

Сорокина Е.Ю.

СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННАЯ ГИПЕРГЛИКЕМИЯ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ: КОНЦЕПЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Днепропетровская медицинская академия

Приведен обзор литературы, посвященной проблеме развития стресс-индуцированной гипергликемии у больных отделения интенсивной терапии. Показано, что гипергликемия при критических состояниях у недиабетиков – патогномичный признак развития гиперметаболизма.

Коррекция факторов стресса, провоцирующих воспаление, в значительной степени позволит улучшить послеоперационные исходы. Использование мероприятий ERAS-стратегии (адекватное обезболивание, корректная инфузионная терапия, эпидуральная анестезия, раннее послеоперационное питание, ранняя мобилизация пациента) снижает риск развития стресс-индуцированной гипергликемии в послеоперационный период.

Мониторирование уровня гликемии позволит улучшить клинический исход у пациентов отделения интенсивной терапии, получающих энтеральное или парентеральное питание. Показано, что при стрессовой гипергликемии применение раннего энтерального зондового питания низкоуглеводной диетой (Нутрикомп "Диабет") не вызывает быстрого и резкого повышения уровня глюкозы в крови после введения смеси, нормализует работу кишечника и снижает скорость всасывания углеводов.

Обосновано, что ω -3-жирные кислоты, включенные в комплекс нутритивной поддержки, способствуют улучшению азотистого баланса, обладают противовоспалительным действием, влияют на снижение синтеза провоспалительных цитокинов, опосредованно способствуют уменьшению цитокин-индуцированной инсулинорезистентности.

Ключевые слова: стресс-индуцированная гипергликемия, инсулинорезистентность при критических состояниях, ERAS-стратегия, нутритивная поддержка.

Стресс-индуцированную гипергликемию (СИГ), то есть увеличение содержания глюкозы в крови у больных или пострадавших (без указаний на наличие сахарного диабета в анамнезе) более 110–200 мг/дл (или 6,1–11,0 ммоль/л), регистрируют у 4–12% госпитализированных пациентов отделения интенсивной терапии (ОИТ), у которых в анамнезе не было сахарного диабета [1]. Установленную взаимосвязь тяжести состояния и повышения содержания глюкозы в крови длительное

время рассматривали как адаптивную реакцию на повреждение, не требующую неотложной коррекции. Потенциально позитивными эффектами гипергликемии считали необходимость повышенного энергетического обеспечения клеток, участвующих в воспалительной реакции, и плазмоекспандерное действие, обусловленное гиперосмолярностью при наличии гиповолемии. Однако в последнее время появились данные, потребовавшие пересмотра упомянутой концепции [2].

По данным D. Mesotten и G. van den Berghe (2003), пациенты без сахарного диабета, у которых в условиях ОИТ длительное время концентрация глюкозы в крови превышает 110 мг/дл, подвержены риску тех же осложнений, что и пациенты с сахарным диабетом [3]. Неконтролируемая гипергликемия может привести к развитию макро- и микрососудистых заболеваний, риску инфекции, полинейропатии, дислипидемии, изменению воспалительного ответа и коагуляционного равновесия.

Стресс-индуцированная гипергликемия – не просто критерий тяжести состояния, но и фактор, обладающий непосредственным влиянием на течение патологического процесса.

Описана взаимосвязь между стрессом, гипергликемией и неблагоприятным исходом у разных групп пациентов (с инфарктом миокарда, инсультом, хирургической патологией и пневмонией) [4].

Обзор R. Marfella et al (2003) показал, что у пациентов с острым инфарктом миокарда СИГ (уровень глюкозы в крови более 7 ммоль/л) была связана с повышением смертности в результате увеличения содержания маркеров воспаления, экспрессии цитотоксических Т-клеток, снижения экспрессии Т-клеток, которые принимают участие в ограничении иммунного процесса [5].

В работе Y. Chen et al. (2013) продемонстрировано, что наличие СИГ повышает риск развития инфаркта миокарда [6]. Развитие метаболических нарушений при критических состояниях характеризуется вторичным поражением миокардиальных волокон, постепенным истощением энергетических и структурных резервов сердца, снижением сократимости миокарда.

Показана сильная взаимосвязь между диабетом, гипергликемией и сердечно-

сосудистыми заболеваниями, что связано со смертностью больных, поступивших в больницу с внебольничной пневмонией [7].

У пациентов в тяжелом состоянии L.A. Callahan и G.S. Supinski (2014) наблюдали развитие слабости диафрагмы, индуцированной гипергликемией, истощение тропонина Т и увеличение показателей окислительного стресса [8].

В немецком исследовании CAPNETZ, проведенном в 2003–2009 гг., принял участие 6891 пациент с внебольничной пневмонией [9]. Установлено, что у больных без диабета, гипергликемия при госпитализации (концентрация глюкозы в сыворотке крови – 6,0–10,9 ммоль/л) коррелировала с повышением риска смерти в течение 90 дней ($p < 0,001$). Риск смерти увеличивался в течение 28 и 90 дней ($p < 0,001$), если концентрация глюкозы в сыворотке крови составляла 14 ммоль/л и более. Сделан вывод о необходимости выявления пациентов с внебольничной пневмонией без сахарного диабета с острой гипергликемией при госпитализации, нуждающихся в проведении интенсивной терапии для снижения риска смерти.

S. Aliberti et al. (2008) показали, что увеличение уровня глюкозы в сыворотке крови связано с повышенным риском аспирации, снижением иммунитета, нарушением функции легких, наличием легочной микроангиопатии, длительностью пребывания в стационаре и более высокой смертностью [10].

В 1999 г. L. Khaodhjar et al. продемонстрировали, что гипергликемия в периоперационный период может быть существенным фактором риска развития внутрибольничной инфекции [11].

В классическом исследовании Van den Berghe G. et al. (2001) проанализированы результаты лечения 1548 пациентов хирургического профиля, находившихся в ОИТ,

которых распределили в две группы в зависимости от назначения инсулина для достижения гликемического контроля [12]. В группе интенсивной инсулинотерапии (75%) гликемию поддерживали в пределах 4,4–6,1 ммоль/л. В группе обычного лечения утренний уровень глюкозы крови составлял 10,0–11,1 ммоль/л. Сравнительный анализ показал, что продленная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) проведена в 7,5% в группе интенсивной инсулинотерапии и в 11,9% случаев – в группе обычного лечения. Полинейропатию выявили соответственно у 28,7 и 51,9%, септицемию – у 4,2 и 7,8% пациентов, гипогликемию (уровень глюкозы в крови 2,2 ммоль/л и меньше) – у 39 и 6 больных. Летальность составила 4,6 и 8,0%. По мнению авторов, контроль уровня глюкозы в сыворотке крови был ключевым фактором, определяющим исход. Все пациенты получали в течение первых 24 ч 200–300 г глюкозы внутривенно. Со вторых суток начинали проводить нутритивную поддержку (энтеральное или парентеральное питание).

Выявление и понимание источников повышения глюкозы в сыворотке крови у больных в критическом состоянии имеет важное значение при разработке стратегии для лечения СИГ [13]

Предполагают, что к развитию СИГ у критических больных предрасполагают эндогенные и экзогенные факторы. По данным многих авторов, низкий вес при рождении неизменно ассоциируется с повышенным риском развития резистентности к инсулину и сахарным диабетом 2 типа, возникающим позднее, риск усиливается при ожирении [14–15].

Гипергликемия при критических состояниях у недиабетиков – патогномоничный признак развития гиперметаболизма.

Основным признаком совокупности изменений, происходящих в организме в

результате операционного или септического стресса, является сочетание гиперпотребности организма в разных субстратах для адаптации к повышенным затратам энергии, с толерантностью тканей к этим субстратам [16]. В формировании критического состояния любой этиологии ведущую роль играет реакция системного ответа, которая формирует постагрессивную реакцию.

Синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма – неспецифическая системная ответная реакция организма на повреждение разной этиологии, характеризующаяся дисрегуляторными изменениями с резким увеличением потребности в энергии и пластическом материале и параллельным развитием патологической толерантности тканей организма к "обычным" нутриентам.

В ответ на стресс на сигнал из вегетативной нервной системы (ВНС) в коре головного мозга вырабатывается сигнал, под действием которого в гипоталамусе синтезируется кортикотропин-рилизинг-фактор, контролирующий синтез адренокортикоидного гормона (АКТГ) в переднем отделе гипофиза. АКТГ стимулирует освобождение кортизола и альдостерона. Кортизол обеспечивает метаболическую доступность глюкозы из печени, аминокислот из скелетных мышц, жирных кислот из жировой ткани, блокирует действие инсулина в печени, ингибирует пентозофосфатный путь метаболизма, поддерживает повышенный уровень сахара в крови [17].

Адреналин при стрессе не только повышает частоту сердечных сокращений, величину АД, вызывает вазоконстрикцию разной степени выраженности в зависимости от типа сосудов, но и действует как гормон на поджелудочную железу, печень, мышцы и сердце. При стрессе адреналин "регулирует контрольные точки" гормонального ответа поджелудочной железы,

контролюючи посредством глюкагона і інсуліна перемещение ключевих субстратів. В печені адреналін стимулює розщеплення глікогена і глюконеогенез, активує розщеплення м'язового глікогена до молочної кислоти, котра включається в печені в глюконеогенез (цикл Кори).

Глюкагон синтезується α -клітками підшлункової залози в відповідь на гіпоглікемію. Висвобожденню глюкагона сприяють адреналін, кортизол і ендогенний опіоїд β -ендорфін. В період стресу глюкагон підтримує підвищений рівень цукру в крові, інгібує дію інсуліна, сприяє розщепленню глікогена і жирової тканини, стимулює глікогеноліз і глюконеогенез.

В анаболізм після стресу залучені гормон росту і інсулін. Гормон росту синтезується ацидофільними клітками передньої доли гіпофіза, його рівень підвищується на ранній стадії стресу і залишається підвищеним в дальшому. Він збільшує захоп амінокислот, синтез білка гепатоцитами і клітками скелетної м'язової тканини, підтримує підвищений рівень цукру в крові, інгібує дію інсуліна, розщепляє тканинні жири на гліцерин і жирні кислоти, стимулює синтез катехоламінів.

К фізіологічним функціям інсуліна належать: стимулювання транспорту глюкози через клітинні мембрани, синтез глікогена в печені і м'язах, відкладення енергоємних тригліцеридів в жировій тканині. Фізична навантаження і інсулін стимулюють синтез білка і довготривалу адаптацію. Інсулінзалежне збільшення швидкості синтезу білка в скелетних м'язах відбувається при участі P13K-залежних механізмів.

К характерним змінам в метаболізмі вуглеводів, білків і жирів при

критических станах належать інсулінорезистентність і посиленний синтез глюкози – гіперглікемія [18]. Резистентність до інсуліну кліток скелетної м'язової тканини, гепатоцитів, жирової тканини може поєднуватися з відносної інсулінової недостаточністю, пов'язаною з обмеженою компенсаторною здатністю кліток підшлункової залози. Крім того, для критических станів характерні зміни білкового обміну (протеоліз в скелетній м'язовій тканині, глюконеогенез, продукція острофазових біологічно активних речовин і цитокінів) і активізація ліполізу, заміщення глюкози ліпідами як переважного джерела для більшості тканин.

Цитокіно-індукована інсулінорезистентність при критических станах розвивається, незважаючи на підвищення рівня інсуліна в крові. Провоспалительні цитокіни (інтерлейкін (ІЛ)- 1β , ІЛ-6, фактор некрозу пухли (ФНО- α) опосередковують свою дію в інсулінозалежних тканинах. ІЛ- 1β діє на ЦНС, зокрема на гіпоталамус. Викликає нейроендокринну активацію, депресію ЦНС, впливає на центр насичення, обумовлює анорексію, стимулює місцеве звільнення простагландинів, викликають розвиток лихоманки (синергізм з ФНО- α), збільшення швидкості метаболізму і споживання O_2 .

ФНО- α сприяє розвитку артеріальної гіпотонії, гострого легочного пошкодження, коагулопатії, анорексії, кахексії, гіпертригліцеридемії, інсулінорезистентності, синтезу і звільненню острофазових білків, активації глюконеогенезу, нейтропенії. Під впливом ФНО- α посилюється генерація внутріклітинних ліпідних медіаторів –

церамида и ганглиозида, опосредующих цитокининдуцированную инсулиновую резистентность.

Данные, полученные V.V. Matthews et al (2010) позволяют предположить, что ИЛ-6 усугубляет развитие инсулинорезистентности и воспаления, процессов, связанных с дефектами митохондриального метаболизма [19].

Провоспалительные цитокины являются важными факторами регуляции разных аспектов функции скелетных мышц, в том числе повышают устойчивость к действию инсулина [20].

T.P. Braun et al (2011) показали, что вследствие воздействия ИЛ-1 β на ЦНС посредством активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, косвенно запускается катаболическая программа в скелетных мышцах и быстрая индукция атрофии [21]. Описано также прямое действие воспалительных цитокинов на рецепторы скелетной мускулатуры. Таким образом, повышенный катаболизм с развитием атрофии в скелетных мышцах является сопутствующим состоянием при многих хронических и острых заболеваниях и результатом системного воспаления.

Некоторые виды патогенетической терапии стимулируют высвобождение глюкозы и препятствует ее тканевому усвоению.

К фармакологическим агентам, обычно используемым в интенсивной терапии, которые обуславливают повышение концентрации глюкозы в сыворотке крови, относятся кортикостероиды, иммунодепрессанты и симпатомиметики. Кортикостероиды ухудшают метаболизм глюкозы, вызывая увеличение продукции глюкозы в печени и снижение инсулинопосредованной утилизации глюкозы [22].

Адекватность анестезиологической защиты и выбор ее метода влияют на

способность организма к поддержанию нормогликемии в интраоперационный период. Действие операционного стресса может пролонгироваться при отсутствии адекватной аналгезии и нейровегетативной стабилизации во время пребывания в ОИТ в послеоперационный период.

Мероприятия по скорейшему восстановлению пациентов после оперативного вмешательства известны как стратегия ERAS (Enhanced Recovery After Surgery). Их проводят в дооперационный, интраоперационный и послеоперационный период [23].

Основными направлениями ERAS-стратегии с точки зрения анестезиолога являются: обеспечение адекватного обезболивания, проведение корректной инфузионной терапии, профилактика тромбозов и эмболических осложнений, проведение периоперационной нутритивной поддержки, профилактика кишечной непроходимости, периоперационное согревание, раннее удаление дренажей и катетеров, ранняя мобилизация пациента. Применение анестетиков короткого действия, адекватная послеоперационная анальгезия, широкое использование эпидуральной анестезии предотвращают риск развития СИГ в послеоперационный период.

A.J. Page et al. (2015) акцентируют внимание на четырех факторах, которые влияют на нормальную физиологию и могут усугубить периоперационное воспаление: 1) стресс при лапаротомии, 2) использование опиоидов, 3) кровопотеря и необходимость переливания препаратов крови, 4) периоперационное голодание [24].

В клиническом исследовании, проведенном L.M. da Fonseca et al. (2010) [25], установлено, что раннее зондовое введение нутриентов с последующим переходом на оральное питание в программе послеоперационной реабилитации у паци-

ентов с колоректальной патологией ускоряет восстановление функции желудочно-кишечного тракта, уменьшает длительность пребывания в стационаре после планового оперативного лечения, количество осложнений и повторных госпитализаций.

В соответствии со стратегией ERAS коррекция факторов стресса, провоцирующих воспаление, в значительной степени позволит улучшить послеоперационные исходы [26].

Следует ли признать целесообразной необходимость строгого контроля уровня глюкозы в сыворотке крови и поддержание нормогликемии у пациентов в критическом состоянии?

Прикроватная глюкометрия является надежной оценкой уровня глюкозы в плазме крови. Ретроспективное исследование J.Finkielman et al. (2005), проведенное в клинике Майо, показало, что концентрация глюкозы в крови составляла 140–300 мг/дл (7,8–16,7 ммоль/л). Уровень глюкозы иногда повышался до 500 мг/дл (28 ммоль/л) на фоне внутривенного введения наркотиков и возвращался к норме после прекращения введения препаратов [27].

У пациентов в критическом состоянии "жесткий гликемический контроль" может быть достигнут частично за счет ограничения потребления глюкозы или назначением терапии с использованием инсулина. Внутривенное и подкожное введение инсулина остается методом выбора для больных в критическом состоянии. Преимущества инсулина у таких больных связаны с его анаболическими свойствами. Инсулин уменьшает концентрацию глюкозы в крови, оказывает противовоспалительное действие за счет снижения уровня С-реактивного белка, улучшает метаболический ответ в начальную фазу ответа на стресс [28]. Описано влияние

инсулина на нормализацию уровня триглицеридов в сыворотке крови, концентрацию липопротеинов низкой и высокой плотности. Инсулин стимулирует синтез скелетных мышечных белков и тем самым способствует репарации тканей.

В обзоре S. Finfer et al. (2013) рекомендовано при освещении результатов клинических исследований приводить данные о количестве образцов крови, полученных из артериальных, центральных и периферических венозных катетеров, а также о количестве образцов капиллярной крови [29]. Согласно рекомендациям по гликемическому мониторингу:

1. У пациентов, тяжесть состояния которых оправдывает проведение инвазивного сосудистого мониторинга, пробы крови должны быть взяты из артериальной линии.
2. Если артериальный доступ временно или постоянно недоступен, то возможен забор крови из венозной линии, так как капиллярные образцы являются неточными [30].
3. У пациентов, тяжесть состояния которых не оправдывает проведение инвазивного сосудистого мониторинга, могут быть использованы капиллярные образцы (укол иглой).

Однако "жесткий гликемический контроль" связан с риском развития гипогликемии, что является главным препятствием для широкого внедрения в повседневную клиническую тактику интенсивной инсулинотерапии (ИИТ). По данным G. Meyfroidt et al. (2010), ИИТ ассоциировались со смертностью [31]. Использование ИИТ возможно в ОИТ с высоким уровнем дисциплины и организации работы, наличием в достаточном количестве квалифицированного персонала и соответствующего оборудования.

В большом, международном рандомизированном исследовании NICE-SUGAR Study Investigators 6104 пациента, имеющих изначально сходные характеристики, были распределены на две группы [32]. В 1-ю группу (строгого контроля гликемии) вошло 3054 пациента, у которых поддерживали уровень глюкозы 4,5-6,0 ммоль/л, во 2-ю – 3050 пациентов, которым проводили стандартное лечение (целевая концентрация глюкозы менее 10 ммоль/л). Тяжелая гипогликемия (уровень глюкозы в крови менее 2,2 ммоль/л) была зарегистрирована у 6,8% пациентов в группе строгого контроля гликемии и у 0,5% – в контрольной группе ($p < 0,001$). Не выявлена разница в длительности ИВЛ ($p = 0,56$), необходимости проведения почечно-заместительной терапии ($p = 0,39$), длительности лечения в ОИТ ($p = 0,84$) и пребывания в стационаре ($p = 0,86$). Умерли 829 (27,5%) и 751 (24,9%) пациентов соответственно. Сделан вывод о том, что среди взрослых пациентов ОИТ проведение интенсивного контроля уровня глюкозы увеличивало 90-дневную смертность.

Таким образом, гипергликемия (уровень глюкозы выше 10 ммоль/л) может повысить риск развития инфекционных осложнений, способствовать гибели пациентов, находящихся в критическом состоянии. При этом "жесткий гликемический контроль" связан с риском развития гипогликемии.

Современные руководства рекомендуют контролировать уровень гликемии у пациентов без сахарного диабета в течение первых 24–48 ч после госпитализации. Мониторинг глюкозы может быть прекращен, если сохраняется уровень глюкозы менее 7,8 ммоль/л [33]. Мониторинг уровня гликемии следует проводить во время лечения глюкокортикоидами, октреотидом или в период парентерального или энтерального питания.

Важнейшим моментом перед использованием тактики ИИТ является выполнение комплекса современных рекомендаций по воздействию на причины гипергликемии: обеспечение гемодинамической и респираторной поддержки, аналгоседации, рациональной антимикробной терапии, радикальной санации инфекционного очага, устранение других причин критического состояния.

Особого рассмотрения в свете новых данных требует стратегия проведения нутритивной поддержки.

Контроль гликемии: использование смесей с низким содержанием углеводов

В мультицентровом открытом рандомизированном контролируемом исследовании была проведена оценка более безопасного (в отличие от активной инсулинотерапии) метода коррекции СИГ с помощью раннего энтерального питания низкоуглеводной изонитрогенной безлактозной смесью (Нутрикомп Диабет) у пациентов с острой церебральной недостаточностью, осложнившейся СИГ [34].

Показано, что применение раннего энтерального зондового питания низкоуглеводной диетой при СИГ у больных с острой церебральной недостаточностью травматического и циркуляторного генеза (острое нарушение мозгового кровообращения и черепно-мозговая травма) способствовало достоверному уменьшению количества инсулина и количества больных, нуждавшихся в дополнительной инсулинотерапии в связи с неэффективностью коррекции стрессовой гипергликемии другими методами.

Использование у больных с острой церебральной недостаточностью и явлениями стрессовой гипергликемии энтеральной смеси Нутрикомп Диабет купировало гипергликемию, способ-

створвало уменьшению катаболической реакции, достоверно уменьшало количество признаков системной воспалительной реакции, быстрее нормализовало азотистый баланс по сравнению с группой пациентов, получавших стандартные энтеральные смеси [35].

Проанализированы клинические исходы в зависимости от использования методов нутритивного обеспечения у пациентов с острым тяжелым панкреатитом [36]. В группе больных с панкреонекрозом на вторые сутки после госпитализации для полноценного энергопластического обеспечения начинали проведение парентерального питания Нутрифлексом Липид плюс на протяжении в среднем $(4,8 \pm 0,8)$ дня. На фоне нормализации функции желудочно-кишечного тракта парентеральное введение нутриентов комбинировали с энтеральным питанием (Нутрикомп Диабет). При поступлении у пациентов регистрировали СИГ (уровень глюкозы крови был повышен в среднем до $(8,7 \pm 1,0)$ ммоль/л). Средний уровень глюкозы крови снижался в течение первых суток интенсивной терапии до $(7,1 \pm 0,5)$ ммоль/л. Умеренная гипергликемия ($(5,8 \pm 0,4)$ ммоль/л) сохранялась до 3-х суток наблюдения. Уже на 4-е сутки после госпитализации уровень гликозы в крови был в пределах нормы и достоверно отличался от исходных значений ($p=0,045$). Сделан вывод о том, что при наличии стойкой гипергликемии (более 6,6 ммоль/л) целесообразно использовать энтеральные смеси типа "Диабет" с наименьшим гипергликемическим индексом, достаточной концентрацией пищевых волокон и низкой осмолярностью.

Нутрикомп Диабет – это специализированная энтеральная смесь для пациентов с сахарным диабетом или СИГ, содержащая пищевые волокна (20 г/л).

Показаниями к применению органоспецифической смеси типа "Диабет" являются нутритивная поддержка пациентов с сахарным диабетом, стрессовая гипергликемия, нарушенная толерантность к глюкозе (в том числе у пациентов ОИТ).

Низкая осмолярность смеси (215 мосм/л) обеспечивает ее хорошую переносимость пациентами. Смесь обогащена мононенасыщенными жирными кислотами и антиоксидантами. Соотношение $\omega 3 : \omega 6 = 1,0 : 3,3$, содержание ω -3-жирных кислот – 2 г/л.

Почему для лечения пациентов с СИГ отдают предпочтение энтеральной смеси с формулой Диабет? Углеводы представлены крахмалом (100 мл смеси = 1,1 хлебной единицы), который относится к медленно усвояемым полисахаридам. Сложные ("медленные") углеводы подвергаются в желудочно-кишечном тракте более длительному процессу расщепления на простые углеводы (до 30–60 мин) и, следовательно, уровень сахара в крови повышается медленнее, чем при введении обычных стандартных смесей.

Зачем нужны в энтеральной смеси Диабет пищевые волокна и пробиотик? Доказано, что энтеральные смеси, содержащие пищевые волокна, в условиях критического состояния способствуют нормализации моторики желудка, тонкого и толстого кишечника, активизации процессов всасывания питательных веществ, улучшению трофики тонкой кишки, восстановлению барьерной функции кишечной трубки, регенерации эпителия и нормализации флоры толстой кишки, снижают скорость всасывания глюкозы [37].

Энтеральное питание лучше переносится, если проводится непрерывная инфузия смеси в течение не менее 20 ч в сутки с небольшими перерывами [38].

Стандартный протокол начала послеоперационного энтерального питания представлен в таблице.

устойчивости к инсулину, усилением эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса [41].

Таблица 1. Стандартный протокол начала послеоперационного энтерального питания (S. Grižas, A. Gulbinas, G. Barauskas, J. Pundzius, 2008)

Послеоперационный день	Раствор	Скорость, мл/ч	Разведение	Ккал/сут
0	Изотонический раствор	20	–	0
1	Энтеральное питание	40	1 : 1	400
2	- " -	40	Не разбавляют	800
3	- " -	60	- " -	1200
4	- " -	80	- " -	1600
5	- " -	100	- " -	2000
6	Энтеральное питание прекращают и заменяют обычным оральным кормлением, если нет клинических или рентгенологических признаков замедленного опорожнения желудка			

Контроль гликемии: возможно ли проведение полного парентерального питания?

Гипергликемия, индуцированная проведением полного парентерального питания (ППП), ассоциируется с повышенной продолжительностью пребывания в стационаре, увеличенным риском развития инфекционных осложнений и более высокой смертностью [39].

Рекомендовано предотвращение и устранение гипергликемии путем проведения гликемического мониторинга, что позволит улучшить клинический исход у пациентов, получающих ППП [40].

В дополнение к гипергликемии у больных в критическом состоянии внутривенное введение жировых эмульсий, содержащих только ω -6-жирные кислоты, в растворах для ППП может ухудшить клинические исходы. По данным G.E. Umpierrez et al. (2009), инфузия интралипида (жировая эмульсия на основе ω -6-полиненасыщенных жирных кислот) ассоциировалась с увеличением воспалительной реакции, подавлением иммунитета, повышением

Почему для больных со стресс-индуцированной гипергликемией важно учитывать соотношение ω -3/ ω -6-жирных кислот? Влияние гипергликемии на исход критических состояний – это, в первую очередь, более высокая частота инфекционных осложнений в послеоперационный период. Снижается бактерицидная активность крови, подвижность гранулоцитов, нарушаются процессы фагоцитоза, активность комплемента и хемотаксиса.

Иммунный ответ и регулирование обмена веществ тесно интегрированы и их функционирование взаимозависимо [42]. Сепсис часто ассоциируется с мышечной атрофией [43]. Омега-3-жирные кислоты способствуют улучшению азотистого баланса, обладают противовоспалительным действием, влияют на снижение синтеза провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ФНО- α , что сопровождается уменьшением летальности при сепсисе [44].

На сегодняшний день в Украине представлены парентеральные смеси "три в одном", содержащие жировую эмульсию III

поколения с ω -3-жирными кислотами. Нутрифлекс Омега содержит жировую эмульсию "Липоплюс" с МСТ/LCT/ ω -3-жирные кислоты с соотношением ω -3 : ω -6 – 1,0 : 2,7. Возможность введения эссенциальных ω -3- и ω -6-жирных кислот позволяет уменьшить углеводную нагрузку для обеспечения калоража. Введение такой жировой эмульсии обеспечивает высокий протеин-сберегающий эффект, регуляцию баланса про- и противовоспалительных цитокинов системы воспалительного и противовоспалительного ответа (SIRS-CARS).

Группой немецких и итальянских ученых был проведен мета-анализ 23 исследований "Парентеральное питание, обогащенное ω -3-жирными кислотами, у плановых хирургических и реанимационных пациентов", который включал 1502 плановых хирургических и реанимационных больных, из них 762 пациентов ОИТ [45]. Пациенты в гипервоспалительных состояниях получали по показаниям дополнительное парентеральное питание, обогащенное ω -3-жирными кислотами. Авторы пришли к выводу о том, что введение такого питания имеет определенные преимущества, связанные со статистически и клинически значимым снижением уровня инфекционной заболеваемости, уменьшением длительности пребывания в ОИТ и стационаре в целом, улучшением газообмена в легких, снижением содержания маркеров воспаления, улучшением функции печени, антиоксидантного статуса, оптимизацией содержания жирных кислот и тенденцией к уменьшению нарушений функции почек.

V.M. Barbosa et al. (2010) показали, что включение рыбьего жира (ω -3-полиненасыщенных жирных кислот) в состав парентерального питания у септических пациентов ОИТ сопровождается достоверным увеличением плазменной концентрации

эйкозапентаеновой кислоты [46]. При этом уменьшается концентрация воспалительных цитокинов крови, улучшается газообмен и наблюдается тенденция к уменьшению пребывания в стационаре больных с сепсисом ($p=0,044$).

Таким образом, обогащенные рыбьим жиром (ω -3-жирными кислотами) липидные эмульсии положительно влияют на иммунный ответ и регулирование обмена веществ у пациентов в критическом состоянии, снижают уровень инфекционных осложнений и уменьшают продолжительность пребывания в стационаре. Омега-3 жирные кислоты, включенные в комплекс нутритивной поддержки, опосредованно способствуют уменьшению цитокин-индуцированной инсулинорезистентности.

ВЫВОДЫ

У пациентов в критическом состоянии катаболическая направленность обмена веществ сопровождается быстрым истощением пластических и энергетических ресурсов организма. Наряду с гиперметаболизмом наблюдаются гиперлактатемия, нарушение утилизации глюкозы, увеличение синтеза глюкозы, непереносимость глюкозы, развитие инсулинорезистентности.

Периоперационное использование мероприятий ERAS-стратегии (адекватное обезболивание, корректная инфузионная терапия, эпидуральная анестезия, раннее послеоперационное питание, ранняя мобилизация пациента) предотвращает риск развития СИГ в послеоперационный период.

Физическая нагрузка, как и инсулин, стимулирует синтез белка в скелетных мышцах и долговременную адаптацию. Для преодоления мышечной резистентности к инсулину необходимо обеспечить

адекватное энергоснабжение, контроль за мышечной массой тела и функцией мышц, раннюю мобилизацию пациента.

Проведение нутритивной поддержки у больных в критическом состоянии требует соблюдения основного принципа – адекватности или разумной алиментации, учета не только расчетных потребностей пациента в нутриентах, но и возможности ассимиляции их организмом.

Мониторирование уровня гликемии позволит улучшить клинический исход у пациентов, получающих парентеральное или энтеральное питание и у больных ОИТ.

У больных со стресс-индуцированной гипергликемией на фоне критического состояния энтеральное питание необходимо начинать с органоспецифической диеты (Нутрикомп "Диабет"). Энтеральные смеси типа "Диабет" с наименьшим гипергликемическим индексом, пищевыми волокнами и низкой осмолярностью не вызывают быстрого и резкого повышения уровня глюкозы в крови после введения смеси, нормализуют работу кишечника и снижают скорость всасывания углеводов. Комбинация подсолнечного, соевого и рапсового масла и рыбьего жира обеспечивает оптимальное соотношение полиненасыщенных жирных кислот, а мононенасыщенные жирные кислоты, которыми обогащена смесь, снижают уровень глюкозы в крови.

Иммунный ответ и регулирование обмена веществ тесно интегрированы у пациента ОИТ. Омега-3-жирные кислоты, включенные в комплекс нутритивной поддержки, способствуют улучшению азотистого баланса, обладают противовоспалительным действием, влияют на снижение синтеза провоспалительных цитокинов, опосредованно способствуют уменьшению цитокин-индуцированной инсулинорезистентности.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Umpierrez G.E., Isaacs S.D., Bazargan N., You X., Thaler L.M., Kitabchi A.E. (2002) Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87: 978-982.
2. Руднов В.А. (2013) Клиническая значимость и возможные пути коррекции гипергликемии при критических состояниях. *Новости медицины и фармации*, 9: 11-13.
3. Mesotten D., Van G. den Berghe (2003) Clinical potential of insulin therapy in critically ill patients. *Drugs*, 63: 625-636.
4. Mizock B.A. (2001) Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia. *Clinical Endocrinology & Metabolism*: 15(4): 533-351.
5. Marfella R., Siniscalchi M., Esposito K., Sellitto A., De Fanis U., Romano C., Portoghese M., Siciliano S., Nappo F., Sasso F.C., Mininni N., Cacciapuoti F., Lucivero G., Giunta R., Verza M., Giugliano D. (2003) Effects of stress hyperglycemia on acute myocardial infarction: role of inflammatory immune process in functional cardiac outcome. *Diabetes Care*, 26(11): 3129-3135.
6. Chen Y., Yang X., Meng K., Zeng Z., Ma B., Liu X., Qi B., Cui S., Cao P., Yang Y. (2013) Stress-Induced Hyperglycemia After Hip Fracture and the Increased Risk of Acute Myocardial Infarction in Nondiabetic Patients. *Cardiovascular and Metabolic Risk*, 11: 1-5.
7. Schramm T.K., Gislason G.H., Kober L., Rasmussen S., Rasmussen J.N., Abildstrom S.Z., Hansen M.L., Folke F., Buch P., Madsen M., Vaag A., Torp-Pedersen C. (2008) Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. *Circulation*, 117: 1945-1954.
8. Callahan L.A., Supinski G.S. (2014) Hyperglycemia-induced diaphragm weakness is mediated by oxidative stress. *Critical Care*, 18: 88.
9. Lepper P.M., Ott S., N?esch E., von Eynatten M., Schumann C., Pletz M.W., Mealing N.M., Welte T., Bauer T.T., Suttrop N., J?ni P., Bals R., Rohde G. (2012) Serum glucose levels for predicting death in patients admitted to hospital for community acquired pneumonia: prospective cohort study. *BMJ*, 344: 3397. doi: 10.1136/bmj.e3397.
10. Aliberti S., Amir A., Peyrani P., Mirsaeidi M., Allen M., Moffett B.K., Myers J., Shaib F., Cirino M., Bordon J., Blasi F., Ramirez J.A. (2008) Incidence, etiology, timing, and risk factors for clinical failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Chest*, 134(5): 955-962.
11. Khaodhjar L., McCowen K., Bistrian B. (1999) Perioperative hyperglycemia, infection or risk? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2(1): 79-82.
12. Van den Berghe G., Wouters P., Weekers F., Verwaest C., Bruyninckx F., Schetz M., Vlasselaers D., Ferdinande P., Lauwers P., Bouillon R. (2001) Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*, 345: 1359-1367.
13. Eslami S., Taherzadeh Z., Schultz M.J., Abu-Hanna A. (2011) Glucose variability measures and their effect on mortality: a systematic review. *Intensive Care Med*, 37: 583-593.
14. Jensen C.B., Storgaard H., Madsbad S., Richter E.A., Vaag A.A. (2007) Altered skeletal muscle fiber composition and size precede whole-body insulin resistance in young men with low birth weight. *J Clin Endocrinol Metab*, 92: 1530-1534.

15. Ozanne S.E., Jensen C.B., Tingey K.J., Martin-Gronert M.S., Grunnet L., Brons C., Storgaard H., Vaag A.A. (2006) Decreased protein levels of key insulin signalling molecules in adipose tissue from young men with a low birthweight: potential link to increased risk of diabetes? *Diabetologia*, 49: 2993–2999.
16. Грицук С.Ф., Безруков В.М. (2004) Синдром аминокислотного дисбаланса (энцефалопатия) и метаболическая дисфункция при критических состояниях в хирургии. *Вестник интенсивной терапии*, 2: 10–13.
17. Lehrke M., Broedl U.C., Friedmann, Biller I.M., Vogeser M., Henschel V., Nassau K., G?ke B., Kilger E., Parhofer K.G. (2008) Serum concentrations of cortisol, interleukin 6, leptin and adiponectin predict stress induced insulin resistance in acute inflammatory reactions. *Critical Care*, 12: 157. doi:10.1186/cc7152.
18. Михельсон В.А., Салтанов А.И., Шараева Т.Е. (2005) Специализированное клиническое питание – дополнительные возможности нормализации углеводного обмена в хирургии и интенсивной терапии. *Вестник интенсивной терапии*, 3: 68–74.
19. Matthews V.B., Allen T.L., Risis S., Chan M.H.S., Henstridge D.C., Watson N., Zaffino L.A., Babb J.R., Boon J., Meikle P.J., Jowett J.B., Watt M.J., Jansson J.O., Bruce C.R., Febbraio M.A. (2010) Interleukin-6-deficient mice develop hepatic inflammation and systemic insulin resistance. *Diabetologia*, 53: 2431–2441.
20. Zhang Y., Pilon G., Marette A., Baracos V.E. (2000) Cytokines and endotoxin induce cytokine receptors in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 279: 196–205.
21. Braun T.P., Zhu X., Szumowski M., Scott G.D., Grossberg A.J., Levasseur P.R., Graham K., Khan S., Damaraju S., Colmers W.F., Baracos V.E., Marks D.L. (2011) Central nervous system inflammation induces muscle atrophy via activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Exp Med*, 208 (12): 2449–2463.
22. Finkielman J.D., Oyen L.J., Afessa B. (2005) Agreement between bedside blood and plasma glucose measurement in the ICU setting. *Chest*, 127: 1749–1751.
23. Varadhan K.K., Neal K.R., Dejong C.H., Fearon K.C., Ljungqvist O., Lobo D.N. (2010) The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*, 29: 434–440.
24. Page A.J., Ejaz A., Spolverato G., Zavadsky T., Grant M.C., Galante D.J., Wick E.C., Weiss M., Makary M.A., Wu C.L., Pawlik T.M. (2015) Enhanced recovery after surgery protocols for open hepatectomy-physiology, immunomodulation, and implementation. *J Gastrointest Surg*, 19(2): 387–399.
25. da Fonseca L.M., Profeta da Luz M.M., Lacerda-Filho A., Toulson Davisson Correia M.I., da Silva R.G. (2010) A simplified rehabilitation program for patients undergoing elective colonic surgery – randomized controlled clinical trial. *International Journal of Colorectal Disease*, 26(5): 609–616.
26. Hahn R.G., Ljunggren S. (2013) Preoperative insulin resistance reduces complications after hip replacement surgery in non-diabetic patients. *BMC Anesthesiology*, 13: 39. doi:10.1186/1471–2253–13–39.
27. Finkielman J., Oyen L., Afessa B. (2005) Agreement between bedside blood and plasma glucose measurement in the ICU setting. *Chest*, 127(5): 1749–1751.
28. Lyon M.E., Baskin L.B., Braakman S., Presti S., Dubois J., Shirey T. (2009) Interference studies with two hospital-grade and two home-grade glucose meters. *Diabetes Technol Ther*, 11: 641–647.
29. Finfer S., Wernerman J., Preiser J.C., Cass T., Desai T., Hovorka R., Joseph J.I., Kosiborod M., Krinsley J., Mackenzie I., Mesotten D., Schultz M.J., Scott M.G., Slingerland R., Van den Berghe G., Van Herpe T. (2013) Clinical review: Consensus recommendations on measurement of blood glucose and reporting glycemic control in critically ill adults. *Critical Care*, 17: 229. doi:10.1186/cc12537.
30. Critchell C.D., Savarese V., Callahan A., Aboud C., Jabbour S., Marik P. (2007) Accuracy of bedside capillary blood glucose measurements in critically ill patients. *Intensive Care Medicine*, 33(12): 2079–2084.
31. Meyfroidt G., Keenan D.M., Wang X., Wouters P.J., Veldhuis J.D., Van den Berghe G. (2010) Dynamic characteristics of blood glucose time series during the course of critical illness: Effects of intensive insulin therapy and relative association with mortality. *Critical Care Medicine*, 38(4): 1021–1029.
32. Finfer S., Chittock D.R., Su S.Y., Blair D., Foster D., Dhingra V., Bellomo R., Cook D., Dodek P., Henderson W.R., Hebert P.C., Heritier S., Heyland D.K., McArthur C., McDonald E., Mitchell I., Myburgh J.A., Norton R., Potter J., Robinson B.G., Ronco J.J. (2009) Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. NICE-SUGAR Study Investigators. *N Engl J Med*, 360(13): 1283–1297.
33. Umpierrez G.E., Hellman R., Korytkowski M.T., Kosiborod M., Maynard G.A., Montori V.M., Seley J.J., Van den Berghe G. (2012) Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients in Non-Critical Care Setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97: 16–38.
34. Алашеев А.М., Белкин А.А., Гаджиева Н.Ш., Дикарева Е.А., Кондратьев А.Н., Кондратьева Е.А., Кузьмин А.С., Лейдерман И.Н., Назаров Р.В., Полушин Ю.С., Почепко Д.В., Солдатов А.С., Шаталов В.И., Щеголев А.В. (2006) Нутритивная поддержка – как метод коррекции стрессовой гипергликемии у больных с церебральной недостаточностью травматического и циркуляторного генеза. *Интенсивная терапия*, 3: 170–176.
35. Левит А.Л., Белкин А.А., Лейдерман И.Н., Малкова О.Г., Гаджиева Н.Ш. (2008) Роль многоцентровых исследований в определении эффективности применения нутритивной поддержки. *Русский медицинский журнал*, 4: 35–40.
36. Сорокина Е.Ю., Клизуенко Е.Н., Панин А.Н., Кравец О.В., Бельх Л.С. (2014) Методы нутритивного обеспечения при проведении интенсивной терапии у пациентов с острым панкреатитом. *Біль, знеболювання та інтенсивна терапія*, 2: 12–25.
37. Compher C., Seto R.W., Lew J.I., Rombeau J.L. (1997) Dietary fiber and its clinical applications to enteral nutrition. In: Rombeau J.L. and Rolandelli R.H. (eds), *Clinical Nutrition: Enteral and Tube Feeding*, 3rd edition, WB Saunders, Philadelphia: 81–95.
38. Grizas S., Gulbinas A., Barauskas G., Pundzius J. (2008) A comparison of the effectiveness of the early enteral and natural nutrition after pancreatoduodenectomy. *Medicina (Kaunas)*, 44(9): 678–686.
39. Pasquel F.J., Spiegelman R., McCauley M., Smiley D., Umpierrez D., Johnson R., Rhee M., Gatcliffe C., Lin E., Umpierrez E., Peng L., Umpierrez G.E. (2010) Hyperglycemia During Total Parenteral Nutrition. An important marker of poor outcome and mortality in hospitalized patients. *Diabetes Care*, 33(4): 739–741.

40. Dissanaïke S., Shelton M., Warner K., O'Keefe G.E. (2007) The risk for bloodstream infections is associated with increased parenteral caloric intake in patients receiving parenteral nutrition. *Critical Care*, 11: 114. doi:10.1186/cc6167.
41. Umpierrez G.E., Smiley D., Robalino G., Peng L., Kitabchi A.E., Khan B., Le A., Quyyumi A., Brown V., Phillips L.S. (2009) Intravenous intralipid-induced blood pressure elevation and endothelial dysfunction in obese African-Americans with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 94: 609-614.
42. Weledji E.P. (2014) Cytokines and Postoperative Hyperglycaemia: From Claude Bernard to Enhanced Recovery after Surgery. *International Journal of Surgical Research*, 3(1): 1-6.
43. Adams G.R. (2010) Insulin-Like Growth Factor I Signaling in Skeletal Muscle and the Potential for Cytokine Interactions. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 42(1): 50-57.
44. Calder P.C., Jensen G.L., Koletzko B.V., Singer P., Wanten G.J.A. (2010) Lipid emulsions in parenteral nutrition of intensive care patients: current thinking and future directions. *Intensive Care Medicine*, 36(5): 735-749.
45. Pradelli L., Mayer K., Muscaritoli M., Heller A.R. (2012) n-3 fatty acid-enriched parenteral nutrition regimens in elective surgical and ICU patients: a meta-analysis. *Critical Care*, 16: 184. doi:10.1186/cc11668.
46. Barbosa V.M., Miles E.A., Calhau C., Lafuente E., Calder P.C. (2010) Effects of a fish oil containing lipid emulsion on plasma phospholipid fatty acids, inflammatory markers, and clinical outcomes in septic patients: a randomized, controlled clinical trial. *Critical Care*, 14: 5. doi:10.1186/cc8844.

Сорокіна Е.Ю.

СТРЕС-ІНДУКОВАНА ГІПЕРГЛІКЕМІЯ ПРИ КРИТИЧНИХ СТАНАХ: КОНЦЕПЦІЯ МЕТАБОЛІЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Дніпропетровська медична академія

Наведено огляд літератури, присвяченої проблемі розвитку стрес-індукованої гіперглікемії у хворих відділення інтенсивної терапії. Показано, що гіперглікемія при критичних станах у недіабетиків – патогномонічна ознака розвитку гіперметаболізму.

Корекція чинників стресу, які провокують запалення, дасть змогу значно поліпшити післяопераційні результати. Використання заходів ERAS-стратегії (адекватне знеболювання, коректна інфузійна терапія, епідуральна анестезія, раннє післяопераційне харчування, рання мобілізація пацієнта) знижує ризик розвитку стрес-індукованої гіперглікемії в післяопераційний період.

Моніторингування рівня глікемії дасть змогу поліпшити клінічний результат у пацієнтів відділення інтенсивної терапії, які одержують ентеральне або парентеральне харчування. Показано, що при стресовій гіперглікемії застосування раннього ентерального зондового харчування низьковуглеводною дієтою (Нутрикомп "Діабет") не спричиняє швидкого і різкого підвищення рівня глюкози в крові після введення суміші, нормалізує роботу кишечника та знижує швидкість всмоктування вуглеводів.

Обґрунтовано, що ω-3-жирні кислоти, включені в комплекс нутритивної підтримки, сприяють поліпшенню азотистого балансу, мають протизапальну дію, впливають на зниження синтезу прозапальних цитокінів, опосередковано сприяють зменшенню цитокініндукованої інсулінорезистентності.

Ключові слова. Стрес-індукована гіперглікемія, інсулінорезистентність при критичних станах, ERAS-стратегія, нутритивна підтримка.