

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 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 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 α -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: ≤ 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 ≥ 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 CO_2 к потреблению 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 nondiabetic 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
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.