

В.А.Руднов

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И ВОЗМОЖНЫЕ СПОСОБЫ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

*Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург, Российская Федерация*

В обзоре представлены критерии, механизмы развития, патофизиологические последствия стрессорной гипергликемии — одного из проявлений метаболической дисфункции, осложняющей 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” появился в клинической практике в конце XIX в., 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 [55].

Установленную взаимосвязь между тяжестью состояния и повышением содержания глюкозы в крови длительное время рассматривали в качестве адаптивной реакции на повреждение, не требующей неотложной коррекции [1]. Потенциально позитивными эффектами гипергликемии считали повышенное энергетическое обеспечение клеток, участвующих в воспалительной реакции, и плазмоекспандерное действие, обусловленное гиперосмолярностью при наличии гиповолемии [3]. Однако в последнее время появляется все больше сообщений, обосновывающих необходимость пересмотра представлений о гипергликемии [18-22, 31, 32].

**Цель публикации** – проанализировать современное состояние проблемы, целесообразность применения и способы

устранения стрессорной гипергликемии (СГ) у пациентов ОРИТ.

### КРИТЕРИИ СГ

Диагностические критерии СГ варьируют в достаточно широких пределах. По мнению большинства специалистов, под стрессиндуцированной гипергликемией понимают увеличение содержания глюкозы в крови больных или пострадавших (без указания 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 знаний о сути нарушений метаболизма при критических состояниях дало основание считать гипергликемию одним из проявлений синдрома гиперметаболизма, характерного для критических состояний разной природы и обусловленного повышением уровня контринсулярных гормонов, активацией липолиза, протеолиза и цикла Кори. Причиной изменения пострецепторного сигнала в клетках скелетной мускулатуры служит ингибирование пируватдегидрогеназы – ключевого фермента, являющегося посредником между путем гликолиза Эмдена–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, обусловленной ограниченной компенсаторной способностью  $\beta$ -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 таблице.

Критические состояния отличаются по доминирующему механизму реализации СГ. Так, при механической травме главной причиной СГ является повышение продукции глюкозы в печени, а не повреждение ее утилизации тканями [2, 3, 5].

При тяжелых ожогах на начальных этапах глюкагон – это 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 у пациентов после травматичных оперативных вмешательств главную роль в запуске СГ играют 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/норэпинефрину и другим симпатомиметикам через стимуляцию  $\alpha$ -адренорецепторов, глюкокортикостероидам (ГК), некоторым цитостатикам (циклоспорин,

#### **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
Глюкагон	Прямое подавление секреции инсулина
	Повышение глюконеогенеза
	Усиление гликогенолиза в печени
Глюкокортикоиды	Повышение устойчивости к действию инсулина в скелетных мышцах
	Усиление липолиза
Гормон роста	Стимуляция глюконеогенеза
	Повышение устойчивости к действию инсулина в скелетных мышцах
	Усиление липолиза
Норэпинефрин	Стимуляция глюконеогенеза
	Усиление липолиза
Фактор некроза опухоли, ИЛ-1, ИЛ-6	Повышение устойчивости к действию инсулина в скелетных мышцах

такролимус) [9-11]. Одновременное введение катехоламинов и ГК в 3 раза чаще сопровождается развитием гипергликемии [7].

Гипергликемия может быть также результатом некорректно проводимого парентерального или энтерального питания. Она развивалась у половины пациентов, получавших при полном парентеральном питании (ПП) декстрозу, вводимую со скоростью более 4 мг/кг массы тела в 1 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 анестезия, предотвращает риск развития СГ в послеоперационный период [13]. Анестезия изофлюраном повреждает усвоение глюкозы и повышает ее продукцию. Внутривенная анестезия с высокими дозами опиоидов в значительной мере ослабляет гипергликемический ответ на операционную травму [14, 16]. Действие операционного стресса может пролонгироваться при отсутствии адекватной анальгезии и нейровегетативной стабилизации на этапе ОРИТ.

Из экспериментальных исследований известно, что освобождению глюкозы в системную циркуляцию способствует интенсивное волевое 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 трех механизмов:

1. Снижение кислородного транспорта и нарушение водно-электролитного гомеостаза

из-за стимуляции диуреза и дополнительных потерь жидкости.

2. Стимуляции катаболизма структурных белков из-за недостатка поступления глюкозы в клетку.
3. Гликозилирование белковых молекул и снижение их функциональной активности.

## ВЛИЯНИЕ ГИПЕРГЛИКЕМИИ НА ИСХОД КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

К настоящему времени накоплено большое количество доказательств 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 уровня глюкозы, фотореакцией зрачков и величиной внутричерепного давления (ВЧД) в первые 24 ч после черепно-мозговой травмы (ЧМТ) [21]. 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 (ГЭБ), 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 СГ на функциональный исход у выживших больных, увеличение периода госпитализации и материальных затрат [10, 13].

### Инфаркт миокарда

Метаанализ, включавший более 6 тыс. пациентов с СГ на фоне инфаркта миокарда (ИМ),

развившейся у 71% лиц без СД, продемонстрировал ее негативное воздействие при ИМ [20]. У больных с уровнем глюкозы более 110 мг/дл риск смерти в 3,9 раза превышал таковой у пациентов с более низкими значениями содержания глюкозы. Причем, если содержание глюкозы в крови находилось в диапазоне 146–181 мг/дл, то существенно возрастал риск развития тяжелой сердечной недостаточности или кардиогенного шока.

В качестве объяснения установленного неблагоприятного влияния СГ на течение ИМ рассматривают усиление оксидативного стресса, повышение продукции супероксидного аниона в митохондриях, в результате чего повышается электрическая нестабильность миокарда, и нарушение регуляции периферического сосудистого тонуса. 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

Относительно недавно получены доказательства более высокой частоты инфекционных осложнений в послеоперационный период при возникновении СГ [23, 24]. Большую склонность к возникновению инфекционных осложнений связывают с компрометацией механизмов антимикробной защиты в условиях СГ: установлено 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 имеет гликизирование белков –

иммуноглобулинов, альбумина, тканевых протеинов.

### Внебольничная пневмония

В проспективном когортном исследовании, проведенном в 6 госпиталях Канады, изучено влияние гипергликемии на исход у 2471 пациента с внебольничной пневмонией (ВП), поступившего в стационар, но требующего госпитализации в ОРИТ [31]. Согласно плану анализа все больные по уровню глюкозы в крови при поступлении были распределены на три группы:  $\leq 11$  ммоль/л;  $> 11$  ммоль/л;  $\leq 6,1$  ммоль/л.

При сравнении двух первых групп 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 осложнений – на 52%. Корректировка групп пациентов по тяжести с помощью расчета Pneumonia Severity Index (PSI) не повлияла на заключение. 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  $(0,30 \pm 0,03)$  числа позитивных культур/катетер-дней;  $p=0,05$ ) и летального исхода (27 и 4%;  $p=0,05$ ) [15].

## ОБЩАЯ ПОПУЛЯЦИЯ ПАЦИЕНТОВ В ОРИТ

Широкий диапазон повреждающих эффектов СГ и доказательства ухудшения клинического исхода в отдельных группах больных побудили провести оценку влияния СГ на пациентов, госпитализируемых в ОРИТ, для которых характерен высокий риск летального исхода.

Ретроспективное исследование, проведенное в Stamford Hospital (США), длительность которого превышала 2 года, включало 1826 последовательно госпитализированных в ОРИТ соматических и хирургических пациентов [28]. 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 300 мг/дл. Стратификация сравниваемых групп по индексу тяжести АРАСНЕ-II не изменила сделанного заключения. Установленная закономерность проявлялась во всех трех группах: 0-14; 15-24 и  $\geq 25$  баллов по шкале АРАСНЕ-II. Авторы сделали вывод о том, что даже умеренная гипергликемия, регистрируемая после госпитализации в ОРИТ, ассоциирует со значимым повышением неблагоприятного исхода не зависимо от профиля больных.

Однако в проспективном обсервационном исследовании, включавшем исключительно соматических больных, выводы, сделанные в предыдущей работе, не получили подтверждения. Регрессионный анализ не идентифицировал уровень глюкозы в первые 24 ч пребывания в ОРИТ как значимый фактор риска смерти. Таковыми служили оценка по АРАСНЕ-II и LOD, необходимость в проведении 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 (OR) равен 1,12 (95% доверительный интервал (ДИ) – 1,06–1,19) [37].

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Накопление доказательств неблагоприятного влияния СГ на течение ряда заболеваний, послеоперационного и посттравматического периода, наряду с экспериментальными доказательствами возможности внесения 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 госпитализации в ОРИТ пациентов рандомизировали на две группы в зависимости от назначенной терапии (стандартной и интенсивной инсулинотерапии (ИИТ)). В группе обычной инсулинотерапии внутривенное введение инсулина начинали при уровне глюкозы выше 215 мг/дл, который держали в “коридоре” 180–200 мг/дл (10,0–11,1 ммоль/л). В группе ИИТ введение инсулина начинали при уровне глюкозы, превышающем 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:

50 ЕД 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 которого определялся исходным уровнем гликемии:

- 6,1–12,2 ммоль/л – 2 ЕД/ч;
- >12,2 ммоль/л – 4 ЕД/ч.

Дальнейшую коррекцию дозирования осуществляли в зависимости от результатов динамической оценки содержания глюкозы: если оно превышало 7,9 ммоль/л, то скорость введения

увеличивали на 1–2 ЕД/ч; а если оставалось в диапазоне 6,7–7,8 ммоль/л, то скорость повышали на 0,5–1,0 ЕД/ч, при значениях 6,1–6,6 ммоль/л, то на 0,1–0,5 ЕД/ч до достижения значений 4,4–6,1 ммоль/л. В случае выхода на заданный уровень глюкозы после установления стартовой скорости введения инсулина содержание глюкозы сохранялось. При снижении уровня глюкозы до 3,3–4,4 ммоль/л дозирование инсулина снижали до 0,5 ЕД/ч и останавливали 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. Снижение общей послеоперационной летальности составило 4,4% по сравнению с 8,0% ( $p=0,04$ ), а у больных с длительностью пребывания 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 было также снижение затрат на интенсивную терапию, связанное с меньшей потребностью в проведении методов внепочечного очищения крови (гемодиализ), переливании эритроцитарной массы, назначении антибиотиков и возможностью более раннего прекращения ИВЛ.

В последующем исследовательская группа, возглавляемая G. Van den Berghe, применила

данную стратегию у пациентов в соматическом ОРИТ [33]. Однако результаты оказались заметно скромнее – повышения выживаемости удалось достичь только у пациентов с длительным пребыванием в ОРИТ (более 3 сут).

В целом проведенный метаанализ результатов исследований 38 публикаций позволил сделать следующее заключение: контроль уровня гликемии с помощью внутривенной инфузии инсулина позволяет снизить риск смерти на 15% в общей популяции госпитализированных пациентов ( $RR=0,85$ ; 95% ДИ – 0,75–0,97), у хирургических больных в большей степени ( $RR=0,58$ ; 95% ДИ – 0,22–0,62) [39].

Важно подчеркнуть, что в исследованиях, в которых использовали тактику поддержания нормальных значений уровня глюкозы (4,4–6,1 ммоль/л), она имела преимущества перед тактикой сохранения умеренной гликемии ( $RR=0,71$ ; 95% ДИ – 0,54–0,93).

Для больных с ИМ обнаружена устойчивая тенденция к снижению летальности ( $RR=0,89$ ; 95% ДИ – 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, ее частота в среднем была в 3 раза выше, чем в контроле ( $RR=3,4$ ; 95% ДИ – 1,9–6,3). Развитие гипогликемии, как правило, не сопровождалось какими-либо тяжелыми клиническими проявлениями и последствиями. Однако ее частота была различной – от 3 до 10%, что побуждало некоторых авторов отказываться от ИИТ.

Таким образом, на основании приведенных данных можно утверждать, что СГ – это не просто критерий тяжести состояния, но и фактор, непосредственно влияющий на течение патологического процесса. Следует признать целесообразной необходимость строгого контроля

уровня глюкозы в крови и поддержание нормогликемии.

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Установленные обнадеживающие 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 эффектом 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 [53]. В значительной мере они были сняты после проведения корректного экспериментального исследования, доказавшего приоритетность поддержания нормогликемии в предупреждении развития или прогрессирования эндотелиальной, печеночной, почечной дисфункции и снижении летальности [54]. Инсулин оказывал независимое от влияния на уровень глюкозы действие, заключающееся 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 проведением 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 [57, 58]. Однако как всегда при внедрении в практику любой новации возникает ряд вопросов и проблем.

Подавляющее большинство работ, включенных в метаанализ, касаются кардиохирургических и кардиологических больных. Вывод об эффективности при сепсисе сделан на основании субпопуляционного анализа на пациентах 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 обоснованием для проведения специальных исследований для других нозологических категорий и клинических ситуаций.

“Коридор” гликемии 4,4–6,1 ммоль/л – это 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. Проведение этих мероприятий влияет 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 заставляют реаниматолога более внимательно относиться к проведению НП. Хорошо известно, что одним из осложнений полного парентерального питания является 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 такового заключения свидетельствуют данные многочисленных исследований, клинический опыт и результаты длительного использования на практике ПП. 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) и опубликованном в 2005 г., показано повышение выживаемости больных, получавших ПП с первых суток поступления в ОРИТ, если не было возможности проведения энтеральной НП, по сравнению с теми, у кого такой тактики не придерживались [41]. Отношение шансов развития летального исхода для всех больных, включенных в исследование, – 0,51 (95% ДИ – 0,27–0,91).

В исследовании van den Berghe продемонстрировано снижение летальности 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 ПП к энтеральному. 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 [51] показала, что 47% больных имели респираторный коэффициент (отношение продукции  $\text{CO}_2$  к потреблению  $\text{O}_2$ ) больше 1,0. Данный факт был связан с избыточным введением глюкозы –  $(4,48 \pm 1,88)$  мг/кг массы тела в 1 мин (до 2,0–2,5 л 25% раствора в сутки) и гипергликемией.

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

Оказалось, что появлению излишка глюкозы, помимо высокой концентрации раствора, способствовало раздельное введение нутриентов. Из осложнений в процессе ПП регистрировали гиперосмолярные состояния и нарушение сознания. Анализ 10 лет спустя ситуации в госпиталях, внедривших новую технологию ПП “три в одном” и отказавшихся от инфузий 25% глюкозы, выявил снижение до минимума количества отмечавшихся ранее осложнений [50]. Об уменьшении риска метаболических осложнений при использовании ПП в варианте “все в одном” сообщают и другие авторы [44, 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 для 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, которые перед применением разделяют и содержимое пакетов смешивается.

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 каждого компонента, соотношение вводимых аминокислот и энергии, а также глюкозы и жиров. При использовании 3-камерного пакета следует только выбрать нужный размер с учетом массы тела пациента. При этом практически исключается риск ошибок с дозированием и техникой проведения ПП [44].

### **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, 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 содержания жировой компоненты, за счет которой 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 [56]. Полагают, что снижение количества углеводов с инсулинозависимым типом метаболизма в диете

одновременно с модификацией жировой формулы, заключающейся в повышении содержания моновенасыщенных жирных кислот, обеспечивающих 50-60% энергии, и добавлением пищевых волокон позволяет добиться у больных СД более заметных позитивных метаболических изменений, чем при использовании стандартных диет [52]. В проведенном недавно метаанализе показано, что при включении в формулу НП подобных диет ГИ был в 2 раза ниже, чем у стандартных –  $19,4 \pm 1,8$  по сравнению с  $42,1 \pm 5,9$  ( $p=0,004$ ) [59].

### **РОЛЬ ГЛУТАМИНА**

Дипептиды глутамин включены в рекомендации и стандарты европейских ассоциаций парентерального и энтерального питания. Внутривенное введение дипептидов глутамин восполняет дефицит глутамин, который развивается при критических состояниях, улучшая тем самым азотистый баланс, снижая гиперкатаболизм и восстанавливая барьерную и иммунную функцию кишечника. Доказано, что введение глутамин снижает частоту инфекционных осложнений и летальность у хирургических больных [46-48].

Идея использования глутамин при СГ связана с экспериментальными исследованиями, демонстрирующими способность аланин-глутамин (дипептивен) 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 –  $>20$  и  $< 75$  баллов по Injury Severity Score [49].

### **АНТИОКСИДАНТЫ**

Активация процессов свободно-радикального окисления и снижение антиоксидантного потенциала имеет место при многих критических состояниях и является одной 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 возрасти. Роль и пути введения новых препаратов, 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 учитывать зависимость ее эффективности от профиля больных и более чем 3-кратное повышение риска гипогликемических состояний, даже при соблюдении протокола и адекватном наблюдении за пациентом.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lewis K, Kane S, Bobek M et al. (2004) Intensive insulin therapy for critically ill patients. *Annals of Pharmacotherapy*; 38 (37): 1243-51.
- Carter EA (1998) Insulin resistance in burns trauma. *Nutr Rev*; 56: 170-6.
- Deitch EA, Vincent J-L, Windsor A. (2002) Sepsis and multiple organ dysfunction: a multidisciplinary approach. *W.B.Saunders*.
- Jeevanandam M, Young DH, Shiller WR. (1990) Glucose turnover, oxydgtion, and index recycling in severely traumatized patients. *J Trauma Infect Crit Care*; 30: 582-9.
- Shamoon H, Hendler R, Shervin RS. (1981) Sinergistic interactions among anti-insulin hormone in the pathogenesis of stress hyperglycemia in humans. *J Clin Endocrinol Metabol*; 52: 1235-41.
- Shervin RS, Sacca L. (1984) Effects of epinephrine on glucose metabolism in humans: contribution of the liver. *Am J Physiol*; 247: 157-65.
- Connolly CC, Steiner KE, Stevenson RW et al. (1991) Regulation of lipolysis and ketogenesis by norepinephrine in conscious dogs. *Am J Physiol*; 261: 466-72.
- Montori VM, Basu A, Erwin PJ et al. (2002) Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetic Care*; 25: 583-93.
- Kwoun MO, Ling PR, Lydon E et al. (1997) Immunologic effects of acute hyperglycemia in nondiabetics rats. *JPEN*; 21: 91-5.
- Kehlet H, Brandt MR, Prange-Hansen A (1979) Effect of epidural analgesia on metabolic profiles duaring and after surgery. *Br J Surg*; 66: 543-6.
- Sriecker T, Carli F, Sheiber M et al. (2000) Propofol/sufentanil anesthesia supresses the metabolic and endocrine response during, not after low abdominal surgery. *Anesh Analg*; 90: 450-5.
- Gore DC, Chikes D, Heggors J et al. (2001) Associated of hyperglycemia mortality after severe burn injury. *J Trauma*; 51: 540-4.
- Giesecke K, Hamberger B, Jarnberg PO (1988) High- and low-dose fentanyl anaesthesia: hormonal and metabolic response during cholecystectomy. *Br J Anaesth*; 61: 575-82.
- Parsons MV, Barber PA, Desmond PM et al. (2002) Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: magnetic resonance imaging in spectroscopy study. *Ann Neurol*; 52: 20-8.
- Weir CJ, Murray CD, Dyker AG et al. (1997) Is hyperglycemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of long-term follow up study. *BMJ*; 314: 1303-6.
- Williams LS, Rotich J, Qi R et al. (2002) Effects on admission hyperglycemia on mortality and cost in acute ischemic stroke. *Neurology*; 59: 67-71.
- Capes SE, Hunt D, Malmberg K et al. (2000) Stress hyperglycemia and increased risk of death after infarction with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*; 355: 773-8.
- Rovlias A, Kotsou S The influence hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head trauma
- Oliver MF, Opie LH. (1994) Effects glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet*; 343: 155-8.
- Zacharias A, Habib RH. (1996) Factors predisposing to median sternotomy complications. *Chest* 1996; 110: 1173-8.
- L'Ecuyer PB, Murphy D, Little JR et al. (1996) The epidemiology of chest and leg wound infections following cardiothoracic surgery. *Clin Inf Dis*; 22: 424-9.
- Davidson NJ, Sowden JM, Fletcher J. (1984) *J Clin Pathol* 1984; 37: 783-6.
- MacRury SM, Gemmel CG, Paterson K et al. (1989) Changes in phagocytic function with glycaemic control in diabetic patients. *J Clin Pathol*; 42: 1143-7.
- Krinsley JS (2003) Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc*; 78: 1471-8.
- van den Berghe G, Wouters P, Weekers F (2001) Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*; 345: 1359-67.
- McAlister FA, Majumdar SR, Blitz S et al. (2005) The relation between hyperglycemia and outcome in 2,471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumunia. *Diabets Care*; 28: 810-5.

27. Freire A, Bridges L, Umpierrez G et al. (2005) Admission hyperglycemia and other risk factors as predictors of hospital mortality in a medical ICU population. *Chest*; 128: 3109-16.
28. van den Berghe G, Wouters P, Weekers et al. (2003) Outcome benefit of intensive insulin therapy in critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med*; 31 (2): 359-66.
29. Nasraway S (2006) Hyperglycemia during critically illness *JPEN*; 30 (3): 254-8.
30. Doenst T, Wijeyesundera D, Karkouti K et al. (2005) Hyperglycemia during cardiopulmonary bypass in an independent risk factor for mortality in patients undergoing cardiac surgery *J Thorac Cardiovasc*; 130: 1144.
31. Pittas AG, Siegel RD, Lau D. (2006) Insulin therapy and in hospital mortality in critically ill patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JPEN*; 30 (2): 164-72.
32. Simpson F (2005) Parenteral vs. enteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis of trials using the intention to treat principle *Intensive Care Med*; 31: 12-23.
33. Sobotka L (Ed) (2000) *Basics in clinical nutrition*. Edited for ESPEN Courses. Galen 2nd ed. Prague.
34. A.S.P.E.N. Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force (2002) *Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and paediatric patients*. *JPEN*; 26: supplement.
35. Campos AC et al. (1990) Clinical use of total nutritional admixtures. *Nutrition*; 6: 347-56.
36. Pichard C et al. (2000) Economic investigation of the use of three compartment TPN bag: Prospective randomized unblinded controlled study. *Clin Nutr*; 19: 245-51.
37. Griffiths RD, Allen KD, Andrews FJ, Jones C. (2002) Infection, multiple organ failure, and survival in the intensive care unit: influence of glutamine-supplemented parenteral nutrition on acquired infection. *Nutrition*; 18 (7-8): 546-52.
38. Powell-Tuck J, Jamieson CP, Bettany GE et al. (1999) A double blind, randomised, controlled trial of glutamine supplementation in parenteral nutrition. *Gut*; 45 (1): 82-8.
39. Wischmeyer PE, Lynch J, Liedel J et al. (2001) Glutamine administration reduces Gram-negative bacteremia in severely burned patients: a prospective, randomized, double-blind trial versus isonitrogenous control. *Crit Care Med*; 29 (11): 2075-80.
40. Bakalar B, Pacchl J, Duska F et al. Parenterally administered dipeptide alanyl-glutamine dose-dependent effect on glucose metabolism in major trauma patients.
41. Shloerb P (2004) Glucose in parenteral nutrition: a survey of US Medical centers. *JPEN*; 28 (6): 447-52.
42. Guenst JM, Nelson LD (1994) Predictors of total parenteral nutrition-induced lipogenesis. *Chest*; 105: 553-9.
43. Попова Т.С., Шестопалов А.Е., Тамазашвили Т.Ш., Лейдерман И.Н. (2002) Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. М.: ООО Изд. дом "М-Весту".
44. Known MO, Ling PR, Lydon E et al. (1997) Immunologic effects of acute hyperglycemia in nondiabetic rats *JPEN*; 21: 91-5.
45. Ellger B, Debaveye Y, Vanhorebeek I et al. (2006) Survival benefits of intensive insulin therapy in critical illness. Impact of maintaining normoglycemia versus glycemia-independent action of insulin. *Diabetes*; 55: 1096-105.
46. Михельсон В.А., Салтанов А.И., Шараева Т.Е. (2005) Специализированное клиническое питание – дополнительные возможности нормализации углеводного обмена в хирургии и интенсивной терапии. *Вестн. интенс. тер.*; 3: 68-74.
47. van Drunen J, Hofman Z, Kuipers H. The glycemic index of standard and diabetes-specific clinical nutrition products. [www.numico-research.com](http://www.numico-research.com)
48. Сенис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика: *Практ. рук.-во*. М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2004.
49. Dellinger RP, Carlet J, Masur H et al. (2004) Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*; 32: 858-73.
50. Hofman Z, van Drunen J, Kuipers H. (2006) The glycemic index of standard and diabetes-specific enteral formulas. *Asia Pac J Clin Nutr*; 15: 412-7.

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.

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.