

## ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ, КЛИНИКА И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

*Андижанский государственный медицинский институт  
ассистент кафедры Анестезиологии-реаниматологии и  
экстренной медицинской помощи*

*Ю.Ш.Озодбеков*

*Андижанский государственный медицинский институт  
магистр кафедры Эндокринологии*

*У.А.Озодбекова*

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

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

## INTENSIVE CARE, CLINICAL AND POSSIBLE WAYS FOR CORRECTING HYPERGLYCEMIA IN CRITICAL CONDITIONS

*Andijan State Medical Institute*

*assistant at the Department of Anesthesiology and Reanimatology and  
emergency medical care*

*Y.Sh.Ozodbekov*

*Andijan State Medical Institute*

*Master of the Department of Endocrinology*

*U.A.Ozodbekova*

**Summary.** The review presents the criteria, development mechanisms, pathophysiological consequences of stress hyperglycemia - one of the manifestations of metabolic dysfunction that complicates the course of various critical conditions, including sepsis, mechanical, thermal and surgical trauma, myocardial infarction and brain damage.

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

Термин «стрессорная гипергликемия» (СГ) появился в клинической практике с конца XIX века, когда начали регистрировать повышение уровня глюкозы в крови при тяжелых ранениях и инфекциях у лиц, не страдавших прежде сахарным диабетом (СД) [1]. По некоторым оценкам, около половины пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) имеют повышенный уровень глюкозы в крови. Установленная взаимосвязь тяжести состояния и повышения содержания глюкозы в крови длительное время рассматривалась в качестве адаптивной реакции на повреждение, не требующей неотложной коррекции [1]. В качестве потенциально позитивных эффектов гипергликемии отмечали необходимость повышенного энергетического обеспечения клеток, участвующих в воспалительной реакции, и плазмоекспандерное действие, обусловленное гиперосмолярностью при наличии гиповолемии [3]. Между тем в

последнее время стали накапливаться сведения, обосновывающие необходимость пересмотра устоявшейся позиции [18–22, 31, 32]. В связи с этим целью настоящей публикации явился анализ современного состояния проблемы, обсуждение целесообразности и путей устранения стрессорной гипергликемии у пациентов ОРИТ.

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

**Механизмы СГ при критических состояниях.** Углубление наших представлений о сути нарушений метаболизма при критических состояниях дало основание считать гипергликемию одним из проявлений синдрома гиперметаболизма, характерного для критических состояний различной природы, обусловленного повышением уровня контринсулярных гормонов, активацией липолиза, протеолиза и цикла Кори. Причиной изменения пострецепторного сигнала в клетках скелетной мускулатуры служит ингибция пируватдегидрогеназы — ключевого фермента, являющегося посредником между путем гликолиза Эмбдена — Мейергофа и циклом трикарбоновых кислот. Снижение активности пируватдегидрогеназы ведет к неполному окислению глюкозы, накоплению пирувата и стимуляции глюконеогенеза [3]. Важную роль в стабилизации гипергликемии в условиях стрессорного ответа на повреждение играет резистентность к инсулину клеток скелетной мускулатуры, гепатоцитов, жировой ткани в сочетании с относительной инсулиновой недостаточностью, связанной с ограниченной компенсаторной способностью  $\beta$ -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 табл. 1. При разных критических состояниях доминируют различные механизмы, реализующие СГ. Так, при механической травме главной причиной является повышение продукции глюкозы в печени, а не нарушение ее утилизации тканями [2, 3, 5]. При тяжелых ожогах на начальных этапах глюкагон — ведущий фактор, способствующий поддержанию гипергликемии. В дальнейшем, несмотря на повышение уровня инсулина в крови, сохраняющаяся длительное время СГ (более 3 нед.) в большей степени связана с инсулинорезистентностью [2, 25]. У септических больных, а также после травматичных оперативных вмешательств наиболее существенное значение в запуске СГ имеют провоспалительные цитокины [7].

**Гипергликемия, связанная с особенностями терапии.** Усилению и поддержанию иницированной 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 в связи со стимуляцией ими  $\alpha$ -адренорецепторов, глюкокортикостероидам (ГК), некоторым цитостатикам (циклоsporин, такролимус) [9–11]. Совместное введение катехоламинов и ГК в 3 раза чаще сопровождается развитием гипергликемии [7]. Гипергликемия может быть и результатом некорректно проводимого парентерального (ПП) или энтерального питания, она развивалась у 50 % пациентов, получавших при полном парентеральном

питании декстрозу, вводимую со скоростью более 4 мг/кг/мин [12]. Адекватность анестезиологической защиты и выбор ее метода также влияют на способность организма к поддержанию нормогликемии после хирургической травмы. Эпидуральная анестезия в большей степени, чем ингаляционная, предотвращает риск развития СГ в послеоперационном периоде [13]. Анестезия изофлюраном одновременно нарушает усвоение глюкозы и повышает ее продукцию. В то же время внутривенная анестезия с высокими дозами опиоидов в значительной мере ослабляет гипергликемический ответ на операционную травму [14, 16]. Действие операционного стресса может пролонгироваться в условиях отсутствия адекватной анальгезии и нейровегетативной стабилизации на этапе ОРИТ. Из экспериментальных исследований известно, что высвобождению глюкозы в системную циркуляцию способствует интенсивное волевическое возмещение, а выраженность резистентности к инсулину определяется длительностью операции и может сохраняться в течение нескольких недель [3].

**Патофизиологические следствия гипергликемии.** Гипергликемия в сочетании с инсулинорезистентностью может оказывать значимое дополнительное повреждающее воздействие, способствуя усугублению органной дисфункции по крайней мере посредством 3 механизмов: — снижения кислородного транспорта и нарушения водно-электролитного гомеостаза из-за стимуляции диуреза и дополнительных потерь жидкости; — стимуляции катаболизма структурных белков в силу недостатка поступления глюкозы в клетку; — гликозилирования белковых молекул и снижения их функциональной активности.

**Влияние гипергликемии на исход критических состояний.** К настоящему времени накопились доказательства бесспорной клинической значимости гипергликемии при следующих нозологиях и клинических ситуациях. Инсульт и черепно-мозговая травма. В ряде экспериментальных и клинических исследований получены доказательства влияния СГ на увеличение зоны ишемического повреждения головного мозга и ухудшение прогноза [17–19]. Статистически значимая корреляционная взаимосвязь обнаружена между содержанием глюкозы, фотореакцией зрачков и величиной внутричерепного давления в первые 24 ч после черепно-мозговой травмы (ЧМТ) [21]. А у пациентов с тяжелой ЧМТ уровень глюкозы, превышающий 200 мг/дл, ассоциировался с неблагоприятным исходом. У оперированных больных содержание глюкозы в крови являлось независимым предиктором исхода на протяжении 6 мес. Негативные последствия СГ связывают с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера, развитием ацидоза, которые могли способствовать расширению области инфаркта. Аналогичные выводы о влиянии СГ были сделаны и для популяции больных с инсультом. Наряду со снижением выживаемости (через 30 дней, 1 год и 6 лет) показано отрицательное влияние на функциональный исход у выживших больных, увеличение сроков госпитализации и материальных затрат [10, 13]. Инфаркт миокарда. Метаанализ, включивший в себя более 6000 пациентов с СГ на фоне инфаркта миокарда (ИМ), развившейся у 71 % лиц без СД, продемонстрировал ее негативное воздействие и при данной патологии [20]. Больные с уровнем глюкозы более 110 мг/дл имели риск смерти в 3,9 раза выше, чем пациенты с более низкими значениями. Причем если содержание глюкозы в крови находилось в диапазоне 146–181 мг/дл, существенно возрастал риск развития тяжелой сердечной недостаточности или кардиогенного шока. В качестве объяснений установленного неблагоприятного влияния СГ на течение ИМ

рассматриваются усиление оксидативного стресса и повышение продукции супероксидного аниона в митохондриях, в результате чего увеличивается электрическая нестабильность миокарда и усугубляется нарушение регуляции периферического сосудистого 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. Доказательства более высокой частоты инфекционных осложнений в послеоперационном периоде при возникновении СГ установлены относительно недавно [23, 24]. Большую склонность к возникновению инфекционных осложнений связывают с компрометацией механизмов антимикробной защиты в условиях СГ: доказано снижение бактерицидной активности крови, подвижности гранулоцитов, нарушение процесса фагоцитоза, активности комплемента и хемотаксиса. Характерно, что выраженность нарушений функциональной активности лейкоцитов напрямую сопряжена со степенью гипергликемии [25, 26]. В плане реализации негативного эффекта СГ большое значение придается гликозилированию белков — иммуноглобулинов, альбумина, тканевых протеинов. Внебольничная пневмония. В проспективном когортном исследовании в 6 госпиталях Канады изучено влияние гипергликемии на исход у 2471 пациента с внебольничной пневмонией, поступивших в стационар, но требующих госпитализации в ОРИТ [31]. Согласно плану анализа все больные по уровню глюкозы в крови при поступлении были разделены на 3 группы:  $\leq 11$  ммоль/л;  $> 11$  ммоль/л;  $\geq 6,1$  ммоль/л. В итоге при сравнении 2 первых групп была зарегистрирована более высокая летальность (13 % по сравнению с 9 %;  $p = 0,03$ ) у лиц, имевших уровень гликемии выше 11 ммоль/л. Выше оказалась и частота госпитальных осложнений различного характера (29 % по сравнению с 22 %;  $p = 0,01$ ). При сопоставлении с пациентами, у которых содержание глюкозы не превышало 6,1 ммоль/л, различие было еще более существенным: риск смерти был выше на 73 %, а вероятность осложнений — на 52 %. Корректировка групп пациентов по тяжести с помощью расчета индекса тяжести пневмонии (Pneumonia Severity Index) не изменила сделанного заключения. Каждое повышение уровня гликемии на 1 ммоль/л от верхней границы нормы увеличивало риск осложнений на 3 %. Тяжелая ожоговая травма. Персистирующая гипергликемия у детей с тяжелой ожоговой травмой ассоциировалась с более высоким риском развития бактериемии ( $0,42 \pm 0,04$  по сравнению с  $0,30 \pm 0,03$  — число позитивных культур/катетердней;  $p = 0,05$ ) и летального исхода (27 и 4 %;  $p = 0,05$ ) [15].

**Общая популяция больных ОРИТ.** Достаточно широкий диапазон повреждающих эффектов СГ и доказательства ухудшения клинических исходов в отдельных группах больных побудили к оценке ее воздействия на пациентов, госпитализируемых в ОРИТ, для которых характерен высокий риск летального исхода. Ретроспективное исследование, охватившее более чем 2-летний промежуток времени и включавшее 1826 последовательно госпитализированных в ОРИТ соматических и хирургических пациентов, было выполнено в Stamford Hospital (США) [28]. По результатам его анализа отмечено, что умершие больные в общей популяции и отдельных категориях (за исключением септического шока) имели достоверно более высокое содержание глюкозы в крови. Госпитальная летальность повышалась пропорционально уровню гликемии, составляя 42,5 % при

превышении значения в 300 мг/дл. Особо следует подчеркнуть, что стратификация трех сравниваемых групп по индексу тяжести APACHE II (0–14; 15–24 и  $\geq 25$  баллов) не изменила сделанного заключения. Установленная закономерность отмечалась во всех трех группах. Авторы делают вывод о том, что даже умеренная гипергликемия, регистрируемая после госпитализации в ОРИТ, ассоциируется со значимым повышением неблагоприятного исхода независимо от профиля больных. Однако в дальнейшем в проспективном обсервационном исследовании, касающемся, правда, исключительно соматических больных, выводы, сделанные в предыдущей работе, не получили подтверждения. Выполненный регрессионный анализ не идентифицировал уровень глюкозы в первые 24 ч пребывания в ОРИТ как значимый фактор риска смерти: таковыми служили балл по APACHE II и LOD (логистическая шкала органной дисфункции), необходимость искусственной вентиляции легких (ИВЛ), содержание альбумина и лактата [32].

Авторы делают вывод о том, что даже умеренная гипергликемия, регистрируемая после госпитализации в ОРИТ, ассоциируется со значимым повышением неблагоприятного исхода независимо от профиля больных. Однако в дальнейшем в проспективном обсервационном исследовании, касающемся, правда, исключительно соматических больных, выводы, сделанные в предыдущей работе, не получили подтверждения. Выполненный регрессионный анализ не идентифицировал уровень глюкозы в первые 24 ч пребывания в ОРИТ как значимый фактор риска смерти: таковыми служили балл по APACHE II и LOD (логистическая шкала органной дисфункции), необходимость искусственной вентиляции легких (ИВЛ), содержание альбумина и лактата [32].

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

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

**Периоперационный период у кардиохирургических больных.** Возникновение гипергликемии в ходе кардиохирургических оперативных вмешательств сочетается с

повышением осложнений и риска смерти у лиц, не страдающих СД, — относительный риск (ОР) равен 1,12 (1,06–1,19) [37].

**Эффективность контроля гликемии при критических состояниях.** Накопление доказательств неблагоприятного влияния СГ на течение ряда заболеваний, послеоперационного и посттравматического периодов наряду с экспериментальными доказательствами возникновения функциональных нарушений отдельных органов и систем послужили основанием для проведения контролируемых клинических исследований. Первое из них, проспективное контролируемое рандомизированное Leuven study, включало 1548 больных, которым были выполнены кардиохирургические операции (59 % — аортокоронарное шунтирование; 27 % — клапанное протезирование; 14 % — комбинированное вмешательство) [30]. Сразу при поступлении в ОРИТ пациентов рандомизировали на 2 группы: обычной и интенсивной инсулинотерапии (ИИТ). В группе обычной инсулинотерапии внутривенное введение инсулина начинали при уровне глюкозы выше 215 мг/дл, который удерживали в «коридоре» 180–200 мг/дл (10,0–11,1 ммоль/л). В группе ИИТ его введение начинали с уровня глюкозы, превышающего 110 мг/дл, стремясь достичь нормальных значений — 80–110 мг/дл (4,4–6,1 ммоль/л). У пациентов 2-й группы придерживались следующего протокола ИИТ. Пятьдесят единиц инсулина (актрапид) разводили в 50 мл физиологического раствора, который сохранял свою стабильность при температуре 25 °С в течение 24 ч. Введение инсулина осуществляли с помощью шприца-дозатора, режим дозирования определяли по исходному уровню гликемии: а) 6,1–12,2 ммоль/л — 2 ЕД/ч; б) > 12,2 ммоль/л — 4 ЕД/ч. Дальнейшую коррекцию дозирования проводили в зависимости от результатов динамической оценки содержания глюкозы: если оно превышало 7,8 ммоль/л — скорость введения увеличивали на 1–2 ЕД/ч, если оставалось в диапазоне 6,7–7,8 ммоль/л — на 0,5–1 ЕД/ч, а при значениях 6,1–6,7 ммоль/л — на 0,1–0,5 ЕД/ч до достижения значений в 4,4–6,1 ммоль/л. В случае выхода на заданный уровень глюкозы после установления стартовой скорости введения инсулина он сохранялся на прежних цифрах. При снижении уровня глюкозы до 3,3–4,4 ммоль/л дозирование инсулина снижали до 0,5 ЕД/ч и прекращали введение инсулина при более низких значениях. К введению глюкозы в виде 10-граммовых болюсов прибегали, когда ее содержание было ниже 2,2 ммоль/л, стремясь вернуться в заданный диапазон. Контроль содержания глюкозы в артериальной крови в первые сутки осуществляли каждые 1–2 ч до достижения нормогликемии и затем каждые 4 ч при достижении стабильных значений. В результате авторам удалось доказать, что устранение СГ и поддержание глюкозы крови в пределах 4,4–6,1 ммоль/л (в среднем  $5,7 \pm 1,1$  ммоль/л) приносит существенную клиническую пользу: снижается общая послеоперационная летальность (4,4 % по сравнению с 8,0 %;  $p = 0,04$ ), а у больных, пребывавших в ОРИТ более 5 дней, — 10,6 % по сравнению с 20,2 % ( $p = 0,005$ ). Кроме того, зафиксировано повышение выживаемости в субпопуляции больных с госпитальным сепсисом, осложнившим течение послеоперационного периода, на 32 %, а при развитии бактериемии — на 46 %. Немаловажным обстоятельством явилось также снижение затрат на интенсивную терапию, связанное с меньшей потребностью в проведении методов внепочечного очищения крови (гемодиализ), переливания эритроцитарной массы, назначения антибиотиков и возможностью более раннего прекращения ИВЛ. В последующем исследовательская группа, возглавляемая G. Van den Berghe, распространила данную стратегию на пациентов соматического ОРИТ [33]. Однако

результаты оказались заметно скромнее — повышения выживаемости удалось достичь только у пациентов, длительно пребывавших в ОРИТ (более 3 суток). В целом на сегодняшний день проведенный метаанализ результатов исследований приемлемого качества ( $n = 38$ ) позволил сделать следующее заключение: контроль уровня гликемии с помощью внутривенной инфузии инсулина позволяет снизить риск смерти на 15 % в общей популяции госпитализированных пациентов — отношение рисков (ОР) 0,85 (0,75–0,97), у хирургических больных — в большей степени: ОР = 0,58 (0,22–0,62) [39]. Важно подчеркнуть, что в исследованиях, в которых использовали тактику поддержания нормальных значений уровня глюкозы 4,4–6,1 ммоль/л, она имела преимущества перед концепцией сохранения умеренной гликемии — ОР = 0,71 (0,54–0,93). Для больных с ИМ обнаружена устойчивая тенденция к снижению летальности — ОР = 0,89 (0,76–1,03), статистически достоверное снижение риска смерти доказано лишь у тех из них, кто не получал реперфузионной терапии (первичная ангиопластика, тромболизис). Большинство исследователей отметили возникновение гипогликемических состояний (уровень глюкозы в крови менее 2,2 ммоль/л) на фоне ИИТ, их частота в среднем была в 3 раза выше, чем в контроле, — ОР = 3,4 (1,9–6,3). Развитие гипогликемии, как правило, не сопровождалось какими-либо тяжелыми клиническими проявлениями и последствиями. Однако ее частота была различной, варьируя в пределах 3–10 %, что побуждало некоторых авторов отказываться от ИИТ. Таким образом, на основании приведенных данных можно утверждать, что СГ — не просто критерий тяжести состояния, но и фактор, обладающий непосредственным влиянием на течение патологического процесса. Следует признать целесообразной необходимость строгого контроля уровня глюкозы в крови и поддержания нормогликемии.

**Патофизиологические механизмы клинической эффективности.** Установленные оптимистичные клинические результаты потребовали патофизиологического обоснования. В этом направлении сделан ряд шагов. В частности, необходимо было определить, с чем связан эффект — с контролем уровня гликемии или действием инсулина, который обладает способностью ограничивать синтез и секрецию провоспалительных цитокинов. Результаты *post hoc* анализа указывают на то, что позитивный эффект прежде всего связан с устранением гипергликемии, а не с антицитокиновым действием инсулина: потребность в высоких дозах инсулина сочеталась с неблагоприятным исходом [33]. И все же сомнения оставались, поскольку известны и другие потенциально значимые для критических состояний эффекты инсулина: снижение потребности в кислороде, торможение апоптоза, активация фибринолиза, восстановление функции макрофагов. В значительной мере они были устранены после проведения корректного экспериментального исследования, доказавшего приоритетность поддержания нормогликемии в предупреждении развития или прогрессирования эндотелиальной, печеночной, почечной дисфункции и снижении летальности. Инсулин оказывал независимое от влияния на уровень глюкозы действие, состоявшее в повышении контрактильности миокарда и частичном восстановлении способности моноцитов и нейтрофилов к фагоцитозу.

**Контроль гликемии и реальная клиническая практика.** Сохранение нормогликемии вполне вписывается в современную стратегию интенсивной терапии критических состояний — полноценной поддержки функции наряду с ИВЛ, компенсацией гиповолемии, нормализацией сосудистого тонуса и контрактильной способности

миокарда, искусственным питанием. Полученные доказательства послужили основанием для включения контроля гликемии в международные междисциплинарные рекомендательные протоколы. Между тем, как в случае внедрения в практику любой новации, возникает ряд вопросов и реальных проблем. Начнем с вопросов. 1. Подавляющее большинство работ, включенных в метаанализ, касается кардиохирургических и кардиологических больных. Вывод об эффективности при сепсисе сделан на основании субпопуляционного анализа данных пациентов преимущественно с ангиогенным сепсисом. Можно ли экстраполировать его результаты на другие категории пациентов — с тяжелой ЧМТ, острыми нарушениями мозгового кровообращения, обширными абдоминальными операциями, термической и механической травмой? Мы полагаем, что, за исключением больных с сепсисом, нельзя. Полученные данные являются лишь основанием для организации отдельных специальных исследований, касающихся других нозологических категорий и клинических ситуаций, обладающих своими специфическими особенностями. 2. «Коридор» гликемии 4,4–6,1 ммоль/л — зона риска гипогликемии, в особенности на фоне постоянной инфузии инсулина. Существует ли клиническая разница при поддержании гликемии на уровне 6,0–8,0; 4,4–6,1 и 10,0–11,1 ммоль/л? Ответа на вопрос пока нет. Несмотря на отсутствие неблагоприятных последствий в Leuven study, именно риск развития тяжелой гипогликемии является главным препятствием для широкого внедрения в повседневную клиническую практику ИИТ. С нашей точки зрения, использование ИИТ возможно лишь в ОРИТ с высоким уровнем дисциплины и организации работы, наличием в достаточном количестве квалифицированного персонала и соответствующего оборудования. Важнейшим моментом перед использованием тактики ИИТ является выполнение комплекса современных рекомендаций по гемодинамической и респираторной поддержке, аналгоседации, антимикробной терапии, не говоря уже о радикальной санации инфекционного очага, устранении других причин критического состояния. Их реализация — воздействие на причины гипергликемии. Особого рассмотрения в свете новых данных требует стратегия проведения искусственной нутритивной поддержки (НП).

**Гипергликемия и оптимизация выбора нутритивной поддержки.** Очевидность неблагоприятного влияния СГ и аргументация строгого контроля уровня гликемии в процессе интенсивной терапии диктуют реаниматологу необходимость более внимательно относиться к проведению НП. Действительно, хорошо известно, что одним из осложнений полного парентерального питания служит гипергликемия [42]. Не настало ли время под флагом борьбы с гипергликемией отказаться от проведения парентерального питания (ПП) в пользу более физиологичного энтерального? С позиций существующих знаний мы должны ответить — нет! В пользу такого заключения свидетельствуют многочисленные исследования, клинический опыт и результаты длительного использования ПП на практике. Позиция большинства специалистов — это два метода искусственного питания, которые дополняют друг друга в различной степени в зависимости от состояния желудочно-кишечного тракта [42, 43]. Более того, в метаанализе, объединившем контролируемые исследования высокого качества (уровень I), опубликованном в 2005 г., показано повышение выживаемости больных, получавших ПП с первых суток поступления в ОРИТ, если не было возможности проведения энтеральной НП, в сравнении с теми, у кого таковой тактики не придерживались [41]. Отношение шансов развития летального исхода для всех больных, включенных в исследование, — 0,51 (0,27–

0,91). И наконец, в исследовании van den Berghe продемонстрировано снижение летальности и в группе лиц, у которых в силу необходимости проводили полное ПП, — 22,3 % по сравнению с 11,1 % ( $p < 0,05$ ), а общая стратегия заключалась в поэтапном переходе от парентерального к энтеральному питанию. Между тем отмеченная авторами необходимость использования более высоких доз инсулина для достижения нормогликемии должна быть принята во внимание.

**Технология проведения ПП.** Оценка правильности проведения ПП в 140 ОРИТ США показала, что 47 % больных имели респираторный коэффициент (отношение продукции  $CO_2$  к потреблению  $O_2$ ) выше 1,0. Данный факт был связан с избыточным введением глюкозы —  $4,48 \pm 1,88$  мг/кг/мин (до 2–2,5 л 25% раствора в сутки) и гипергликемией. Особенно большую нагрузку получали ожоговые больные — 6,1 мг/кг/мин. Оказалось, что излишнему введению глюкозы помимо высокой концентрации раствора способствовало и раздельное введение нутриентов. Среди осложнений в процессе ПП регистрировались гипер осмолярные состояния и нарушения сознания. Анализ ситуации 10 лет спустя в госпиталях, в которых внедрили новую технологию ПП «три в одном» и отказались от инфузий 25% глюкозы, показал снижение до минимума числа отмечавшихся ранее осложнений [49]. Об уменьшении риска метаболических осложнений при использовании ПП в варианте «все в одном» сообщают и другие авторы [9, 45]. В настоящее время готовые к использованию препараты «три в одном» в 3-камерном пакете считаются стандартом как для краткосрочного, так и для длительного ПП взрослых пациентов. Наиболее часто применяемым 3-компонентным препаратом в Европе является Кабивен, представляющий собой пакет, состоящий из 3 камер, содержащих раствор аминокислот (Вамин 18), жировую эмульсию (Интралипид) и 19% раствор глюкозы. Камеры разделены перегородками. Перед применением содержимое пакетов смешивается путем открытия специального фиксатора. Кроме того, преимущества применения технологии «три в одном» перед изолированным введением раствора аминокислот, жировой эмульсии и глюкозы заключаются в отсутствии необходимости рассчитывать дозу, скорость инфузии отдельно аминокислот, жировой эмульсии и глюкозы, соотношение вводимых аминокислот и энергии и соотношение глюкозы и жиров. Используя 3-камерный пакет, следует лишь выбрать его нужный размер с учетом массы тела пациента. При этом практически исключается риск ошибок в дозировании и технике проведения ПП [9].

**Выбор сред при искусственном энтеральном питании.** Еще раз подчеркнем, что стратегия постепенного перехода от полного ПП к полному или преобладающему энтеральному питанию является на сегодняшний день доминирующей. Вместе с тем в свете обсуждаемой проблемы у пациентов с СГ представляется оправданным отдавать предпочтение специализированным смесям, предназначенным для больных СД. К этой группе специализированных диет относятся диазон, диасип, глюцерна и др. Общим для них является сниженное содержание углеводов и увеличение жирового компонента, за счет которого в первую очередь и осуществляется энергетическая поддержка. Важной характеристикой данных сред является более низкий гликемический индекс (ГИ), под которым понимают отношение площади под кривой содержания глюкозы в крови в течение 2 ч после приема 50 г испытываемой смеси к площади под кривой содержания глюкозы после приема 50 г чистой глюкозы. Наименьшие значения ГИ по отношению к стандартным диетам обнаружены для диазона и диасипа. Полагают, что снижение

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

**Роль глутамина.** Дипептиды глутамина включены в рекомендации и стандарты европейских ассоциаций парентерального и энтерального питания. Внутривенное введение дипептидов глутамина восполняет дефицит глутамина, развивающегося при критических состояниях, улучшая тем самым азотистый баланс, снижая гиперкатаболизм и восстанавливая барьерную и иммунную функцию кишечника. Доказано, что введение глутамина снижает частоту инфекционных осложнений и летальность у хирургических больных [45–47]. Идея использования глутамина при СГ связана с экспериментальными исследованиями, демонстрирующими способность аланин-глутамин (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 — индекс по шкале тяжести травмы (Injury Severity Score)  $> 20$  и  $< 75$  баллов [48].

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

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

#### Литература

1. Lewis K., Kane S., Bobek M. et al. Intensive insulin therapy for critically ill patients // *Annals of Pharmacotherapy*. 2004; 38 (37): 1243-51.
2. Carter E.A. Insulin resistance in burns trauma // *Nutr. Rev.* 1998; 56: 170-6.

3. Deitch E.A., Vincent J.-L., Windsor A. Sepsis and multiple organ dysfunction: a multidisciplinary approach. — Philadelphia, Pa: W.B. Saunders, 2002.
4. Jeevanandam M., Young D.H., Shiller W.R. Glucose turnover, oxidation, and index recycling in severely traumatized patients // *J. Trauma Infect. Crit. Care.* 1990; 30: 582-9.
5. Shamoon H., Hendler R., Shervin R.S. Sinergistic interactions among anti-insulin hormone in the pathogenesis of stress hyperglycemia in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 1981; 52: 1235-41.
6. Shervin R.S., Sacca L. Effects of epinephrine on glucose metabolism in humans: contribution of the liver // *Am. J. Physiol.* 1984; 247: 157-65.
7. Connolly C.C., Steiner K.E., Stevenson R.W. et al. Regulation of lipolysis and ketogenesis by norepinephrine in conscious dogs // *Am. J. Physiol.* 1991; 261: 466-72.
8. Montori V.M., Basu A., Erwin P.J. et al. Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature // *Diabetic Care.* 2002; 25: 583-93.
9. Kwoun M.O., Ling P.R., Lydon E. et al. Immunologic effects of acute hyperglycemia in nondiabetics rats // *JPEN.* 1997; 21: 91-5.
10. Kehlet H., Brandt M.R., Prange-Hansen A. Effect of epidural analgesia on metabolic profiles during and after surgery // *Br. J. Surg.* 1979; 66: 543-6.
11. Sriecker T., Carli F., Sheiber M. et al. Propofol/sufentanil anesthesia supresses the metabolic and endocrine response during, not after low abdominal surgery // *Anest. Analg.* 2000; 90: 450-5.
12. Gore D.C., Chikes D., Hegggers J. et al. Associated of hyperglycemia mortality after severe burn injury // *J. Trauma.* 2001; 51: 540-4.