориентированного протокола и «ручной» инсулинотерапии для поддержания нормогликемии в 52% случаев измерений достигался целевой уровень глюкозы при использовании автоматической системы по сравнению с 19% случаев при использовании «ручного» метода и протокола [12].

Особенно остро проблема гипергликемии стоит при необходимости парентерального введения глюкозы, в частности при проведении полного парентерального питания.

Отсутствие четких рекомендаций по оптимальному применению растворов для парентерального питания у пациентов в критических состояниях с точки зрения безопасного влияния на гликемический профиль послужили побудительной причиной для начала исследования и определили его цель и задачи.

Цель исследования – сравнительная оценка гликемического и инсулинового профилей при применении систем автоматизированного и «ручного» управления гликемией при проведении полного парентерального питания с помощью систем «три в одном» в абдоминальной хирургии в зависимости от наличия у пациентов сахарного диабета.

Материал и методы

Материалом для работы послужили результаты исследований, проведенных с мая 2013 г. по сентябрь 2014 г. на базе отделения хирургической ре-

нимации (ОАР № 4) Городской клинической больницы № 67 им. Л.А. Ворохобова Москвы. Под наблюдением находились 87 пациентов с абдоминальной хирургической патологией (из них мужчин – 51,7%) в возрасте 65 (50–75) лет*, которым вводили полное парентеральное питание длительностью не менее 16 ч. Пациенты были разделены на две группы: группу «ручного» управления гликемией (группа контроля) – для коррекции гипергликемии пациентам вводили инсулин через шприцевой дозатор, дозы инсулина подбирали на усмотрение врача, и группу автоматизированного управления гликемией – для коррекции гипергликемии использовали систему Space Glucose Control (B Braun, Германия) (группа SGC), дозы инсулина для коррекции рекомендованного производителем целевого коридора гликемии (4,4–8,3 ммоль/л) устанавливали на основе предложения компьютера в соответствии с темпом введения глюкозы и уровнем гликемии. Рандомизацию осуществляли методом конвертов.

Дизайн исследования: открытое, сравнительное, рандомизированное проспективное, в параллельных группах.

Критериями включения в исследование были:

- возраст более 18 лет;
- пациенты с абдоминальной хирургической патологией и нутритивной недостаточностью, которые не могут получать нутриенты через рот или энтерально;
- пациенты с нарушением функции желудочно-кишечного тракта (ишемия кишки, парез, гастростаз более 150 мл/6 ч, интраабдоминальная гипертония).

Критериями исключения были: возраст менее 18 лет, беременность, нестабильные показатели гемодинамики (систолическое артериальное давление менее 90 мм рт. ст., несмотря на коррекцию гиповолемии и инфузию катехоламинов), шок с гипоперфузией (лактат более 2,5 ммоль/л, сосудистое пятно более 2 с, мраморность конечностей), некорректируемая гипергликемия (выше 20 ммоль/л), кетоацидоз, острая почечная недостаточность, острая печеночная недостаточность.

Как видно из данных таблицы 1, большую часть больных, включенных в исследование, составляли пациенты с перфорацией полого органа и развитием перитонита (29,9%), деструктивным панкреатитом (20,7%), кишечной непроходимостью (10,3%), новообразованиями ободочной кишки без непроходимости и/или перфорации (9,2%), абсцессами брюшной полости (8%) и тромбозом брыжеечных артерий (8%).

Всем больным, соответствующим критериям включения и не попадающим под критерии исключения, проводили полное парентеральное питание при помощи систем «три в одном» (Нутрифлекс

* Здесь и далее указаны медианы и 25–75% процентиля в скобках.

Таблица 1

**Нозологическая структура больных,
включенных в исследование**

Диагноз	Число больных	
	<i>n</i>	%
Перфорация полого органа и перитонит	26	29,9
Деструктивный панкреатит	18	20,7
Кишечная непроходимость	9	10,3
Новообразование ободочной кишки	8	9,2
Тромбоз брыжеечных артерий	7	8,0
Абсцесс брюшной полости	7	8,0
Закрытая травма живота	4	4,6
Кишечный свищ	3	3,4
Грыжа брюшной стенки	2	2,4
Холангит	2	2,4
Химический ожог пищевода	1	1,1
Всего...	87	100

липид 70/180 (BBraun, Германия), СМОФКабивен, Кабивен (Fresenius Kabi, Германия) под контролем уровня глюкозы крови перед началом и каждый час в процессе проведения парентерального питания (16–24 ч). Измерение уровня гликемии осуществляли портативным глюкометром OneTouch (LifeScan, США) из капиллярной крови (глюкозооксидазный метод).

Каждый час фиксировали концентрацию глюкозы крови, дозу вводимого инсулина (МЕ/ч). По окончании периода отмечали суммарную дозу введенного инсулина, флюктуации концентрации глюкозы за период введения смеси для парентерального питания.

При обработке данных в каждой группе выделили подгруппы в зависимости от наличия сахарного диабета. Сравнительный анализ проводили среди больных двух категорий: с сахарным диабетом ($n=22$) и без диабета ($n=65$). Сравнивали уровень гликемии и дозу вводимого инсулина каждый час.

Группы были сопоставимыми по возрасту, полу, тяжести состояния по шкале APACHE II и индексу массы тела, но различались по наличию сахарного диабета и острого панкреатита (табл. 2), ввиду чего статистическую обработку проводили по подгруппам больных с сахарным диабетом и без сахарного диабета.

Статистическую обработку данных осуществляли при помощи программы SPSS 19 for Mac (IBM Company) на компьютере MacBook Pro (Apple Inc., 2013). Производили оценку описательных статистик (частоты, медианы, 95% доверительные интервалы, 25 и 75 процентиля), расчет частот и построение гистограмм распределений исследуемых величин, корреляционный анализ при помощи коэффициента корреляции Спирмена (ρ), для сравнения распределений измеряемых величин

Таблица 2

**Исходные группы пациентов:
группа автоматизированного управления гликемией
(SGC) и группа «ручного» управления**

Показатель	Группа SGC ($n=23$)	Группа «ручного» управления ($n=64$)	<i>p</i>
Муж., %	56,5	50	нд
Возраст, годы	64,5 (49,5–73,5)	67 (50–76)	нд
APACHE II, баллы	12	13	нд
Диабет, %	39,1	20,3	0,023
Панкреатит, %	30,4	17,5	0,034
Индекс массы тела, кг/м ²	28,3 (26,6–31,3)	26,6 (24,5–29)	нд

использовали критерии Краскела–Уоллиса (H), Манна–Уитни (U), нулевую гипотезу отклоняли при $p < 0,05$.

Результаты

При обработке результатов ввиду неоднородности стартовых групп мы выделили две группы пациентов: с диабетом ($n=22$) и без диабета ($n=65$).

Среди больных с наличием сахарного диабета 9 человек вошли в группу SGC, 13 – в группу «ручного» управления гликемией. Пациенты были сопоставимыми по полу, возрасту, индексу массы тела, шкале APACHE II; частота деструктивного панкреатита была выше в группе автоматизированного управления гликемией (табл. 3).

Сравнение уровня гликемии у пациентов с сахарным диабетом между группами (SGC/«ручное») показало отсутствие различий за весь период наблюдения, кроме периода между 3-м и 5-м часами (критерий Краскела–Уоллиса) – в группе SGS гликемия была выше, несмотря на то что скорость введения инсулина в этой группе была значительно выше, чем в группе «ручного» контроля (табл. 4).

В то же время система автоматического контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом

Таблица 3

**Пациенты с сахарным диабетом:
группа автоматизированного управления
гликемией (SGC) и группа «ручного» управления**

Показатель	Группа SGC/диабет ($n=9$)	Группа «ручного» управления/ диабет ($n=13$)	<i>p</i>
Муж., %	55,6	53,8	нд
Возраст, годы	64 (49–70,5)	62 (56,5–74,5)	нд
APACHE II, баллы	12	13	нд
Диабет, %	100	100	нд
Панкреатит, %	44,4	23,1	0,008
Индекс массы тела, кг/м ²	27,2	27,7	нд

Таблица 4

**Концентрация глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом
в группе автоматизированного управления гликемией (SGC) и в группе «ручного» управления, ммоль/л**

Период	Группа SGC/диабет (n=9)	Группа «ручного» управления/ диабет (n=13)	p
До начала парентерального питания	8,4 (5,9–10,4)	8,1 (6–11,1)	нд
Через 1 ч	11,1 (7,5–15,3)	10,1 (8,1–13)	нд
Через 3 ч	13,1 (8–16,4)	9,2 (7–11,2)	0,032
Через 5 ч	12,6 (9,3–14,4)	9,1 (7,5–10,7)	0,032
Через 7 ч	10,3 (8,8–13,0)	8,5 (7,3–9,6)	нд
Через 9 ч	10 (8,2–12,5)	8,8 (5,7–9,6)	нд
Через 11 ч	8,4 (7,1–11)	8,1 (6,4–10,1)	нд
Через 13 ч	8,7 (6,8–9,8)	9,8 (7–12,2)	нд
Через 15 ч	7,8 (6,8–8,3)	8,6 (7,3–11,1)	нд
Через 17 ч	6,5 (5,5–7,5)	8,1 (6,5–10,6)	нд
Флюктуации глюкозы	8,0 (5,6–11,2)	6,8 (5,0–9,2)	нд

часто требовала введения более высоких доз инсулина, которые были выше в течение всего периода наблюдения, но, по-видимому, ввиду малой выборки статистически значимо отличались среди групп в промежутке времени между 3-м и 5-м и 9-м и 11-м часами инфузии раствора для парентерального питания типа «три в одном» (см. таблицу 5).

Максимальные дозировки инсулина, рекомендованные системой Space Glucose Control для пациентов с сахарным диабетом, приведены в таблице 6.

Дозировка инсулина, рекомендованная системой автоматического контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом, достигала 50 МЕ/ч в период с 3-го по 7-й час инфузии парентерального питания, превосходя «ручные» дозы иногда в 10 и более раз и не влияя значимо на концентрацию глюкозы в крови,

что, вероятно, свидетельствует о высокой степени инсулинорезистентности у этих пациентов.

Суммарное количество инсулина у пациентов с сахарным диабетом составило 110 (85–165) МЕ за период введения парентерального питания у пациентов в группе автоматического управления и 45 (38–64) МЕ у пациентов в группе «ручного» управления гликемией ($p=0,001$).

Пациенты в группе без сахарного диабета ($n=65$) были распределены неравномерно: в группу SGC вошли 14 человек, в группу «ручного» управления гликемией – 51 человек. Пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, шкале APACHE II, частоте панкреатита. Индекс массы тела был выше в группе автоматизированного управления гликемией (табл. 7).

Сравнение уровня гликемии у пациентов без сахарного диабета между группами (SGC/«ручное»)

Таблица 5

**Дозы инсулина у пациентов с сахарным диабетом в группе автоматизированного
управления гликемией (SGC) и в группе «ручного» управления, МЕ/ч**

Период	Группа SGC/диабет (n=9)	Группа «ручного» управления/ диабет (n=13)	p, критерий Краскела–Уоллиса
До начала парентерального питания	2 (0–3,5)	0 (0–2,5)	нд
Через 1 ч	5 (1,5–10)	3 (2–4)	нд
Через 3 ч	8 (3,5–18,5)	2 (0–3,5)	0,008
Через 5 ч	7 (3,5–16)	2 (0–3,5)	0,002
Через 7 ч	6 (1–10,5)	2 (0–4)	нд
Через 9 ч	6 (3–11,5)	2 (0–4)	0,16
Через 11 ч	8 (2,5–13)	2 (0–4,5)	0,034
Через 13 ч	5 (2–13)	3 (0–4,5)	нд
Через 15 ч	6,5 (3–8)	3 (0–4,5)	нд
Через 17 ч	7,5 (3–10,5)	3 (0–4,5)	нд

Таблица 6

Максимальные дозы инсулина у пациентов с сахарным диабетом в группе SGC

Показатель	Исходно	1 ч	3 ч	5 ч	7 ч	9 ч	11 ч	13 ч	15 ч	17 ч
Максимальная доза инсулина в группе SGC/диабет, МЕ/ч	6	15	50	50	50	30	15	20	34	12

Пациенты без сахарного диабета: группа автоматизированного управления гликемией (SGC) и группа «ручного» управления

Показатель	Группа SGC/без диабета (n = 14)	Группа «ручного» управления/ без диабета (n = 51)	p
Муж., %	57,1	49,0	нд
Возраст, годы	65 (48–75)	69,5 (48,3–81)	нд
APACHE II, баллы	12	13	нд
Диабет, %	0	0	нд
Панкреатит, %	21,4	16,0	нд
Индекс массы тела, кг/м ²	29,1 (27,5–35)	26,3 (24,8–28,7)	0,036

Концентрация глюкозы в крови у пациентов без сахарного диабета в группе автоматизированного управления гликемией (SGC) и в группе «ручного» управления, ммоль/л

Период	Группа SGC/без диабета (n = 14)	Группа «ручного» управления/ без диабета (n = 51)	p
До начала парентерального питания	6,1 (5,3–7,8)	6,3 (5,4–8)	нд
Через 1 ч	6,8 (5,8–9,3)	7,3 (5,7–8,4)	нд
Через 3 ч	8,1 (6,2–10,4)	7,7 (6,3–9,3)	нд
Через 5 ч	8,2 (5,5–9,3)	7,9 (6,7–9)	нд
Через 7 ч	7,4 (6,6–8,3)	7,3 (6,5–8,6)	нд
Через 9 ч	7,6 (6,7–8,7)	7,5 (6,3–8,6)	нд
Через 11 ч	6,4 (5,6–8,9)	6,8 (5,8–8,1)	нд
Через 13 ч	6,2 (5,0–7,0)	7 (6–8,3)	нд
Через 15 ч	6,2 (5,4–7,8)	6,7 (5,8–8,6)	нд
Через 17 ч	6,9 (6–7,9)	7 (5,7–8,1)	нд
Флюктуации глюкозы	5,0 (2,9–8,3)	4,2 (3,0–6,0)	нд

Дозы инсулина у пациентов без сахарного диабета в группе автоматизированного управления гликемией (SGC) и в группе «ручного» управления, МЕ/ч

Период	Группа SGC/без диабета (n = 14)	Группа «ручного» управления/ без диабета (n = 51)	p, критерий Краскела–Уоллиса
До начала парентерального питания	2 (0,75–2,5)	0 (0–0)	0,001
Через 1 ч	2,5 (1,4–8,8)	1 (0–2)	0,003
Через 3 ч	2,8 (2–7,3)	1 (0–2)	0,001
Через 5 ч	4 (1,8–9)	1 (0–2)	0,001
Через 7 ч	5 (1,8–8,4)	1 (0–2)	0,001
Через 9 ч	5 (1,8–8,4)	1 (0–2)	0,001
Через 11 ч	3 (2–5,5)	1 (0–2)	0,001
Через 13 ч	2,5 (0,8–5,5)	1 (0–2)	0,02
Через 15 ч	2 (1–3)	1 (0–2)	0,03
Через 17 ч	1,5 (1–4)	1 (0–2)	0,03

показало отсутствие различий за весь период наблюдения ($p > 0,05$, U-критерий, критерий Краскела–Уоллиса) (табл. 8).

В то же время система автоматического контроля гликемии у пациентов без сахарного диабета часто требовала введения более высоких доз инсулина, которые значимо отличались у пациентов двух групп практически в течение всего периода введения парентерального питания типа «три в одном» (см. табл. 9).

Максимальные дозировки инсулина, рекомендованные системой Spase Glucose Control для паци-

ентов без сахарного диабета, также были выше установленных врачом в «ручном» режиме (табл. 10).

Дозировка инсулина, рекомендованная системой автоматического контроля гликемии, у пациентов без сахарного диабета при введении парентерального питания достигала 23 МЕ/ч в период с 1-го по 5-й час инфузии парентерального питания, превосходя «ручные» дозы до 10 раз и сохраняя нормогликемию, что приводит к так называемой гиперинсулинемической эугликемии.

Суммарное количество инсулина у пациентов без сахарного диабета составило 63 (37–108) МЕ

Максимальные дозы инсулина у пациентов без сахарного диабета в группе SGC

Показатель	Исходно	1 ч	3 ч	5 ч	7 ч	9 ч	11 ч	13 ч	15 ч	17 ч
Максимальная доза инсулина в группе SGC/без диабета, МЕ/ч	4	23	16	13	10	12	11	10	10	10

за период введения парентерального питания у пациентов в группе автоматического управления и 20 (0–32) МЕ у пациентов в группе «ручного» управления гликемией ($p=0,008$).

В первые часы парентерального питания у пациентов без сахарного диабета отмечено развитие реактивной гипергликемии (аналог постпрандиальной гипергликемии) вне зависимости от введения инсулина в любом режиме («ручном» или автоматизированном), которая проходит в большинстве случаев к 7-му часу от начала проведения парентерального питания (рис. 1).

Частота нахождения в целевом коридоре гликемии у пациентов без сахарного диабета не отличалась между группами – целевой уровень гликемии до начала парентерального питания отмечен у 92% пациентов в группе SGC и у 84,3% в группе «ручного» управления гликемией. После начала парентерального питания у значительной части пациентов содержание глюкозы в крови выходит из коридора целевых значений гликемии: к 1-му часу – у 69,2 и 80,4%, к 3-му – у 64,3 и 66,7%, а к 5-му часу от начала парентерального питания зафиксирован максимум – только у 57,1% пациентов концентрации глюкозы остаются в коридоре гликемии в группе SGC и у 62% – в группе «ручного» контроля (различия между группами не достоверны). Восстановление целевых значений гликемии у большинства пациентов происходит к 7-му часу от начала парентерального питания



Рис. 1. Типичная гликемическая кривая при введении полного парентерального питания пациенту без сахарного диабета

(85,7 и 72,5%, $p>0,05$) и сохраняется в течение всего периода инфузии смеси для парентерального питания, при этом больше пациентов имели показатели глюкозы в целевом коридоре гликемии в группе SGC (различия статистически недостоверны) (рис. 2).

В отличие от пациентов без сахарного диабета при введении парентерального питания пациентам с сахарным диабетом через час от начала парентерального питания целевой уровень гликемии отмечен у подавляющего меньшинства пациентов

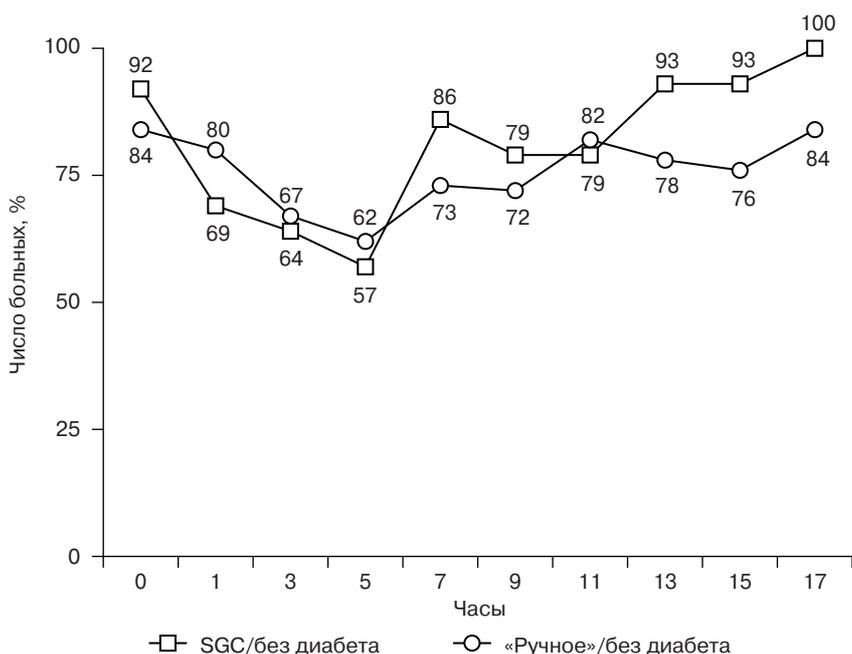


Рис. 2. Частота нахождения показателей глюкозы в коридоре гликемии (4,4–8,3 ммоль/л) при введении полного парентерального питания пациентам без сахарного диабета

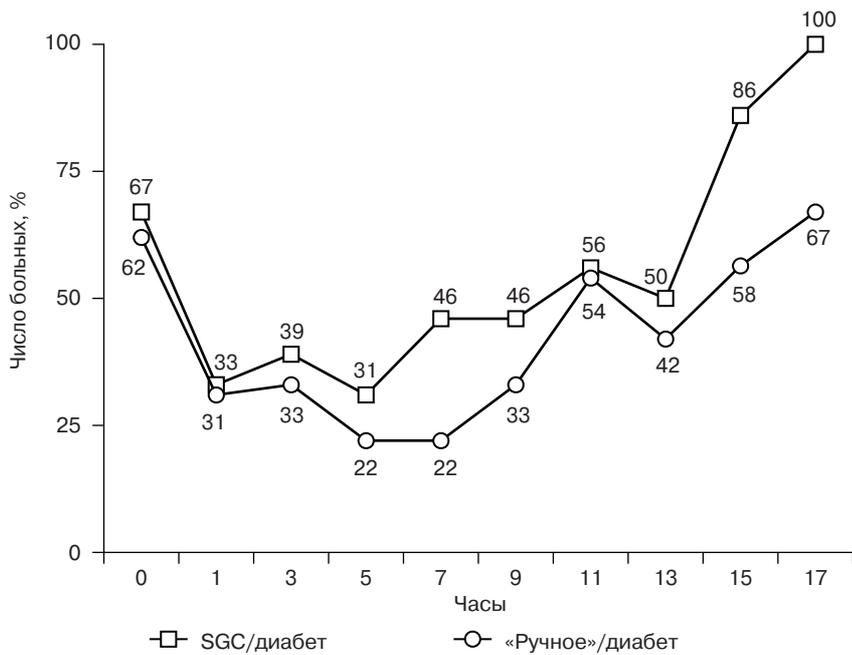


Рис. 3. Частота нахождения показателей глюкозы в коридоре гликемии (4,4–8,3 ммоль/л) при введении полного парентерального питания пациентам с сахарным диабетом

(33,3% в группе SGC и 30,8% в группе «ручного» управления, различия недостоверны). У большинства пациентов с сахарным диабетом не удается достичь целевого коридора гликемии (не более 20–30% в первые часы инфузии парентерального питания), возврат к исходным значениям гликемии происходит только после прекращения инфузии парентерального питания (рис. 3). Интересен тот факт, что доля пациентов, показатели которых достигли целевого коридора гликемии, была меньше в группе автоматизированного контроля гликемии, несмотря на запредельно высокие дозы вводимого инсулина (до 50 МЕ/ч).

Мы не обнаружили статистически значимых различий по диапазону флюктуации концентрации глюкозы в плазме крови у пациентов с диабетом и без диабета при разных способах введения инсулина (автоматический или «ручной») (см. таблицы 4 и 8).

Следует отметить безопасность вводимых доз инсулина как при автоматизированном, так и при «ручном» способе управления гликемией – мы не зарегистрировали ни одного случая гипогликемии тяжелой степени (глюкоза в крови менее 2 ммоль/л). Снижение концентрации глюкозы в крови ниже нижней границы коридора (4,4 ммоль/л) отмечено лишь в двух измерениях из 1309 (0,15%).

После обработки данных мы оценили *post hoc* взаимосвязь метаболизма белка, уровня гликемии и степени гиперинсулинемии на основе сравнения концентрации С-реактивного белка в плазме крови и потерь мочевины в суточной моче у некоторых пациентов всех 4 подгрупп, у которых считали потерю азота мочевины суточной мочи (SGC/без диабета, «ручное» управление/без диабета, SGC/диабет, «ручное» управление/диабет). Нару-

шения клубочковой фильтрации, оцененные по концентрации креатинина в плазме крови, значимо не отличались между группами SGC и «ручного» управления гликемией у пациентов как с диабетом, так и без этого заболевания ($p > 0,05$).

У пациентов *без диабета* в группе автоматизированного контроля гликемии уровень С-реактивного белка был значимо выше в конце инфузии парентерального питания ($n = 13$) по сравнению с «ручным» управлением ($n = 46$): 193 (178–264) и 136 (100–235), $p = 0,018$, Н-критерий. У пациентов без диабета в группе SGC ($n = 5$) отмечены более высокие потери азота мочевины суточной мочи и белка по сравнению с группой «ручного» управления гликемией ($n = 8$): 658 (440–716) ммоль/сут и 385 (215–479) ммоль/сут, $p = 0,04$, Н-критерий; 162 (117–174) г белка/сут и 105 (70–125) г белка/сут, $p = 0,04$, Н-критерий.

У пациентов *с диабетом* в группе автоматизированного контроля гликемии уровень С-реактивного белка был выше в конце инфузии парентерального питания ($n = 9$) по сравнению с группой с «ручным» управлением ($n = 12$): 275 (124–378) и 100 (86–120), $p = 0,016$, Н-критерий. Суточные потери азота мочевины и белка у пациентов с диабетом между группами SGC ($n = 9$) и «ручного» управления ($n = 12$) были недостоверными: 362 (274–413) ммоль/сут и 294 (150–441) ммоль/сут, $p = 0,8$, Н-критерий; 100 (80–111) г белка/сут и 86 (57–116) г белка/сут, $p = 0,9$, Н-критерий.

Обсуждение

Одним из значимых результатов нашего исследования следует считать безопасность инфузии инсу-

лина с точки зрения риска развития гипогликемии как в «ручном», так и в автоматическом режимах.

По результатам нашего исследования применение автоматизированного контроля гликемии у пациентов без сахарного диабета значимо не уменьшает степень реактивной гипергликемии, но при этом приводит к развитию гиперинсулинемии на фоне нормогликемии через 7 ч после начала полного парентерального питания — так называемой эугликемической гиперинсулинемии. В экспериментальных и клинических исследованиях продемонстрирован положительный эффект от эугликемической гиперинсулинемии — подавление глюконеогенеза, активация цикла Кребса, увеличение синтеза глутамината, усиление транспорта аминокислот в клетку (особенно в мышцах и печени), уменьшение катаболизма и увеличение синтеза белка [13–17]. Мы не получили данных об уменьшении катаболизма белка при гиперинсулинемии по данным *post hoc* анализа, что, вероятно, можно объяснить неоднородностью сравниваемых групп по степени системного воспаления и активации гормонов стресса, малой выборкой, а также коротким периодом наблюдения.

Одним из неожиданных эффектов применения автоматизированного управления гликемией при введении парентерального питания у пациентов с сахарным диабетом стало усиление степени гипергликемии, несмотря на предельно высокие дозы вводимого инсулина. Этот эффект, вероятно, можно объяснить усилением инсулинорезистентности при высоком уровне инсулинемии вследствие действия механизма «обратной связи» [18–21]. По-видимому, применение автоматизированного управления гликемией у пациентов с сахарным диабетом требует разработки и внедрения иного алгоритма расчета доз инсулина, чем тот, который заложен в систему Space Glucose Control.

Исследование взаимосвязи метаболизма белка и контроля уровня гликемии требует дальнейшего изучения.

Авторы понимают, что исследование имеет целый ряд ограничений: отсутствие объективной оценки инсулинорезистентности у каждого пациента и в группах, а также объективной оценки системного воспаления (цитокиногенез, гормоны стресса), преобладание пациентов с деструктивным панкреатитом в группе автоматизированного контроля гликемии (по-видимому, с более высокой степенью инсулинорезистентности), измерение глюкозы портативным глюкометром в капиллярной крови, ограничение периода наблюдения за пациентами 24 часами.

Вероятно, непрерывная инфузия смеси для парентерального питания «три в одном» в течение нескольких суток может уменьшить «пики» гипергликемии, характерные для первых часов инфузии парентерального питания.

Заключение

Автоматизированная система управления гликемией Space Glucose Control по сравнению с «ручным» управлением инфузией инсулина при проведении парентерального питания у пациентов после абдоминальной хирургии без сахарного диабета приводит к развитию гиперинсулинемии при сходном гликемическом профиле (эугликемической гиперинсулинемии через 7 ч после начала парентерального питания), а у пациентов с сахарным диабетом — к выраженной гиперинсулинемии, отсутствию преимуществ перед «ручным» управлением введением инсулина и риску увеличения степени гипергликемии. Автоматизированная система управления гликемией Space Glucose Control потенциально может нанести вред пациентам с сахарным диабетом и инсулинорезистентностью. Как автоматизированное, так и «ручное» управление инфузией инсулина при введении полного парентерального питания безопасно с точки зрения развития гипогликемии. Для разрешения возникших вопросов требуются дальнейшие исследования.

Литература/References

1. Chambrier C., Laville M., Rhzioual Berrada K., Odeon M., Bouletreau P., Beylot M. Insulin sensitivity of glucose and fat metabolism in severe sepsis. *Clin. Sci (Lond)*. 2000; 99 (4): 321–8.
2. Schrezenmeir J. Rationale for specialized nutrition support for hyperglycemic patients. *Clin. Nutr.* 1998; 17 (Suppl. 2): 26–34.
3. Baxter J.K., Babineau T.J., Apovian C.M. et al. Perioperative glucose control predicts increased nosocomial infections in diabetes. *Crit. Care Med.* 1990; 18 (4): S207.
4. Singer P., Berger M.M., Van den Berghe G. et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: intensive care. *Clin. Nutr.* 2009; 28: 387–400.
5. Conolly E.S., Alejandro A.R., Carhuapoma J.R. et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from AHA/ASA. *Stroke*. 2012; 43: 1711–37.
6. Jauch E.C., Saver J.L., Adams Jr.H.R. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from AHA/ASA. *Stroke online*. January 31; 2013.
7. Hermanides J., Vriesendorp T.M., Bosman R.J. et al. Glucose variability is associated with ICU mortality. *Crit. Care Med.* 2010; 38 (3): 838–42.
8. Van den Berghe G., Wouters P., Weekers F. et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1359–67.
9. Brunkhorst F.M., Engel C., Bloos F. et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 125–39.
10. Preiser J.C., Devos Ph., Ruiz-Santana S. et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult ICUs: the Glucontrol study. *Intensive Care Med.* 2009; 35 (10): 1738–48.
11. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive vs conventional glucose control in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 1283–97.
12. Plank J., Blaha J., Cordingley J. et al. Multicentric RCT to evaluate blood glucose control by the model predictive control algorithm vs routine glucose management protocols in ICU patients. *Diabetes Care*. 2006; 29 (2): 271–6.
13. Gore D.C., Chinkes D.L., Hart D.W. et al. Hyperglycemia exacerbates muscle protein catabolism in burn-injured patients. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (11): 2438–42.
14. Biolo G., De Chicco M., Lorenzon S. et al. Treating hyperglycemia improves skeletal muscle protein metabolism in cancer patients after major surgery. *Crit. Care Med.* 2008; 36 (6): 1768–75.
15. Biolo G., Fleming P.Y.D., Maggi S.P. et al. Inhibition of muscle glutamine formation in hypercatabolic patients. *Clin. Sci.* 2000; 99: 189–94.
16. Curi R., Newsholme Ph., Procopio J. et al. Glutamine, cell expression and cell function. *Frontiers Biosc.* 2007; 12: 344–57.

17. Chien-Wei H., Shu-Fen S., Shoa-Lin L. et al. Moderate glucose control results in less negative nitrogen balances in medical ICU patients: a randomized, controlled study. *Crit. Care.* 2012; 16: R56.
18. Somogyi M., Kirstein M. Insulin as a cause of extreme hyperglycemia and instability. *Week Bull St. Louis M. Soc.* 1938; 32: 498.
19. Rizza R.A., Mandarino L.J., Genest J. et al. Production of insulin resistance by hyperinsulinemia in man. *Diabetologia.* 1985; 28 (2): 70–5.
20. Shanik M.H., Xu Ju., Škrha J. et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia. Is hyperinsulinemia the cart or the horse? *Diabetes Care.* 2008; 31 (Suppl 2): S262–8.
21. Kim S.H., Reaven G.M. Insulin resistance and hyperinsulinemia. You can't have one without the other. *Diabetes Care.* 2008; 31: 1433–8.

Поступила 20.04.2015

© ПОЛЕНОК П.В., КОСТЫРНОЙ А.В., 2015

УДК 616.38-089

ЭТАПНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ УРГЕНТНОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

*П.В. Поленок**, *А.В. Костырной*

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», 295087, Симферополь, Российская Федерация

Цель работы. Обоснование этапного хирургического лечения больных с ургентной абдоминальной патологией на основании выработки показаний, способов реализации и критериев завершения данной методики применительно к реалиям современной хирургии.

Материал и методы. Всем пациентам при поступлении выполняли общий анализ крови и мочи, биохимические анализы крови, УЗИ и обзорную рентгенографию брюшной полости, ЭКГ. Интраоперационно хирург, применяя разработанную в клинике шкалу, принимал решение о применении у больного стратегии одномоментного хирургического лечения или этапного хирургического лечения. Этапная хирургическая коррекция включает в себе выполнение операций сокращенного объема с последующим переводом пациента в отделение реанимации для восстановления функции жизненно важных органов. Спустя определенное время (от нескольких часов до двух суток) после коррекции грубых физиологических расстройств пациента повторно оперировали с целью возможно полного устранения имеющихся анатомических нарушений.

Результаты. Внедрен в практику современный метод – тактика этапного хирургического лечения заболеваний органов брюшной полости, требующих неотложного вмешательства. Разработан способ оценки тяжести состояния пациента и прогнозирования оперативного риска на основе физиологических показателей, а также шкала обоснованности ведения конкретного пациента в режиме этапной хирургической помощи. Приведен собственный оригинальный способ закрытия лапаротомной раны.

Выводы. Тактика этапного лечения позволяет достоверно снизить послеоперационную летальность и является альтернативой стандартным тактико-техническим приемам, применяемым в критических ситуациях абдоминальной хирургии.

* Поленок Петр Васильевич, аспирант. E-mail: petrpolenok@gmail.com
295087, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7.