

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Прелоус Ирина Николаевна

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВЫХ МЕТОДОВ КОРРЕКЦИИ
СТРЕССОВОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЙ
РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ С ОСТРОЙ
ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Лейдерман Илья Наумович

Екатеринбург 2015

Оглавление диссертации

	ОГЛАВЛЕНИЕ	2
	ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1	СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОБЛЕМЕ СТРЕССОВОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ (Обзор литературы)	11
	1.1. Патогенез развития метаболических нарушений при критических состояниях.....	11
	1.2. Патофизиологические аспекты гипергликемии.....	15
	1.3. Последствия стрессовой гипергликемии при критических состояниях.....	19
	1.4. Эффективность контроля гликемии при критических состояниях.....	21
	1.5. Способы коррекции стрессовой гипергликемии.....	22
Глава 2	МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	28
	2.1. Дизайн исследования, клиническая характеристика больных.....	28
	2.2. Характеристика методов обследования.....	32
	2.3. Стратегия интенсивной терапии.....	34
	2.4. Методы исследования морфологической картины микроциркуляторного русла.....	39
	2.5. Методы статистической обработки.....	40
Глава 3	СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРВИЧНЫХ И ВТОРИЧНЫХ КРИТЕРИЕВ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТЕНСИВНОЙ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ СТРЕССОВОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ В ГРУППАХ АНАЛОГА ИНСУЛИНА УЛЬТРАКОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ И КОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ.....	41
	3.1. Сравнительная оценка динамики гликемии.....	41
	3.2. Оценка осложнений интенсивной инсулинотерапии в исследуемых группах.....	45
	3.3. Динамика расхода инсулина.....	46
	3.4. Динамика вторичных критериев эффективности.....	48
	3.5. Оценка маркеров нутриционного статуса.....	52
	3.6. Сравнительный анализ параклинических параметров.....	54
	3.7. Оценка выраженности патоморфологических изменений микроциркуляторного русла у пациентов с острой	

хирургической патологией органов брюшной полости, осложненной развитием стрессовой гипергликемии.....	55
Глава 4. ВЛИЯНИЕ РАННЕГО ЭНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ В «МАЛООБЪЕМНОМ» РЕЖИМЕ НА КЛИНИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДА ИНТЕНСИВНОЙ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ.....	65
4.1. Сравнительная оценка первичных критериев эффективности.....	65
4.2. Оценка осложнений интенсивной инсулинотерапии.....	70
4.3. Динамика расхода инсулина.....	71
4.4. Динамика вторичных критериев эффективности.....	73
4.5. Оценка маркеров нутриционного статуса.....	79
4.6. Сравнительный анализ параклинических параметров.....	82
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	84
ВЫВОДЫ.....	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	94
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	95
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	96

ВВЕДЕНИЕ

В конце XIX века внимание ученых привлекла проблема гипергликемии у пациентов, перенесших те или иные оперативные вмешательства, инфаркт миокарда, страдающих травматической болезнью, с ожоговым шоком, которые ранее не имели в анамнезе сахарного диабета. Это состояние получило название «стрессовая гипергликемия» [25, 10, 19, 26, 37, 168].

Повышение уровня глюкозы в крови наблюдают практически у половины пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Тесная связь тяжести состояния с гипергликемией в течение ряда лет считалась адаптивной реакцией организма на повреждение, что не предусматривало терапевтической коррекции. Однако в последние годы появились публикации, в которых ставится под сомнение привычное представление о целевом уровне гликемии у пациентов, проходящих лечение в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии [5, 37, 88, 168].

«Гликемический контроль» занял одно из центральных мест в медицинской литературе, посвященной вопросам интенсивной терапии критических состояний. Так, если в 2000 году имелось всего лишь 14 публикаций, где понятия «глюкоза» и «интенсивное наблюдение» были зарегистрированы как исследовательские термины, то к маю 2014 года их число возросло до 6152 [2, 4, 45–46, 82, 94, 129, 182–190].

В настоящее время не ставится под сомнение развитие инсулинорезистентности у пациентов в критических состояниях. У них формируется толерантность к глюкозе и гипергликемия, что нашло свое отражение в термине «хирургический (травматический) диабет» [90, 11, 129, 194]. Пороговые значения стрессовой гипергликемии до настоящего времени остаются предметом широкой дискуссии. Подавляющее большинство авторов стресс-индуцируемую гипергликемию рассматривают как повышение концентрации глюкозы в крови у больных, ранее не страдавших сахарным диабетом, до уровня выше 8,3 ммоль/л [25, 37, 168].

Длительная гипергликемия приводит к образованию гликозилированных мембранных и плазменных протеинов, угнетая их специфические функции, в том числе рецепторную, транспортную и иммунную. В результате гипергликемия сопровождается изменениями рН, осмолярности плазмы, нарушениями волемического статуса, специфической и неспецифической защиты организма [76, 144, 156].

В настоящее время доказана необходимость сохранения эугликемии у пациентов с urgentными хирургическими заболеваниями, находящихся в критическом состоянии в отделении реанимации и интенсивной терапии. Важность контроля гликемии отмечена в международных междисциплинарных рекомендательных протоколах. Интенсивная инсулиноterapia включает в себя непрерывную инфузию инсулина короткого действия со скоростью, необходимой для достижения уровня гликемии ниже 8,3 ммоль/л [5, 25, 168]. Однако использование инсулина короткого действия с целью достижения нормогликемии остается спорным, т. к. небольшая передозировка препарата чревата серьезными осложнениями. Многочисленными исследованиями доказано, что ИИТ у 5–8% больных приводит к гипогликемии, при которой показана экстренная коррекция состояния больного [4–5, 22, 103, 118, 122, 155].

Высокая вероятность развития тяжелой гипогликемии в результате назначения инсулина короткого действия – главный сдерживающий фактор широкого применения метода в клинической практике. Именно поэтому в большинстве крупных исследований, оценивающих эффективность ИИТ у больных в критических состояниях, наиболее спорным моментом является не эффективность, а безопасность методики в связи с высоким риском гипогликемического состояния. Технологический прорыв в области фармакологии позволил дать клинической медицине абсолютно новые препараты инсулина [5, 7]. В современной эндокринологии появились новые тенденции в инсулинотерапии: были получены принципиально новые безопасные короткодействующие высокоочищенные генно-инженерные препараты аналогов инсулина [7, 12, 23, 92].

Актуальность темы не вызывает сомнения, что связано с отсутствием исследований по коррекции стрессовой гипергликемии с использованием новых препаратов инсулина и новых методов нутритивной поддержки пациентов ОРИТ с острой хирургической патологией органов брюшной полости. Это и определило цели и задачи нашего исследования.

Цель исследования

Разработать и оценить эффективность новых методик коррекции стрессовой гипергликемии у пациентов ОРИТ с острой хирургической патологией органов брюшной полости.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность, преимущества и недостатки проводимой интенсивной инсулинотерапии с использованием инсулина короткого действия с целью коррекции стрессовой гипергликемии.
2. Оценить влияние стрессовой гипергликемии и метода интенсивной инсулинотерапии с использованием инсулина короткого действия на выраженность поражения эндотелия сосудов сальника.
3. Разработать новую методику интенсивной коррекции стрессовой гипергликемии.
4. Провести сравнительный анализ клинической эффективности метода «малообъемной» нутритивной поддержки с методом интенсивной инсулинотерапии с использованием инсулина короткого действия и разработанной новой методикой.

Научная новизна

1. Впервые показано, что развитие стрессовой гипергликемии сопровождается более грубым морфологическим повреждением эндотелия, чем при нормогликемии, а проведение метода интенсивной инсулинотерапии способствует нормализации структуры эндотелиальной выстилки сосудов

микроциркуляторного русла у пациентов ОРИТ с острой хирургической патологией органов брюшной полости.

2. Разработанная новая методика интенсивной инсулинотерапии ультракороткими аналогами инсулина эффективно и безопасно корректирует уровень глюкозы крови, нормализует показатели углеводного обмена, а также предотвращает развитие гипогликемического состояния.
3. Нутритивная поддержка в «малообъемном» режиме позволяет сократить расход инсулина в схеме ИИТ и способствует более адекватной коррекции нутриционного статуса у пациентов ОРИТ с острой хирургической патологией органов брюшной полости.

Практическая значимость работы

1. Традиционный способ инсулинотерапии с использованием инсулина короткого действия эффективно корректирует углеводный обмен, но сопровождается повышенным расходом инсулина, высоким риском гипогликемических осложнений и требует тщательного мониторинга гликемии во время проведения этой методики в условиях ОРИТ.
2. Разработана новая методика коррекции стрессовой гипергликемии с использованием аналога инсулина ультракороткого действия, которая позволяет безопасно и эффективно нормализовать уровень глюкозы крови у пациентов с острой хирургической патологией органов брюшной полости в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.
3. У больных ОРИТ с острой хирургической патологией органов брюшной полости и стрессовой гипергликемией целесообразно использовать метод ранней «малообъемной» нутритивной поддержки для стабилизации нутриционного статуса и более эффективной коррекции стрессовой гипергликемии.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Методика инсулинотерапии с использованием инсулина короткого действия корректирует стрессовую гипергликемию, но не нормализует основные показатели углеводного обмена: сохраняются максимальные показатели гликемии на фоне ИИТ, отмечается наибольший расход инсулина, высокая частота гипогликемии.
2. Инсулинотерапия нормализует углеводный обмен и улучшает состояние эндотелиальной выстилки сосудов микроциркуляторного русла у больных с острой хирургической патологией органов брюшной полости, находящихся в критическом состоянии. Стрессовая гипергликемия является отражением тяжести СВР и более тяжелой эндотелиальной дисфункции.
3. Разработанная новая методика ИИТ с использованием аналога инсулина ультракороткого действия эффективно стабилизирует концентрацию глюкозы в крови без развития гипогликемии, снижает общий и среднесуточный расход инсулина.
4. Использование методики ранней «малообъемной» нутритивной поддержки позволяет предотвратить развитие тяжелой нутриционной недостаточности, а также более эффективно корректировать стрессовую гипергликемию.

Внедрение результатов диссертации

Результаты работы внедрены в практику отделения реанимации и интенсивной терапии в государственном бюджетном учреждении здравоохранения Пермского края «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница», отделении реанимации и интенсивной терапии государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края «Городская клиническая больница № 1». Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре анестезиологии, реаниматологии и непрерывного дополнительного последипломного образования ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Связь работы с научными программами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, номер государственной регистрации 01.2.00800815.

Апробация работ и публикации

Основные положения и результаты исследования доложены, обсуждены и одобрены на 5-й межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Актуальные вопросы интенсивной терапии и анестезиологического обеспечения в многопрофильном стационаре» (Пермь, 2008), 6-й межрегиональной междисциплинарной конференции «Актуальные вопросы сопроводительной терапии в многопрофильном стационаре» (Пермь, 2009), 8-й межрегиональной междисциплинарной конференции «Актуальные вопросы сопроводительной терапии в многопрофильном стационаре» (Пермь, 2011), научно-практической конференции «Современные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Уральский форум 2012. Европа – Азия» (Екатеринбург, 2012), 9-й межрегиональной междисциплинарной конференции «Актуальные вопросы сопроводительной терапии в многопрофильном стационаре» (Пермь, 2012), 9-й Всероссийской научно-методической конференции с международным участием «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (Геленджик, 2012), научно-практической конференции «Современные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Уральский форум 2014. Европа – Азия» (Екатеринбург, 2014).

Всего по теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, входящих в список рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Автор лично осуществлял отбор пациентов для исследования, проводил конвертирование, назначал необходимые обследования, проводил анализ результатов инструментальных исследований, сбор и систематизацию

полученного клинического материала с составлением статистических таблиц и статистической обработкой результатов.

Структура и объем работы

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 117 страниц текста и состоит из введения, 4-х глав, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 202 источника, из которых 172 – зарубежные. Работа иллюстрирована 38-ю таблицами и 19-ю рисунками.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОБЛЕМЕ СТРЕССОВОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Нарушение углеводного обмена у больных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, до последнего времени рассматривалось как состояние, демонстрирующее тяжесть основного заболевания. Однако интенсивное лечение нарушений углеводного обмена с целью поддержания эугликемии может иметь лечебный эффект и влиять на уровень смертности и продолжительности пребывания больных в отделении реанимации и интенсивной терапии. Данное обстоятельство привлекает внимание к проблеме коррекции нарушений углеводного обмена у больных в критических состояниях.

Пороговые значения стрессовой гипергликемии различными авторами трактуются в широких пределах. При этом большинство из них под стресс-индуцируемой гипергликемией понимают состояния у пациентов, не имеющих указаний на СД в анамнезе, при которых уровень глюкозы крови превышает 8,3 ммоль/л [4, 10, 25, 37, 74, 168]. Данное состояние также можно диагностировать по результатам предыдущих медицинских обследований или определив уровень гликозилированного гемоглобина HbA1c. Если HbA1c >6,5%, то у пациента диабет развился до госпитализации [3, 5, 11, 91].

Стрессовая гипергликемия является неотъемлемой частью синдрома системной воспалительной реакции организма. В настоящее время достаточно полно раскрыты комплексные изменения при обмене энергии, углеводов, липидов и белков, возникающие у пациентов в критических состояниях.

1.1 Патогенез развития метаболических нарушений

Симптомокомплекс системной воспалительной реакции характеризуется той или иной степенью выраженности воспалительных процессов в органах и системах. Суммарные эффекты, оказываемые медиаторами повреждения, формируют системную воспалительную реакцию, или синдром системного воспалительного ответа – SIRS (СВР) (рисунок 1).

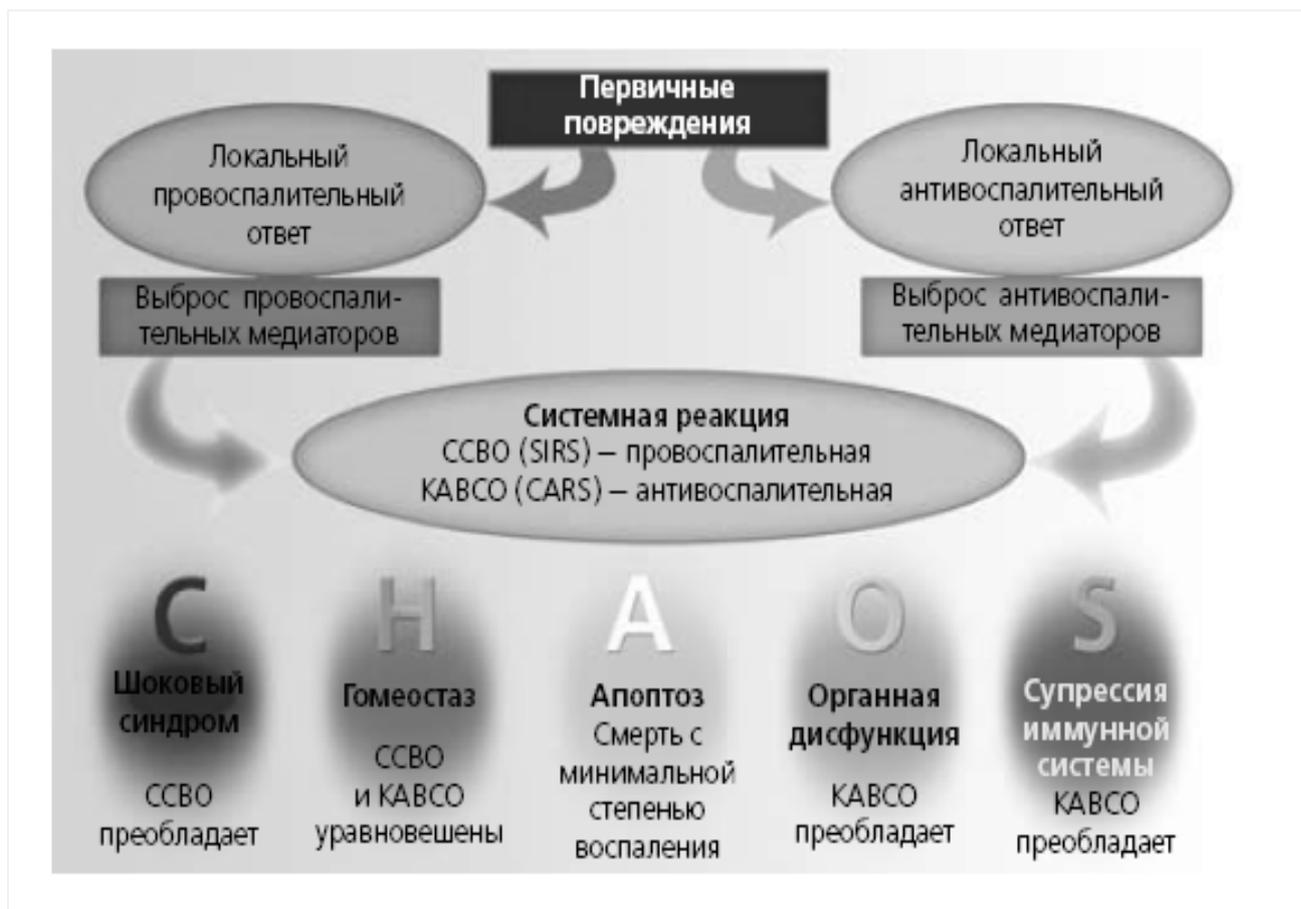


Рисунок 1. Патогенез системной воспалительной реакции по R. Bone, 1996 г.

Сегодня выделяют пять фаз развития системной воспалительной реакции. R. Bone охарактеризовал первую фазу локальной выработкой медиаторов про- и противовоспалительных систем в ответ на травму, инфекционные заболевания и ишемию. Во второй фазе формируется первичная системная реакция, происходит выброс про- и противовоспалительных медиаторов в системный кровоток. Третья фаза характеризуется массивным системным воспалением. В четвертой фазе происходит формирование компенсаторной противовоспалительной реакции и

развитие вторичного иммунодефицита – так называемого «иммунного паралича». Пятая фаза характеризуется иммунологическим диссонансом [15].

Развитие системного эндотелиоза является следствием дисрегуляторных расстройств нейрогенной и гуморальной систем. Дисфункция эндотелия сопровождается не только микроциркуляторными реакциями отдельного органа, но и вызывает системные сосудистые реакции организма. В результате развивается полиорганная недостаточность [6, 15, 22, 28, 61, 98].

Системный эндотелиоз служит фактором риска формирования следующих патофизиологических нарушений: возникает перераспределение объема циркулирующей крови, развивается дисбаланс транспорта и потребления кислорода и нарушаются метаболические процессы [6, 22, 28, 61, 98–99, 136–137]. Механизмы развития этих патофизиологических сдвигов при критических состояниях до сих пор окончательно не раскрыты [6, 15, 22, 44, 132]. Остается много неясного в патогенезе метаболических нарушений. Выявлен ряд особенностей нарушения обмена веществ при системной воспалительной реакции. Они включают гиперметаболизм, высокий расход энергосубстратов и пластического материала, катаболизм белков, невосприимчивость тканей к введению натуральных питательных веществ – макро- и микронутриентов. В настоящее время эти нарушения большинство авторов объединяют в синдром гиперкатаболизма (гиперметаболизма, «аутоканнибализма») [14–15, 44, 132].

Одним из клинических проявлений метаболического ответа на системное повреждение является гипергликемия и толерантность тканей к глюкозе, характерные для всех типов критических состояний, в том числе у больных, не страдающих диабетом. Этот феномен, возникающий после анестезии, операции, травмы [34, 51, 67, 73, 79, 97, 11, 116, 143, 157–159, 194] или ожога [33, 42, 114, 127, 135, 170], описан еще в 30-е годы прошлого века как псевдодиабет обожженных [30]. Подобные изменения отмечаются также при инфаркте миокарда и в сердечно-сосудистой хирургии [68–69, 104–105, 115, 128, 173, 193]. Метаболические изменения, возникающие после травмы, условно делятся на два периода, или на две фазы [15, 25, 44, 32]. Первая фаза, возникающая

непосредственно после травмы, – так называемая ebb-фаза – характеризуется замедлением метаболической активности и снижением потребления кислорода. Как правило, сопровождается гипергликемией, повышенным гликолизом, замедленным окислением глюкозы, замедленным глюконеогенезом, низким окислением пирувата. Обычно в течение нескольких часов (12–24 ч) ebb-фаза переходит во flow-фазу (со 2-х по 14–21-е сутки), когда скорость метаболических процессов повышается. Причем чем тяжелее травма – тем выше скорость метаболизма. Отмечается активация симпатoadреналовой системы, гипердинамия, повышается потребление кислорода, усиливаются мышечный протеолиз и катаболизм белка, происходит увеличение экскреции калия. Эта фаза сопровождается задержкой жидкости, натрия, развитием толерантности к глюкозе и гипергликемией, повышенным глюконеогенезом и гликолизом [15, 25, 44].

Аминокислоты, необходимые для синтеза протеинов и осуществления репарационных процессов в поврежденных тканях, образуются из мышечного белка. В то же время аминокислоты используются как субстрат для глюконеогенеза, что усиливает катаболизм протеинов и требует дополнительных затрат энергии [15, 25, 161].

Известно, что после травмы повышается секреция кортикостероидов. Развивается так называемый общий адаптационный синдром, при котором наблюдается взаимосвязь между гормональными и метаболическими изменениями при стрессе. При возникновении неотложного (критического) состояния отмечается повышение секреции катехоламинов. Высокий уровень кортизола и катехоламинов может сохраняться в течение нескольких недель после травматического воздействия. Это зависит от тяжести повреждения и развивающихся осложнений [15, 25, 132].

1.2. Патофизиологические аспекты гипергликемии

Механизмы повреждающего действия гипергликемии до конца не изучены и отражены в нескольких гипотезах. Невосприимчивость к действию инсулина миоцитов, гепатоцитов и опудоцитов на фоне относительной инсулиновой

недостаточности, возникающей в связи со снижением компенсаторных возможностей α -клеток поджелудочной железы, приводит к появлению устойчивой гипергликемии в ответ на стрессорное воздействие. Повышение выброса глюкозы в кровь из печени в результате активации глюконеогенеза, а не снижение ее потребления является главной причиной гипергликемии при механической травме. Первопричина, способствующая поддержанию гипергликемии в крови у больных с ожоговым шоком на начальных этапах повреждения, – глюкагон. Последующая длительно сохраняющаяся гиперинсулинемия не влияет на уровень глюкозы крови из-за развития инсулинорезистентности тканей [4, 25, 28, 33, 42, 114, 127].

Из-за недостаточного поступления глюкозы в клетку усиливается катаболизм структурных белков, увеличивается диурез и дополнительные потери жидкости приводят к нарушению водно-электролитного баланса организма, гликозилирование белковых молекул приводит к снижению их функциональной активности. Все вышперечисленные факторы в совокупности оказывают потенцирующее повреждающее воздействие и отягощают органную дисфункцию, развившуюся вследствие гипергликемии и инсулинорезистентности [21, 25, 44, 132].

Критические состояния сопровождаются нарушениями регуляции глюконеогенеза, что проявляется повышением внутрипеченочного синтеза глюкозы (глюконеогенез), несмотря на имеющуюся гипергликемию и нормальный синтез инсулина. Также в скелетной мускулатуре и миокарде нарушаются процессы потребления глюкозы [45, 54, 65, 69, 99, 146, 195].

В целом захват глюкозы у больных в критических состояниях повышен, но данный механизм имеет место в тех тканях, которые независимо от инсулина потребляют глюкозу, таких как нервная система и клетки крови [63, 76, 78]. Наиболее тяжелые варианты стрессовой гипергликемии характерны для пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода заболевания [35, 50, 55–56, 80, 82–83, 100, 102, 117, 119, 180]. Также известно, что под воздействием гормонов (катехоламинов, кортизола, глюкагона и фактора роста),

провоспалительных цитокинов и сигналов нервной системы происходит повреждение функции рецепторов к инсулину на поверхности клеток [42, 49, 62, 201].

В частности, выброс ИЛ-6 ингибирует процессы фосфорилирования тирозина в рецепторе инсулина и подавляет передачу сигнала, а также способствует разрушению субстрата на инсулиновом рецепторе [6, 76]. Более того, как эндогенные, так и экзогенные катехоламины напрямую подавляют секрецию инсулина клетками поджелудочной железы. Ряд катехоламинов, в частности ангиотензин-2, обладает прямым антиинсулиновым воздействием.

Развитие гипергликемии способствует активации нейтрофилов, и их взаимодействие с эндотелием приводит к нарушению выработки оксида азота, что влечет за собой нарушение перфузии тканей и их ишемию [6, 22, 28, 61, 96]. Гипергликемия служит фактором риска усиления протеолиза даже в условиях гиперинсулинемии. Повышение уровня глюкозы в крови оказывает ингибирующее воздействие на метаболические пути в митохондриях, что влечет за собой оксидантный стресс и активацию системы перекисного окисления липидов [98–99, 101, 113, 124, 136, 137]. Эти процессы активируют выброс эндогенного оксида азота, что дестабилизирует электрический потенциал мембран миокардиоцитов, меняя тем самым тонус периферических сосудов. Избыточный расход глюкозы и окислительное фосфорилирование провоцируют еще большую выработку пероксинитрита. Оксид азота и его производные подавляют активность цепочки электронов в митохондриях, в результате чего нарушаются процессы детоксикации перекисей, стимулируются процессы апоптоза [1, 76, 144, 156, 107].

Длительная гипергликемия приводит к гликозилированию различных мембранных и плазменных белков, снижая их специфическую функцию (катализаторную, рецепторную, транспортную или иммунную). В итоге выраженная гипергликемия приводит к полиорганной недостаточности, изменению рН, осмолярности плазмы, нарушению водно-электролитного баланса,

снижению специфической и неспецифической иммунной защиты и требует интенсивной терапии [14, 19, 44, 132].

Резистентность к инсулину. Метаболические нарушения у больных в критических состояниях связывают с изменением баланса между основными анаболическими (инсулином) и катаболическими гормонами (кортизолом, катехоламинами, глюкагоном). Эти процессы, сформировавшиеся в ходе эволюции, направлены на ускорение процесса заживления и активацию иммунной защиты в ущерб другим, заменимым процессам, например мышечной работе. Тем не менее эти компенсаторные реакции жизнеобеспечения могут привести к развитию тяжелых осложнений, нарушая метаболизм белков, жиров и углеводов. Возможно, терапевтическое применение инсулина способно нивелировать метаболический ответ на травму [49, 62, 84, 107, 110]. Под резистентностью к инсулину понимают невосприимчивость анаболических процессов к общим эффектам инсулина, и, вероятно, метаболические нарушения, спровоцированные критическими состояниями, связаны с потерей чувствительности тканей к этому гормону [110, 162, 202]. Доказано, что у реанимационных больных после хирургических вмешательств чувствительность к инсулину снижена на 50–70% [202]. Степень инсулиновой резистентности связана с тяжестью состояния, индексом массы тела больного и энергетическими потребностями организма [162, 169, 177]. Формирование клеточной устойчивости к инсулину в немалой степени обусловлено «медиаторной бурей», которая постоянно сопутствует стрессу. Она характеризуется выбросом в системное кровообращение контринсулярных гормонов катехоламинов и провоспалительных цитокинов. Выделяют следующие механизмы способствующие формированию СГ у больных в критических состояниях, представлены в таблице 1.

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-2	Повышение устойчивости к действию инсулина в скелетных мышцах и печени

Гипергликемия, связанная с особенностями интенсивной терапии. Показано, что ряд лекарственных средств может усиливать и поддерживать гипергликемию, индуцированную эндогенными медиаторами. К этим препаратам относят адреналин/норадреналин, которые стимулируют β -адренорецепторы, глюкокортикостероиды, цитостатики [25, 48]. Причиной гипергликемии может быть неправильно проводимое энтеральное и парантеральное питание. Например, при полном парентеральном питании декстрозой увеличение уровня глюкозы крови отмечалось у 50% больных [4, 34, 139].

Адекватное анестезиологическое пособие при критических состояниях оказывает благоприятное влияние на механизмы поддержания нормогликемии в раннем послеоперационном периоде. Выбор метода анестезии может преследовать те же цели. Эпидуральная анестезия в сравнении с ингаляционным методами имеет меньший риск развития стрессовой гипергликемии [25]. Использование внутривенного метода обезболивания снижает вероятность развития метаболического стресса. Показано, что адекватная анальгезия и нейровегетативная стабилизация на этапе ОРИТ предотвращают длительное сохранение операционного стресса [25, 57].

1.3. Последствия стрессовой гипергликемии

Гипергликемия в сочетании с инсулинорезистентностью может оказывать значимое дополнительное повреждающее воздействие, способствуя усугублению органной дисфункции по крайней мере посредством 3-х 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 (рисунок 2) [25, 117].



Рисунок 2. Схема развития осложнений при критическом состоянии со стрессовой гипергликемией [19].

Влияние гипергликемии на исход критических состояний. За последнее время собрана большая доказательная база влияния стрессовой гипергликемии при различных заболеваниях и клинических состояниях.

Послеоперационные инфекции. У больных хирургического профиля в раннем и позднем послеоперационном периоде при увеличении уровня глюкозы крови увеличивается риск возникновения послеоперационной инфекции и нарушается процесс репарации операционной раны. В условиях стрессовой гипергликемии происходит снижение бактерицидной активности крови, подвижности гранулоцитов, нарушение процесса фагоцитоза, активности комплимента и хемотаксиса, данные механизмы снижают уровень антимикробной защиты организма, что, как следствие, приводит к возникновению инфекционных осложнений. При этом уровень гликемии коррелирует с выраженностью нарушений функциональной активности лейкоцитов [25, 90, 111].

Тяжелая ожоговая травма. Стрессовая гипергликемия при ожоговой травме у детей сопровождается высоким риском бактериемии и смертности [33, 42, 114, 127, 135, 170].

Общая популяция больных ОРИТ. Негативное влияние стрессовой гипергликемии (ухудшение клинических исходов) способствовало проведению исследований пациентов реанимационного профиля с высоким риском летального исхода. Проведенное ретроспективное исследование в Stamford Hospital (США) за 2-летний период включало 1826 пациентов терапевтического и хирургического профиля. Умершие пациенты имели достоверно значимые высокие показатели гликемии во всех исследуемых группах. Выявлена статистическая зависимость между госпитальной летальностью и уровнями глюкозы крови пациентов [25, 48, 60, 65, 72, 123, 146, 146, 171, 179, 181].

Также имеются доказательства обоснованного применения интенсивной инсулинотерапии (ИИТ) в послеоперационном периоде при проведении полного парентерального питания у больных, перенесших абдоминальное хирургическое вмешательство. На фоне нормализации глюкозы крови удается редуцировать продукцию эндогенной глюкозы, стабилизировать утилизацию питательных субстратов, уменьшить потери азота. Это свидетельствует о влиянии инсулинотерапии на все звенья метаболизма [20, 40, 134, 138, 147].

1.4. Эффективность контроля гликемии при критических состояниях

Доказательства неблагоприятного влияния СГ на течение различных заболеваний, послеоперационного и посттравматического периодов, доказанная возможность развития функциональных нарушений отдельных органов и систем обусловили необходимость проведения контролируемых клинических исследований [10]. Наиболее важными были работы К. МакКауена [129], М. Бартника с соавторами [32] и Дж. Кринсли [119]. Большую активность в изучении значимости строгого контроля за уровнем глюкозы в ОРИТ проявили исследователи из Левена во главе с Г. Ван ден Бергом (G. Van den Berghe) [182–190].

Однако в различных контролируемых исследованиях большинством авторов было отмечено развитие гипогликемических состояний с частотой от 3 до 10% на фоне проведения интенсивной инсулинотерапии. И именно поэтому многие клиницисты отказались от данной методики коррекции стрессовой гипергликемии [36, 103, 118, 122, 155].

Выводы систематических обзоров и мета-анализов были также противоречивыми. Несмотря на это, многие профессиональные ассоциации сочли возможным рекомендовать интенсивный контроль глюкозы для рутинного использования у пациентов ОРИТ. Основными факторами, сдерживающими широкое распространение практики интенсивного контроля гликемии, являются противоречивые результаты различных исследований, связанный с ней повышенный риск развития гипогликемии и сложность достижения целевых значений гликемии у некоторых пациентов. Исследовательская группа NICE-SUGAR (Normoglycaemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation) провела международное многоцентровое исследование для того, чтобы изучить, как влияет интенсивный контроль глюкозы на смертность через 90 дней у пациентов. Исследователи пришли к выводу, что интенсивный контроль гликемии (4,5–6,0 ммоль/л) по сравнению с традиционным контролем гликемии (менее 10,0 ммоль/л) был связан с повышением летальности у взрослых пациентов ОРИТ. Тяжелая гипогликемия (менее 2,2 ммоль/л) также значительно чаще отмечалась в группе интенсивного контроля по сравнению с группой традиционного контроля гликемии [5, 172].

1.5. Способы коррекции стрессовой гипергликемии

Сохранение нормогликемии вполне вписывается в современную стратегию интенсивной терапии критических состояний – полноценной поддержки функции наряду с ИВЛ, компенсацией гиповолемии, нормализацией сосудистого тонуса и сократительной способности миокарда, искусственным питанием [4, 25, 168]. Алгоритм проведения ИИТ разработан еще в прошлом веке и заключается в проведении непрерывной инфузии инсулина с такой скоростью, которая

необходима для достижения нормогликемии в диапазоне 4,4–6,1 ммоль/л [25, 182–190].

Техника проведения ИИТ достаточно проста. Для этого 50 единиц инсулина короткого действия («Актрапида») 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 которого определяли исходным уровнем гликемии: 6,1–12,2 ммоль/л – 2 ЕД/ч; >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, а если оставалось в диапазоне 6,7–7,8 ммоль/л – на 0,5–1 ЕД/ч; при значениях 6,1–6,7 ммоль/л – на 0,1–0,5 ЕД/ч до достижения значений 4,4–6,1 ммоль/л. В случае выхода уровня глюкозы на заданные величины 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 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 – при достижении стабильных значений – каждые 4 ч [25, 182–190].

На сегодняшний день возможность использования ИИТ инсулином короткого действия остается спорной, так как предполагаемые рамки коррекции достаточно ограничены (уровень глюкозы крови – ниже 8,3 ммоль/л), и даже небольшая передозировка инсулина может повлечь за собой серьезные последствия. В различных открытых контролируемых исследованиях было показано, что на фоне ИИТ в 5–8% случаев отмечается гипогликемия, требующая немедленной коррекции. Также во многих исследованиях сообщается о более высокой частоте гипогликемии – до 30–40% [5, 10, 36, 103, 118, 122, 155]. Гипогликемию диагностируют при уровне глюкозы крови ниже 70 мг/дл

(3,9 ммоль/л); это значение коррелирует с начальным порогом выброса контррегуляторных гормонов. Для большинства клиницистов уровень глюкозы у госпитализированных больных ниже 40 мг/дл (2,2 ммоль/л) является критерием тяжелой гипогликемии. Хотя уже при уровне глюкозы 50 мг/дл (2,8 ммоль/л) у здоровых людей наблюдаются когнитивные нарушения. И гипергликемия, и гипогликемия у пациентов стационара чреваты как кратковременными, так и отдаленными последствиями. Раннее выявление и лечение умеренной гипогликемии – 40–69 мг/дл (2,2–3,8 ммоль/л) – позволяет избежать дальнейшего ухудшения состояния [5, 6, 103]. С другой стороны, реальную опасность гипогликемия может представлять для пациента в критическом состоянии, во время проведения оперативного вмешательства, седации и ИВЛ, так как данные состояния маскируют признаки гипогликемии. В таких случаях требуется регулярный контроль гликемии крови – как во время оперативного вмешательства, так и в ближайшем послеоперационном периоде.

В современной эндокринологии появились новые тенденции в инсулинотерапии: были получены принципиально новые безопасные ультракороткие высокоочищенные генно-инженерные препараты – аналоги инсулина (таблица 2). Известно, что по фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам генно-инженерные препараты инсулина значительно отличаются от эндогенного инсулина. Так, в физиологических условиях эндогенный инсулин, который выделяется в ответ на повышение уровня гликемии, оказывает очень быстрый, выраженный и короткий эффект. Ни один из существующих в настоящее время традиционных короткодействующих препаратов инсулина не обладает таким действием: все они медленно всасываются, поэтому максимальный эффект гормона достигается слишком поздно, т. е. пик постпрандиальной гипергликемии не синхронизируется с пиком концентрации инсулина (рисунок 3).

Кроме того, действие любого традиционного короткодействующего экзогенно вводимого препарата растягивается на часы. Особенность заключается в механизме действия препаратов. Поглощение простого инсулина («Актрапид»,

«Хумулин Р» и др.) после подкожной инъекции замедлено, потому что молекулы инсулина собираются по 6 штук в гексамеры. У ультракороткого аналога инсулина такие молекулы не собираются в гексамеры, а существуют в растворе в виде мономеров. За счет этого они быстрее всасываются и начинают действовать [5, 7, 12, 23, 92].

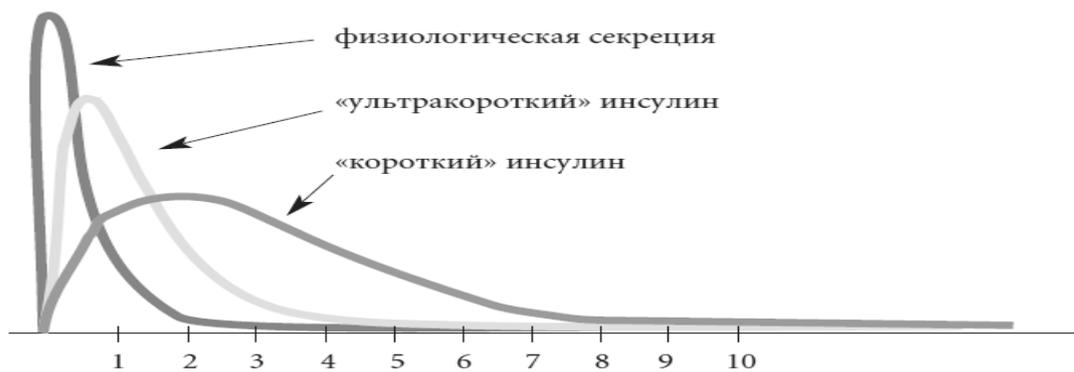


Рисунок 3. Сравнение секреции инсулина у здорового человека с концентрацией в крови инсулинов короткого и ультракороткого действия.

Таблица 2. Фармакокинетическая характеристика различных видов инсулина

Вид инсулина	Производитель	Начало действия	Пик действия	Время действия
Инсулины ультракороткого действия				
«Хумалог»	«Эли Лилли»	0–15 мин.	1 ч	3,5–4 ч
«НовоРапид»	«Ново Нордиск»	10–20 мин.	1–3 ч	3–5 ч
Инсулины короткого действия				
«Актрапид НМ»	«Ново Нордиск»	0,5–1 ч	1–3 ч	6–8 ч
«Хумулин регулятор»	«Эли Лилли»	0,5–1 ч	1–3 ч	6–8 ч
«Инсуман рапид»	«Авентис»	0,5 ч	1–4 ч	7–8 ч

Использование инсулинов короткого действия не позволяет, с одной стороны, быстро устранять постпрандиальную гипергликемию, с другой – создает условия для формирования постабсорбционной гиперинсулинемии, которая

наслаивается на базальную инсулинемию (продолжительный инсулин), что повышает угрозу возникновения гипогликемических состояний. Данное обстоятельство способствует истощению запасов гликогена в печени и, следовательно, еще более усиливает склонность к гипогликемическим состояниям. Исходя из этого становится очевидным, что при использовании данных препаратов невозможно добиться компенсации гликемии без угрозы развития гипогликемии. Известно, что при гипогликемии могут возникать различные церебральные нарушения – от легкой сонливости до судорожных пароксизмов и коматозных состояний со смертельным исходом [5, 7, 12, 23, 92].

Таким образом, ультракороткие аналоги инсулина имеют клинические преимущества перед стандартными препаратами, в частности, позволяют снизить риск гипогликемических реакций и обеспечить гибкость терапии. В настоящее время созданы и внедряются в практику здравоохранения аналоги инсулинов, обладающие подобными свойствами: ультракороткие инсулины. Ультракороткий инсулин (аналоговый, соответствует человеческому). Препараты с подобным эффектом позволяют достичь высокого уровня компенсации заболевания без дополнительного риска развития гипогликемических состояний. Фармакологические свойства аналогов инсулина определяют возможность снижения риска гипогликемических реакций вследствие более быстрой элиминации.

Кроме того, негативное влияние стрессовой гипергликемии и рекомендации ее строгого контроля в процессе интенсивной терапии требуют от реаниматолога более внимательного отношения к проведению полного парентерального и энтерального питания [1, 8–9, 13, 16, 19, 45, 59, 64, 130–131, 140, 153, 175, 196, 199]. Однако осложнением данных методов является гипергликемия, подтвержденная многими исследовательскими работами [149–150, 171, 179, 195, 202].

В настоящее время постепенный переход от полного парентерального питания к полному или преобладающему энтеральному является патогенетически обоснованным методом интенсивной терапии у больных в критическом

состоянии. Существуют исследования, доказывающие, что применение раннего энтерального зондового питания при стрессовой гипергликемии у больных реанимационного профиля снижало расход инсулина и количество больных, которым требовалась коррекция при неэффективности других методик [27, 120].

У пациентов с СГ используются смеси, предназначенные для больных с сахарным диабетом («Диазон», «Диасип», «Нутрикомп диабет», «Глюцерна»). Данные среды имеют сниженное содержание углеводов, увеличенное содержание жира, замещение простых углеводов крахмалом с добавлением пищевых волокон. Они имеют низкий гликемический индекс. Гликемический индекс – это отношение площади под кривой содержания глюкозы в крови в течение 2 часов после приема 50 граммов испытываемой смеси к площади под кривой содержания глюкозы после приема 50 граммов чистой глюкозы. Считают, что снижение количества углеводов в диете, повышение содержания мононенасыщенных жирных кислот и добавление пищевых волокон позволяют корректировать метаболические изменения эффективнее, чем использование стандартных сред питания [29–32, 43, 58, 70, 85, 161, 167].

Резюмируя все вышеизложенное, можно предположить, что новая группа препаратов аналогов инсулина ультракороткого действия представляется перспективной и позволит эффективно корректировать стрессовую гипергликемию и профилактировать гипогликемические состояния у пациентов с острой хирургической патологией органов брюшной полости. А проведение адаптированного к стрессовому метаболизму парентерального и энтерального питания может в ряде случаев стать альтернативой и даже существенно облегчить проведение интенсивной инсулинотерапии больным ОРИТ со стрессовой гипергликемией.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования, клиническая характеристика больных и объем наблюдений

Исследование проводилось у больных отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с острой хирургической патологией органов брюшной полости. По дизайну исследование было двухцентровым рандомизированным открытым контролируемым. Набор пациентов осуществлялся на 2-х клинических базах – в отделении реанимации и интенсивной терапии Пермской краевой «Ордена «Знак Почета» клинической больницы и в отделении реанимации и интенсивной терапии КМСЧ № 1 города Перми.

Категория больных – больные ОРИТ с острой хирургической патологией органов брюшной полости.

Критерии включения (необходимо наличие всех указанных критериев)

- Гипергликемия 8,3 ммоль/л и выше
- Возраст от 18 до 85 лет
- Поступление в ОРИТ в первые 48 часов от момента оперативного вмешательства

Критерии исключения (достаточно наличия одного критерия)

- Сахарный диабет 1-го и 2-го типов
- SOFA >11 баллов
- ОПН, требующая заместительных методов лечения
- Сопутствующая декомпенсированная хроническая патология почек, печени, сердца, легких

- Онкопатология поджелудочной железы
- Острый или хронический панкреатит
- Предшествующая гормонотерапия, химиотерапия
- Терминальное состояние
- Участие в другом исследовании

Рандомизация осуществлялась методом конвертов в соотношении 1/1/1 – терапия аналогом инсулина ультракороткого действия / терапия инсулином короткого действия / метод «малообъемной» нутритивной поддержки + инсулин короткого действия.

Первичные критерии эффективности включали:

- Динамику уровней глюкозы крови, оцениваемую с помощью референтного универсального метода – глюкометром «Акку-Чек» с тест-полосками;
- Общий расход инсулина и расход инсулина (короткого и ультракороткого) в группах, используемого для коррекции гипергликемии на 1 человека;
- Количество больных с явлениями гипогликемии.

Вторичные критерии эффективности включали:

- Динамику показателей системной воспалительной реакции (СВР), температуру тела, частоту сердечных сокращений, лейкоцитоз;
- Нутриционный статус: сывороточные уровни общего белка, альбумина, лимфоцитов в периферической крови;
- Продолжительность пребывания в ОРИТ, в стационаре, длительность искусственной вентиляции легких;
- Динамику оценки по следующим шкалам:
 - шкала SOFA,
 - Мангеймский индекс перитонита (MPI).

Больные с острой хирургической патологией органов брюшной полости были разделены на 3 группы (рисунок 2.1.1).

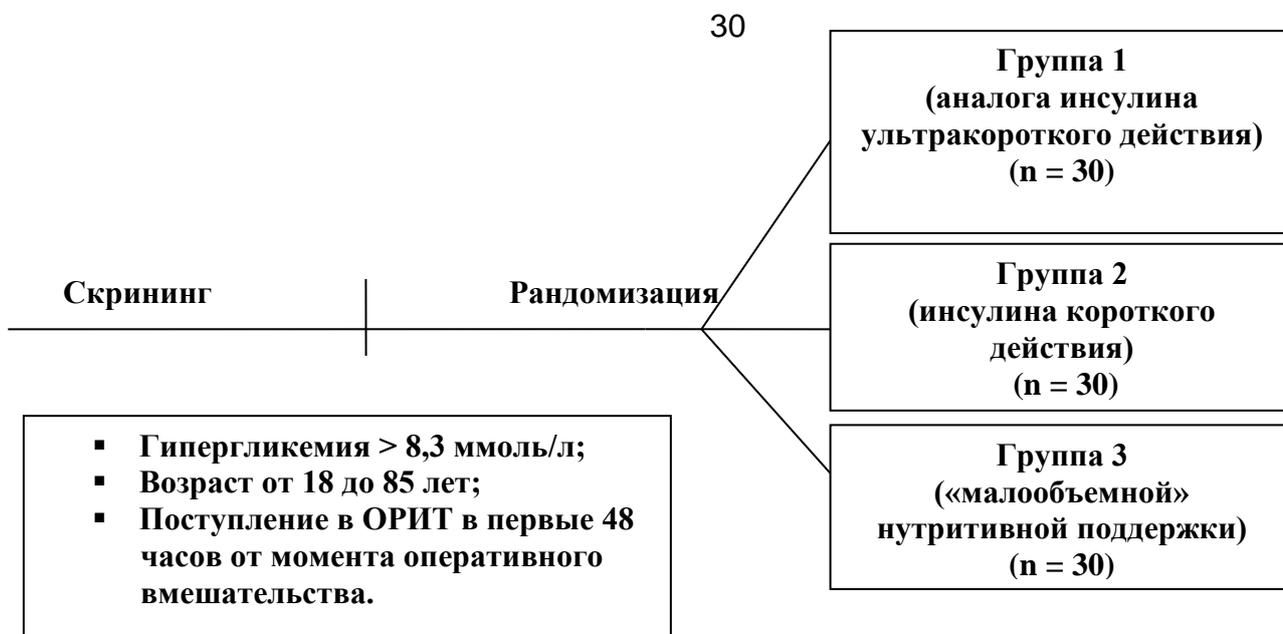


Рисунок 2.1.1. Дизайн исследования.

В соответствии с дизайном исследования обследовано 90 пациентов с острой хирургической патологией органов брюшной полости с явлениями стрессовой гипергликемии. Нозологические формы представлены в таблице 2.1.1.

Таблица 2.1.1. Распределение пациентов с острой хирургической патологией органов брюшной полости по нозологическим формам согласно МКБ-10

МКБ-10	n	%
Язва двенадцатиперстной кишки хроническая с прободением, вторичный перитонит	10	11,11
Язва желудка хроническая с прободением, вторичный перитонит	9	10
Язвенная болезнь ДПК и желудка, осложненная перфорацией, вторичным перитонитом	10	11,11
Послеоперационная тонкокишечная непроходимость, третичный перитонит	15	16,67
Перфоративный аппендицит, вторичный перитонит	6	6,67
Болезнь Крона толстой кишки, перфорация, вторичный перитонит	6	6,67
ЖКБ. Острый холецистит, вторичный перитонит	20	22,22
Тупая травма живота, вторичный перитонит	7	7,78
Гнойно-некротический послеродовый метроэндометрит, распространенный перитонит	7	7,78
Всего...	90	100

Основные характеристики пациентов представлены в таблице 2.1.2.

Таблица 2.1.2. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	**p ¹⁻³	*p ¹⁻²	*p ¹⁻³	*p ²⁻³
Количество больных	n=30	n=30	n=30				
Возраст, годы	60,23±3,34	52,70±3,01	54,03±3,24	0,22	0,89	0,07	0,09
Пол: женский мужской	n=13 (43,3%) n=17 (56,7%)	n=21 (70%) n=9 (30%)	n=13 (43,3%) n=17 (56,7%)				
HbA1c	5,59±0,45	5,71±0,44	5,64±0,38		0,08	0,52	0,84
MPI, баллы	20,50±0,78	21,67±1,17	21,17±1,03	0,70	0,69	0,89	0,65
SOFA, баллы	3,20±1,83	4,07±1,55	3,57±1,68	0,05	p ¹⁻² = 0,07	p ¹⁻³ = 0,15	p ²⁻³ = 0,11

Примечание. Значимость различий при сравнении показателей: * –p<0,05 (критерий Манна – Уитни); ** –p<0,05 (критерий Краскела – Уоллиса).

Первая группа терапии аналогом инсулина ультракороткого действия составила 30 пациентов ОРИТ с острой хирургической патологией органов брюшной полости, которым было проведено оперативное вмешательство соответственно нозологии. Средний возраст составил 60,23±3,34 лет, из них было 17 мужчин (56,7%). Мангеймский индекс перитонита составил 20,50±0,78 баллов. Оперативное вмешательство осуществлялось после выполнения стандартных клиничко-лабораторных исследований.

Вторая группа терапии с использованием инсулина короткого действия включала 30 пациентов ОРИТ. Средний возраст пациентов данной группы составил 52,70±3,01 лет, по гендерному составу преобладали женщины: 21 (70%). Мангеймский индекс перитонита составил 21,67±1,17 баллов. Оперативное вмешательство осуществлялось после выполнения стандартных клиничко-лабораторных исследований.

Третью группу – «малообъемной» нутритивной поддержки тип «Диабет» + ИИТ инсулином короткого действия – составили также 30 пациентов ОРИТ. Средний возраст составил $54,03 \pm 3,24$ лет, из них 17 мужчин (56,7%). Мангеймский индекс перитонита составил $21,17 \pm 1,03$ баллов. Оперативное вмешательство осуществлялось после выполнения стандартных клиничко-лабораторных исследований.

Из исследования были исключены больные с диагностированным панкреатитом (16 человек), а также пациенты с повышенным показателем гликозилированного гемоглобина (глико Нб $>6,5$), что свидетельствовало о наличии не диагностированного ранее сахарного диабета (12 человек) [4].

2.2. Характеристика методов обследования

Всем больным в до- и послеоперационном периоде проводили комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное исследование. Диагноз устанавливался на основании данных анамнеза, жалоб и результатов физикальных, инструментальных, рентгенологических и лабораторных методов исследования.

Результаты лабораторных исследований оценивались на 1-е, 3-и, 5-е, 7-е, 10-е сутки в динамике:

- общий анализ крови: эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула;
- биохимический анализ крови: АСТ, АЛТ, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, глюкоза, гликозилированный гемоглобин, билирубин общий и связанный, С-реактивный белок, калий, натрий, хлор;
- мониторинг уровня гликемии осуществлялся согласно протоколам коррекции стрессовой гипергликемии с помощью референтного универсального метода – глюкометром «Акку-Чек» с тест-полосками – ежедневно. Для сравнительного анализа использовались критерии: средней суточной, тощакowej гликемии (гликемия в 6 ч утра), максимальной,

минимальной суточной гликемии, количество больных с явлениями гипогликемии.

Показатели газового состава крови оценивались на 1-е, 3-и, 5-е, 7-е, 10-е сутки исследования в динамике: клинический мониторинг газов крови включал контроль физиологических параметров, отражающих содержание кислорода и углекислого газа в крови. В качестве регистрируемых диагностических показателей использовались величины напряжения кислорода (P_{aO_2}) и углекислого газа (P_{aCO_2}) в крови, а также степень насыщения гемоглобина крови кислородом в артериальной крови (S_{aO_2}), респираторный индекс (РИ), pH крови (i-STAT фирмы Abbott).

Мониторинг витальных функций проводился прикроватным монитором Life Scope i BSM-2301K, BSM-2303K (Nihon Kohden) – и включал неинвазивное определение артериального давления (НИАД), мониторинг электрокардиографии (ЭКГ), частоты дыхания (ЧД), температуры, пульсоксиметрию.

Оценка тяжести состояния с помощью шкал. Объективная оценка тяжести состояния больных с внутрибрюшной инфекцией необходима для анализа перспективных направлений, определения объема и интенсивности терапии, а также для оценки прогноза.

Для оценки степени тяжести перитонита использовался Мангеймский перитонеальный индекс – Mannheim peritonitis index (MPI – МИП). При индексе менее 21 балла (первая степень тяжести) летальность составляет 2,3%, от 21 до 29 баллов (вторая степень тяжести) – 22,3%, более 29 баллов (третья степень тяжести) – 59,1% (таблица 2.2.1).

Для оценки динамики полиорганной недостаточности использовалась шкала SOFA. Шкала SOFA – Sepsis (sequential) organ failure assessment – позволяет определять в количественном выражении тяжесть органно-системных нарушений.

Таблица 2.2.1. Шкала оценки тяжести перитонита.

Мангеймский индекс перитонита	
Факторы риска	Оценка тяжести, баллы
Возраст старше 50 лет	5
Женский пол	5
Наличие органной недостаточности	7
Наличие злокачественной опухоли	4
Продолжительность перитонита более 24 часов	4
Толстая кишка как источник	4
Перитонит диффузный	6
Экссудат (только один ответ):	
Прозрачный	0
Мутно-гнилостный	6
Калово-гнилостный	12

2.3. Стратегия интенсивной терапии

Рандомизация проводилась с помощью пронумерованных конвертов в равном соотношении 1:1:1 (группа 1 – терапия инсулином короткого действия, группа 2 – терапия аналогом инсулина ультракороткого действия, группа 3 – «малообъемная» нутритивная поддержка (тип «Диабет») + ИИТ инсулином короткого действия). Выборка конвертов осуществлялась случайным лицом (медицинская сестра). Лечение основного заболевания проводилось согласно утвержденным протоколам Медико-экономических стандартов «Объемы оказания помощи при анестезиологических пособиях, интенсивной терапии и реанимации» Пермского края, «Объемы диагностики лечения больных с хирургическими заболеваниями» Пермского края [15].

Интенсивная терапия пациентов осуществлялась по следующим принципам:

1. санация первичного очага инфекции;
2. антибактериальная терапия согласно современным протоколам;

3. посиндромная терапия:

- коррекция волемии с использованием коллоидных и кристаллоидных растворов; трансфузионная терапия – по показаниям;
- респираторная терапия согласно концепции безопасной ИВЛ;
- контроль гликемии и коррекция уровня глюкозы крови;
- профилактика тромбоза глубоких вен голени (эластическая компрессия нижних конечностей, назначение нефракционированного гепарина или низкомолекулярных гепаринов);
- применение H₂-блокаторов или ингибиторов протонной помпы для лечения и профилактики желудочно-кишечных кровотечений;
- нутритивная поддержка – проводилась согласно рекомендациям Европейского общества клинического питания и метаболизма (ESPEN 2006 и 2009 гг.).

У пациентов устанавливалась отдельная линия для забора венозной крови с целью ее анализа и последующей коррекции стрессовой гипергликемии.

Группа 1. Коррекция нутритивного статуса регламентировалась протоколом с достижением целевого уровня 20–25 ккал/кг/сутки:

1 сутки – коррекция волемического статуса;

3–5-е сутки – парентерально: «Нутрифлекс 70/180 липид» 1250 мл на 16–18 часов + инсулин из расчета 1 ЕД инсулина на 4 грамма глюкозы;

6–10-е сутки – парентерально: «Нутрифлекс 70/180 липид» 1250 мл на 16–18 часов + инсулин из расчета 1 ЕД инсулина на 4 грамма глюкозы,

энтерально: «Нутрикомп Стандарт ликвид» 500–1000 мл капельно в зонд.

Коррекция стрессовой гипергликемии регламентировалась следующим протоколом: больному с острой хирургической патологией органов брюшной полости вводили аналог инсулина ультракороткого действия «НовоРапид Пенфилл» фирмы Novo Nordisk, Дания, генно-инженерный аналог человеческого инсулина ультракороткого действия. 25 единиц инсулина

«НовоРапид Пенфилл» разводили в 50 мл физиологического раствора, который сохраняет свою стабильность при температуре 25 °С в течение 24 часов. Введение инсулина осуществляли с помощью шприц-дозатора внутривенно объемно-дозированно, режим дозирования определялся исходным уровнем гликемии: 8,3–12,2 ммоль/л – 2 ЕД/ч; >12,2 ммоль/л – 4 ЕД/ч. Дальнейшую коррекцию дозирования проводили ежечасно в зависимости от результатов динамической оценки содержания глюкозы: если оно превышало 10,0 ммоль/л, скорость увеличивали на 1–2 ЕД/ч; а если оставалось в диапазоне 8,9–10,0 ммоль/л – на 0,5–1 ЕД/ч, при значениях 8,3–8,8 ммоль/л – на 0,1–0,5 ЕД/ч до достижения значений 6,2–8,2 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 уровня <6,2 ммоль/л дозирование инсулина снижали на 0,5 ЕД/ч, и останавливали при значениях ниже 6,0 ммоль/л. В случае возникновения гипогликемии (при снижении уровня глюкозы <3,0 ммоль/л) – коррекция осуществлялась введением глюкозы в виде 10-граммовых болюсов до достижения нормогликемии. Контроль содержания глюкозы в венозной крови осуществляли каждый час. При проведении или прекращении зондового или полного парентерального питания продолжали инфузию инсулина и контролировали уровень глюкозы каждый час.

Группа 2. Коррекция нутритивного статуса регламентировалась протоколом с достижением целевого уровня 20–25 ккал/кг/сутки:

1–2-е сутки – коррекция волевического статуса;

3–5-е сутки – парентерально: «Нутрифлекс 70/180 липид» 1250 мл на 16–18 часов + инсулин из расчета 1 ЕД инсулина на 4 грамма глюкозы.

6–10-е сутки – энтерально: «Нутрикомп Стандарт ликвид» 500–1500 мл капельно в зонд;

парентерально: «Нутрифлекс 70/180 липид» 1250 мл на 16–18 часов + инсулин из расчета 1 ЕД инсулина на 4 грамма глюкозы.

Коррекция стрессовой гипергликемии регламентировалась протоколом: больному с острой хирургической патологией органов брюшной полости вводили инсулин короткого действия «Актрапид». 25 единиц инсулина «Актрапид» разводили в 50 мл физиологического раствора, который сохранял свою стабильность при температуре 25 °С в течение 24 часов. Введение инсулина осуществляли с помощью шприц-дозатора внутривенно объемно-дозированно, режим дозирования определяли исходным уровнем гликемии: при исходном уровне гликемии 8,3–12,2 ммоль/л – 2 ЕД/ч, >12,2 ммоль/л – 4 ЕД/ч, через час при превышении уровня гликемии 10,0 ммоль/л скорость увеличивали на 1–2 ЕД/ч, при значениях 8,9–10,0 ммоль/л скорость увеличивали на 0,5–1 ЕД/ч, при значениях 8,3–8,8 ммоль/л скорость увеличивали на 0,1–0,5 ЕД/ч до достижения значений 6,2–8,2 ммоль/л; при снижении глюкозы до уровня <6,2 ммоль/л дозирование инсулина снижали на 0,5 ЕД/ч и останавливали при значениях менее 6,0 ммоль/л.

В случае возникновения гипогликемии (при снижении глюкозы до уровня <3,0 ммоль/л) коррекцию осуществляли введением глюкозы в виде 10-граммовых болюсов до достижения нормогликемии. Контроль содержания глюкозы в венозной крови осуществляли каждый час. При проведении или прекращении зондового или полного парентерального питания продолжали инфузию инсулина и контролировали уровень глюкозы каждый час.

Группа 3. Коррекция нутритивного статуса регламентировалась протоколом с достижением целевого уровня 20–25 ккал/кг/сутки:

1-е сутки – коррекция волемиического статуса;

2-е сутки – «Нутрикомп Диабет ликвид» 250 мл капельно в зонд;

парентерально: «Нутрифлекс 70/180 липид» – 1250 мл на 16–18 часов + инсулин из расчета 1 ЕД инсулина на 4 грамма глюкозы;

3-и сутки – энтерально: «Нутрикомп Диабет ликвид» 500 мл капельно в зонд,

парентерально: «Нутрифлекс 70/180 липид» – 1250 мл на 16–18 часов + инсулин из расчета 1 ЕД инсулина на 4 грамма глюкозы.

4-е сутки – энтерально: «Нутрикомп Диабет ликвид» 750 мл капельно в зонд, парентерально: «Нутрифлекс 70/180 липид» 1250 мл на 16–18 часов + инсулин из расчета 1 ЕД инсулина на 4 грамма глюкозы.

5–10-е сутки – энтерально: «Нутрикомп Диабет ликвид» 1500 мл капельно в зонд, парентерально: «Нутрифлекс 70/180 липид» 1250 мл на 16–18 часов + инсулин из расчета 1 ЕД инсулина на 4 грамма глюкозы.

Коррекция стрессовой гипергликемии регламентировалась протоколом: больному с острой хирургической патологией органов брюшной полости вводили инсулин короткого действия «Актрапид». 25 единиц инсулина «Актрапид» разводили в 50 мл физиологического раствора, который сохраняет свою стабильность при температуре 25 °С в течение 24 часов. Введение инсулина осуществляли с помощью шприц-дозатора внутривенно объемно-дозированно, режим дозирования определяли исходным уровнем гликемии: при исходном уровне гликемии 8,3–12,2 ммоль/л – 2 ЕД/ч, >12,2 ммоль/л – 4 ЕД/ч, через час при превышении уровня гликемии 10,0 ммоль/л скорость увеличивали на 1–2 ЕД/ч, при значениях 8,9–10,0 ммоль/л – на 0,5–1 ЕД/ч, при значениях 8,3–8,8 ммоль/л – на 0,1–0,5 ЕД/ч до достижения значений 6,2–8,2 ммоль/л, при снижении глюкозы до уровня <6,2 ммоль/л дозирование инсулина снижали на 0,5 ЕД/ч и останавливали при значениях менее 6,0 ммоль/л.

В случае возникновения гипогликемии (при снижении глюкозы до уровня <3,0 ммоль/л) коррекцию осуществляли введением глюкозы в виде 10-граммовых болюсов до достижения нормогликемии. Контроль содержания глюкозы в венозной крови осуществляли каждый час. При проведении или прекращении зондового или полного парентерального питания продолжали инфузию инсулина и мониторировали уровень глюкозы каждый час.

2.4. Методы оценки морфологической картины микроциркуляторного русла

С целью оценки изменений морфологической картины микроциркуляторного русла на этапе оперативного вмешательства был проведен забор образцов сальника (интраоперационно) у пациентов с острой хирургической патологией органов брюшной полости.

Сформированы 3 группы: 1 – пациенты с нормогликемией; 2 – пациенты с гипергликемией (8,3 ммоль/л и более без коррекции); 3 – пациенты со стрессовой гипергликемией на фоне коррекции интенсивной инсулинотерапией, которым проводилось повторное оперативное вмешательство (релапаротомия). Образцы сальника фиксировали в растворе нейтрального 10%-го формалина (рН=7,2). Материал обрабатывали стандартным гистологическим методом, заливали в парафин, срезы окрашивали гематоксилин-эозином. Проводилась гистологическая оценка препарата. Кроме того, проводилась морфометрия (измерение сосудов) с помощью адаптированной к морфологическим исследованиям программы Image-pro+ и морфометрической установки Olympus. Морфологический анализ был проведен в автоматическом режиме выделения объектов по бинаризованному изображению в пиксельном режиме для объективизации полученных данных с последующим обсчетом (рисунок 2.4.1).

В качестве критерия оценки сосудистого русла нами были выбраны: периметр, диаметр сосудов и коэффициент К – величина, которую рассчитывали по соотношению длины внутреннего периметра сосуда и его среднего диаметра (рисунок 2.4.1).

Исследование выполнялось к.м.н., доцентом кафедры гистологии Н.П. Логиновой ГБОУ ВПО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

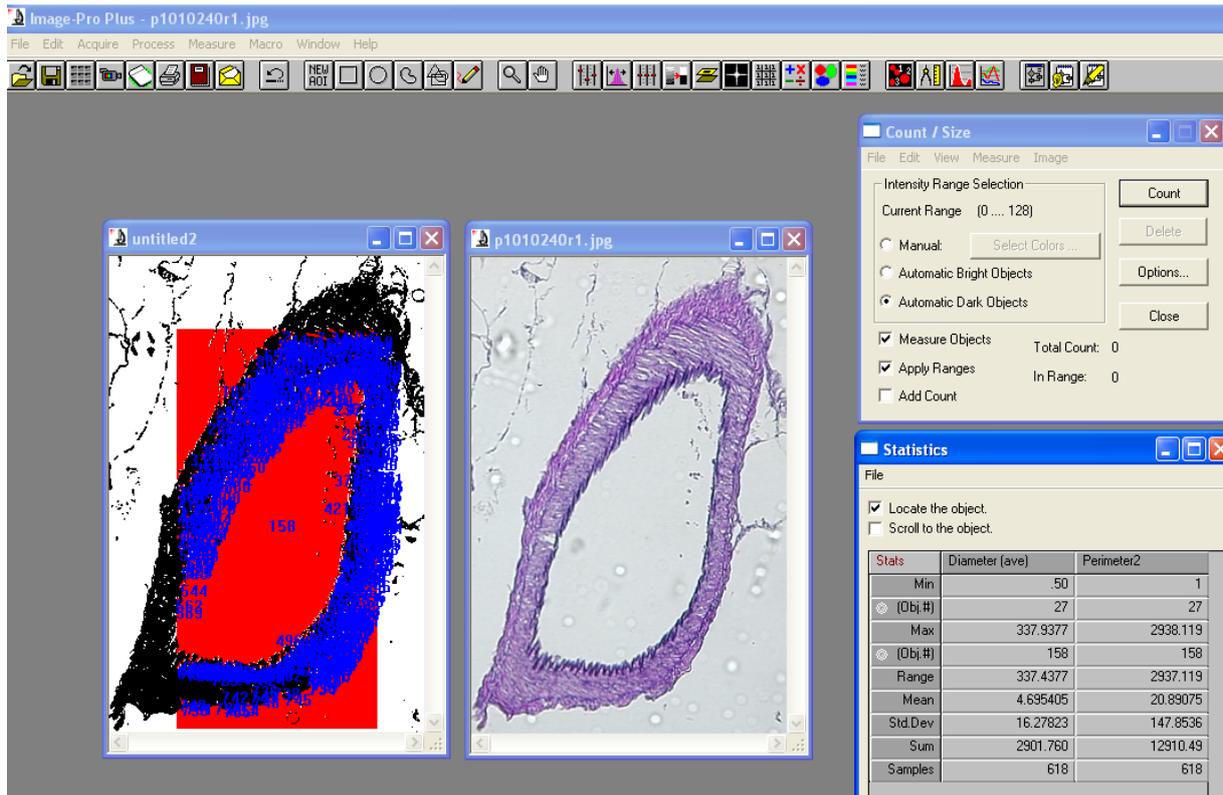


Рисунок 2.4.1. Этапы обработки морфологических срезов в программе Image-pro+.

2.5. Методы статистического анализа

Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистического пакета Statistica 6.0. При статистической обработке материала использовались непараметрические методы, метод корреляционного анализа. Изучаемые количественные признаки представлены в работе в виде $M \pm Sd$, Me, Percentile 25–75%, где M – средняя арифметическая, Sd – стандартное отклонение, Me – медиана, Percentile 25–75% – перцентили. Корреляционный анализ проводился с использованием непараметрического критерия – коэффициент Спирмена (S_R). Достоверность различий средних величин в двух группах определялась с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Также использовался для статистической оценки метод Хи-квадрат. Для множественного сравнения независимых выборок использовался непараметрический критерий Краскела – Уоллиса с поправкой Бонферрони. Парные сравнения зависимых выборок проводились с использованием непараметрического критерия Вилкоксона. Различия показателей считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРВИЧНЫХ И ВТОРИЧНЫХ КРИТЕРИЕВ ИНТЕНСИВНОЙ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ СТРЕССОВОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ В ГРУППАХ АНАЛОГА ИНСУЛИНА УЛЬТРАКОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ И КОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ

3.1. Сравнительная оценка динамики гликемии

Проведенный сравнительный анализ показателей гликемии в группах сравнения в зависимости от способа коррекции стрессовой гипергликемии представлен в таблицах 3.1.1, 3.1.2, 3.1.3, 3.1.4.

Характеристика показателей среднесуточной гликемии представлена в таблице 3.1.1. У пациентов в группе 1 зафиксирована нормализация уровня средней суточной гликемии к 10-м суткам интенсивной терапии ($6,00 \pm 0,42$ ммоль/л). В группе 2 при этом сохранялись существенные колебания уровня глюкозы крови ($8,86 \pm 3,51$ ммоль/л). При оценке вариабельности показателей средней суточной гликемии нормализация углеводного обмена отмечается на 7-е и 10-е сутки в группе 1 ($6,68-8,13$ ммоль/л и $5,70-6,30$ ммоль/л). В группе 2 нормализации показателей углеводного обмена достигнуть не удалось ($4,45-16,58$ ммоль/л) к 10-м суткам.

В группе 1 было выявлено достоверное снижение этого показателя начиная с 3-х суток по сравнению с 1-ми сутками (** $P^{1-3}=0,01$; ** $P^{1-5}=0,05$).

Таблица 3.1.1. Показатели средней суточной гликемии и вариабельность, ммоль/л

	Группа 1 (n=30)			Группа 2 (n=30)			P*
	(M±Sd)	Me	Percentile 25–75%	(M±Sd)	Me	Percentile 25–75%	
1-е сутки	8,60±2,05	8,00	7,43–9,60	8,54±2,35	8,60	7,10–10,30	P ¹⁻² =0,99
min–max	5,90–16,6	10,7		4,93–15,55	10,62		
3-и сутки	7,17±1,19	7,38	6,33–8,20	7,83±2,52	7,59	6,38–9,18	P ¹⁻² =0,33
min–max	4,50–9,28	4,78		3,15–15,35	12,2		
5-е сутки	6,89±1,74	6,55	5,40–8,60	8,04±2,23	7,35	6,48–9,85	P ¹⁻² =0,12
min–max	4,18–9,85	5,67		4,95–11,95	7,0		
7-е сутки	7,25±0,51	7,45	6,68–7,63	7,92±2,81	7,61	5,83–9,93	P ¹⁻² 0,81
min–max	6,68–7,63	0,95		3,36–13,20	9,84		
10-е сутки	6,00±0,42	6,00	5,70–6,30	8,86±3,51	8,25	6,10–10,38	P ¹⁻² =0,24
min–max	5,70–6,30	0,6		4,45–16,50	12,05		
P**	**P ¹⁻³ =0,01 **P ¹⁻⁵ =0,05 P ¹⁻⁷ =0,00 P ¹⁻¹⁰ =0,00			P ¹⁻³ =0,22 P ¹⁻⁵ =0,39 P ¹⁻⁷ =0,34 P ¹⁻¹⁰ =0,79			

Примечание. Значимость различий при сравнении показателей: * –p<0,05 (критерий Манна – Уитни); ** –p<0,05 (критерий Вилкоксона).

Кроме средней суточной гликемии, была проведена оценка тощаковой гликемии (исследование в 6 ч утра) и вариабельности в группах 1 и 2. Зафиксировано достоверное снижение показателя тощаковой гликемии (исследование в 6 ч утра) в группе 1 к 10-м суткам ИИТ в сравнении с группой 2 (5,40±0,00 ммоль/л и 9,45±1,34 ммоль/л, *P¹⁻²=0,05) (таблица 3.1.2).

При оценке показателей вариабельности в группе 1 тощаковая гликемия нормализуется к 7-м и 10-м суткам в сравнении с группой 2, что также свидетельствует о нормализации углеводного обмена. При сравнительной оценке данного критерия между этапами исследования в группе 1 зафиксировано достоверное снижение гликемии начиная с 7-х суток исследования по сравнению с 1-ми сутками (**P¹⁻⁷=0,00, **P¹⁻¹⁰=0,00).

Таблица 3.1.2. Показатели тощаковой гликемии (исследование в 6 ч утра) и вариабельность, ммоль/л

	Группа 1 (n=30)			Группа 2 (n=30)			P*
	(M±Sd)	Me	Percentile 25–75%	(M±Sd)	Me	Percentile 25–75%	
1-е сутки	8,30±4,17	6,85	5,85–9,05	8,36±4,25	7,00	6,20–9,30	P ¹⁻² =0,98
min–max	3,60–22,60	19,0		3,90–21,00	17,1		
3-и сутки	7,48±1,48	7,80	6,40–8,60	7,47±2,96	6,80	6,38–9,18	P ¹⁻² =0,49
min–max	4,50–9,80	5,3		2,30–15,10	12,8		
5-е сутки	6,76±1,30	6,80	5,40–8,10	8,52±3,38	8,30	5,90–10,70	P ¹⁻² =0,09
min–max	4,50–8,70	4,2		3,30–17,7	14,4		
7-е сутки	6,70±0,42	6,70	6,40–7,00	7,17±2,85	6,65	4,85–8,10	P ¹⁻² =0,91
min–max	6,4–7,00	0,6		4,00–15,08	11,08		
10-е сутки	5,40±0,00	5,40	5,40–5,40	9,45±4,46	8,00	5,90–11,20	*P ¹⁻² =0,05
min–max	5,40–5,40	0,00		4,9–19,40	14,50		
P**	P ¹⁻³ = 0,57 P ¹⁻⁵ = 0,51 **P ¹⁻⁷ = 0,00 **P ¹⁻¹⁰ = 0,00			P ¹⁻³ = 0,37 P ¹⁻⁵ = 0,41 P ¹⁻⁷ = 0,27 P ¹⁻¹⁰ = 0,39			

Примечание. Значимость различий при сравнении показателей: * –p<0,05 (критерий Манна – Уитни); ** –p<0,05 (критерий Вилкоксона).

Показатель максимальной суточной гликемии имел достоверно меньшее значение в группе 1 в сравнении с группой 2 на 3-и сутки ИИТ (8,65±2,15 ммоль/л и 10,27±3,19 ммоль/л, *P¹⁻²=0,03) и 5-е сутки (8,62±3,25 ммоль/л и 11,22±3,86 ммоль/л, *P¹⁻²=0,025) (таблица 3.1.3).

При оценке вариабельности максимальной суточной гликемии в группе 1 показатели нормализуются к 10-м суткам, в сравнении с группой 2, что свидетельствует о нормализации углеводного обмена у пациентов ОРИТ с острой хирургической патологией. В группе 1 было выявлено достоверное снижение данного показателя на 3-и и 10-е сутки исследования по сравнению с 1-ми сутками (**P¹⁻³=0,002; **P¹⁻⁵=0,00).

Таблица 3.1.3. Показатели максимальной суточной гликемии и вариабельность, ммоль/л

	Группа 1 (n=30)			Группа 2 (n=30)			P*
	(M±Sd)	Me	Percentile 25–75%	(M±Sd)	Me	Percentile 25–75%	
1-е сутки	11,56±3,53	10,70	9,50–13,05	11,92±3,95	11,20	8,90–14,30	P ¹⁻² =0,65
min–max	8,4–22,60	14,2		6,2–21,00	14,8		
3-и сутки	8,65±2,15	8,50	7,00–9,80	10,27±3,19	10,15	8,30–11,90	*P ¹⁻² =0,03
min–max	4,5–15,60	11,1		4,0–19,20	15,2		
5-е сутки	8,62±3,25	7,30	5,80–10,10	11,22±3,86	10,70	8,30–14,00	*P ¹⁻² =0,025
min–max	5,4–15,30	9,9		5,7–21,80	16,1		
7-е сутки	8,80±1,47	9,70	8,90–11,30	10,47±4,32	9,70	6,95–14,89	P ¹⁻² =0,71
min–max	7,10–9,70	2,6		5,0–18,10	13,1		
10-е сутки	6,95±0,07	7,00	6,90–8,30	12,40±6,08	11,20	7,10–17,60	P ¹⁻² =0,07
min–max	6,90–7,00	0,1		6,50–24,40	17,9		
P**	**P ¹⁻³ =0,002 P ¹⁻⁵ =0,06 P ¹⁻⁷ =0,29 **P ¹⁻¹⁰ =0,00			P ¹⁻³ =0,06 P ¹⁻⁵ =0,31 P ¹⁻⁷ =0,15 P ¹⁻¹⁰ =0,86			

Примечание. Значимость различий при сравнении показателей: * –p<0,05 (критерий Манна – Уитни); ** –p<0,05 (критерий Вилкоксона).

Далее в исследовании оценивался показатель минимальной суточной гликемии. Критерий минимальной гликемии был наиболее выражен в группе 2, достоверные показатели получены не были. Выраженная вариабельность показателей зафиксирована в группе 2, что говорило об отсутствии нормализации углеводного обмена в данной группе исследования (таблица 3.1.4).

Таблица 3.1.4. Показатели минимальной суточной гликемии и вариабельность, ммоль/л

	Группа 1 (n=30)			Группа 2 (n=30)			P*
	(M±Sd)	Me	Percentile 25–75%	(M±Sd)	Me	Percentile 25–75%	
1-е сутки	6,40±1,75	6,10	5,40–6,90	6,01±1,93	5,90	4,30–7,20	P ¹⁻² =0,38
min–max	3,6–11,00	7,4		3,0–10,80	7,8		
3-и сутки	6,03±1,19	6,00	5,10–6,80	5,87±2,28	6,00	4,60–7,00	P ¹⁻² =0,68
min–max	4,0–8,40	4,4		2,1–13,00	10,9		
5-е сутки	5,57±1,51	5,40	4,20–7,00	5,22±1,79	5,20	4,10–6,50	P ¹⁻² =0,69
min–max	4,00–8,30	4,3		2,0–8,80	6,8		
7-е сутки	6,60±0,87	6,10	6,10–7,60	5,67±1,79	5,25	4,30–6,80	P ¹⁻² =0,24
min–max	6,10–7,60	1,5		3,20–9,60	6,4		
10-е сутки	5,25±0,91	5,25	4,60–5,90	5,76±1,84	5,20	4,90–7,70	P ¹⁻² =0,84
min–max	4,60–5,90	1,3		2,70–9,30	6,6		
P**	P ¹⁻³ =0,78 P ¹⁻⁵ =0,75 P ¹⁻⁷ =0,11 P ¹⁻¹⁰ =0,00			P ¹⁻³ =0,90 P ¹⁻⁵ =0,30 P ¹⁻⁷ =0,48 P ¹⁻¹⁰ =0,37			

Примечание. Значимость различий при сравнении показателей: * –p<0,05 (критерий Манна – Уитни); ** –p<0,05 (критерий Вилкоксона).

3.2. Оценка осложнений интенсивной инсулинотерапии в исследуемых группах

Для большинства клиницистов уровень глюкозы ниже 40 мг/дл (2,2 ммоль/л) является критерием тяжелой гипогликемии у госпитализированных больных. Хотя уже при уровне глюкозы 50 мг/дл (2,8 ммоль/л) у здоровых людей наблюдаются когнитивные нарушения [37]. В качестве критерия гипогликемии в нашем исследовании был взят уровень гликемии 2,8 ммоль/л и ниже. В группе 2 было зафиксировано 4 эпизода гипогликемии, что составило 13,3%. В группе 1 эпизодов гипогликемии на фоне ИИТ зафиксировано не было, *P¹⁻²=0,04 (рисунок 3.2.1) Этот факт, по-видимому, объясняется меньшей продолжительностью действия ультракороткого инсулина по сравнению с обычными

короткодействующими инсулинами, что предотвращает критическое снижение уровня гликемии.

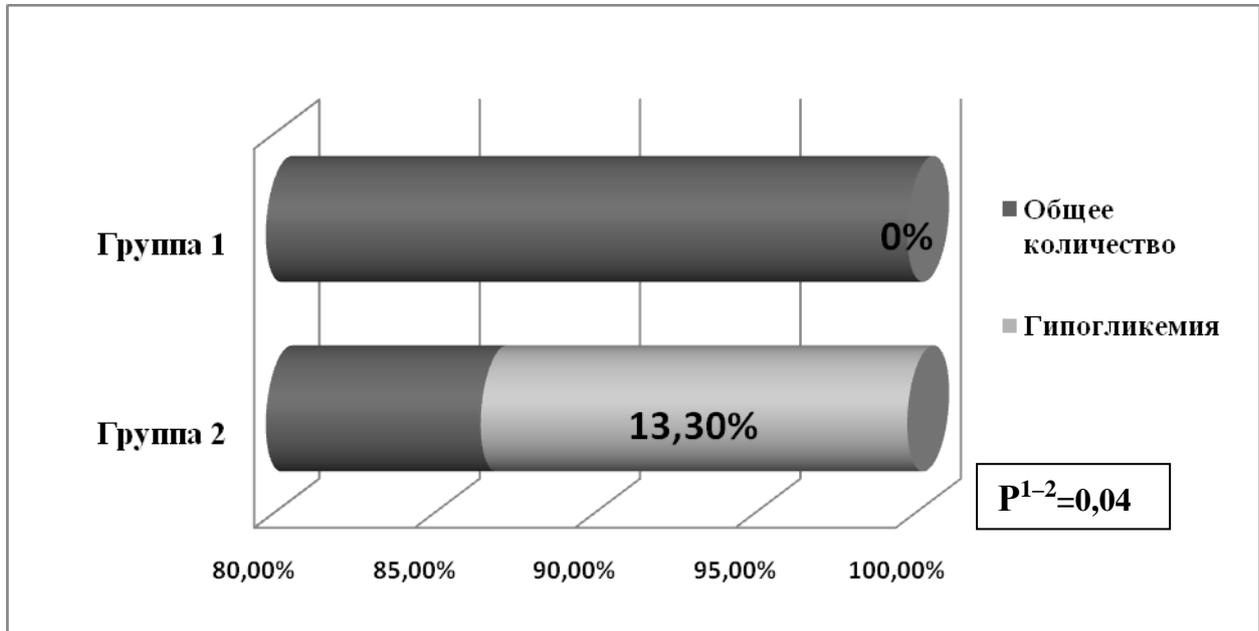


Рисунок 3.2.1. Частота гипогликемии в исследуемых группах.

3.3. Динамика расхода инсулина

Уровень гликемии нормализовался к 10-м суткам исследования в группе 1 и не требовал дальнейшей коррекции, расход количества инсулина составил $0,00 \pm 0,00$ ЕД и $58,28 \pm 31,46$ ЕД (** $P^{1-2}=0,000$) в сравнении с группой 2 (таблица 3.3.1). Потребление среднего суточного инсулина на 1 больного достоверно увеличивалось на 3-и, 5-е, 7-е, 10-е сутки в группе 2 в сравнении с 1-ми сутками исследования (** $P^{1-3}=0,0006$, ** $P^{1-5}=0,002$, ** $P^{1-7}=0,0005$, ** $P^{1-10}=0,03$).

Таблица 3.3.1. Расход инсулина на 1 пациента, ЕД/сутки

	Группа 1 (n=30)			Группа 2 (n=30)			P*
	(M±Sd)	Me	Percentile 25–75%	(M±Sd)	Me	Percentile 25–75%	
1-е сутки	27,90±21,29	24,00	18,00–30,00	30,57±26,01	24,00	12,00–36,00	P ¹⁻² =0,77
min–max	9,00–126,00			9,00–138,00			
3-и сутки	28,20±12,87	27,00	18,00–36,00	41,60±24,81	30,00	24,00–54,00	P ¹⁻² =0,11
min–max	9,00–54,00			12,00–108,00			
5-е сутки	34,71±14,48	39,00	30,00–39,00	36,61±23,16	36,00	15,00–54,00	P ¹⁻² =0,96
min–max	9,00–57,00			9,00–84,00			
7-е сутки	16,50±10,61	16,50	9,00–24,00	38,17±22,77	39,00	18,00–57,00	P ¹⁻² =0,19
min-max	9,00-24,00			12,00-78,00			
10-е сутки	0,00±0,00	0,00	0,00–0,00	58,28±31,46	57,00	42,00–72,00	**P ¹⁻² =0,00
min–max	0,00–0,00			12,00–114,00			
P**	P ¹⁻³ =0,75 P ¹⁻⁵ =0,39 P ¹⁻⁷ =0,47 P ¹⁻¹⁰ =0,47			**P ¹⁻³ =0,0006 **P ¹⁻⁵ =0,002 **P ¹⁻⁷ =0,0005 **P ¹⁻¹⁰ =0,03			

Примечание. Значимость различий при сравнении показателей: * –p<0,05 (критерий Манна – Уитни); ** –p<0,05 (критерий Вилкоксона).

Общий расход инсулина в группе 1 уменьшился с 3-х суток исследования и к 10-м суткам составил 0,00 ЕД/сутки в сравнении с группой 2, где общая доза инсулина составила 408 ЕД/сутки (рисунок 3.3.1).

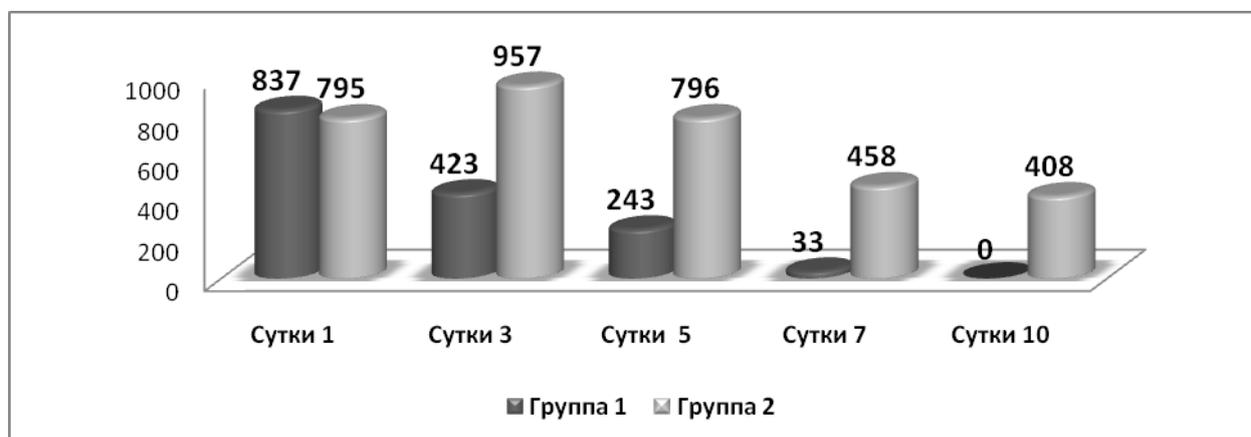


Рисунок 3.3.1. Общий расход инсулина в группах сравнения (за сутки исследования), ЕД/сутки.

3.4. Динамика вторичных критериев эффективности

Характеристика динамики показателей системной воспалительной реакции представлена в таблице 3.4.1. При оценке количества признаков СВР в исследуемых группах выраженность статистически не различались на всех этапах исследования, но отмечена тенденция уменьшения количества признаков системного воспаления на 5-е, 7-е, 10-е сутки в группе 1 в сравнении с группой 2. В группе 1 было выявлено достоверное снижение данного показателя начиная с 3-х суток по сравнению с 1-ми сутками (** $P^{1-5}=0,004$, ** $P^{1-7}=0,01$, ** $P^{1-10}=0,04$).

Таблица 3.4.1. Количество признаков СВР в сравниваемых группах

	Группа 1 (n=30)			Группа 2 (n=30)			P*
	(M±Sd)	Me	Percentile 25–75%	(M±Sd)	Me	Percentile 25–75%	
1-е сутки	1,71±0,71	2,00	1,00–2,00	2,03±0,93	2,00	1,00–3,00	$P^{1-2}=0,15$
3-и сутки	2,15±4,53	1,00	1,00–2,00	1,77±0,86	2,00	1,00–2,00	$P^{1-2}=0,07$
5-е сутки	1,25±0,62	1,00	1,00–2,00	1,44±0,96	2,00	1,00–2,00	$P^{1-2}=0,49$
7-е сутки	1,00±1,00	1,00	0,00–2,00	1,42±0,87	2,00	1,00–2,00	$P^{1-2}=0,31$
10-е сутки	0,50±0,96	0,50	0,00–1,50	1,46±0,93	2,00	1,00–2,00	$P^{1-2}=0,08$
P**	$P^{1-3}=0,17$ $P^{1-5}=0,09$ $P^{1-7}=0,59$ $P^{1-10}=0,27$			$P^{1-3}=0,19$ ** $P^{1-5}=0,004$ ** $P^{1-7}=0,01$ ** $P^{1-10}=0,04$			

Примечание. Значимость различий при сравнении показателей: * – $p<0,05$ (критерий Манна – Уитни); ** – $p<0,05$ (критерий Вилкоксона)

Анализ тяжести по шкале SOFA продемонстрировал достоверную положительную динамику в группе 1 на 3-и, 5-е и 10-е сутки интенсивной терапии (1,48±1,85 и 3,10±2,14, * $P^{1-2}=0,02$; 1,29±1,07 и 2,80±2,19 баллов, * $P^{1-2}=0,03$; 0,50±1,00 и 3,00±2,57 баллов, * $P^{1-2}=0,05$) в сравнении с группой 2 (таблица 3.4.2). В группах 1 и 2 было выявлено достоверное снижение этого показателя начиная с 3-х суток по сравнению с 1-ми сутками (** $P^{1-3}=0,0003$; ** $P^{1-5}=0,006$) и (** $P^{1-3}=0,007$, ** $P^{1-5}=0,002$, ** $P^{1-7}=0,01$).

Таблица 3.4.2. Динамика тяжести полиорганной дисфункции, оцениваемой по шкале SOFA, баллы

	Группа 1 (n=30)			Группа 2 (n=30)			P*
	(M±Sd)	Me	Percentile 25–75%	(M±Sd)	Me	Percentile 25–75%	
1-е сутки	3,20±1,83	3,00	2,00–4,00	4,07±1,55	4,00	3,00–5,00	P ¹⁻² =0,07
3-и сутки	1,48±1,85	1,00	0,00–6,00	3,10±2,14	3,00	1,00–5,00	*P ¹⁻² =0,02
5-е сутки	1,29±1,07	1,00	0,00–2,00	2,80±2,19	2,00	1,00–4,00	*P ¹⁻² =0,03
7-е сутки	1,33±2,31	0,00	0,00–4,00	2,67±2,61	2,00	0,00–4,00	P ¹⁻² =0,37
10-е сутки	0,50±1,00	0,00	0,00–1,00	3,00±2,57	3,00	1,00–5,00	*P ¹⁻² =0,05
P**	**P ¹⁻³ =0,0003 **P ¹⁻⁵ =0,006 P ¹⁻⁷ =0,29 P ¹⁻¹⁰ =0,06			**P ¹⁻³ =0,007 **P ¹⁻⁵ =0,002 **P ¹⁻⁷ =0,01 P ¹⁻¹⁰ =1,11			

Примечание. Значимость различий при сравнении показателей: * –p<0,05 (критерий Манна – Уитни); ** –p<0,05 (критерий Вилкоксона).

Была отмечена тенденция к уменьшению лейкоцитоза в группе 1 на 7-е, 10-е сутки в сравнении с группой 2, но достоверных отличий не выявлено. У пациентов группы 1 зафиксировано достоверное уменьшение данного показателя на 3-и сутки исследования (**P¹⁻³=0,02), в группе 2 – на 7-е сутки исследования (**P¹⁻⁷=0,01) по сравнению с 1-ми сутками (таблица 3.4.3).

Таблица 3.4.3. Динамика уровня лейкоцитов крови, 10⁹/л

	Группа 1 (n=30)			Группа 2 (n=30)			P*
	(M±Sd)	Me	Percentile 25–75%	(M±Sd)	Me	Percentile 25–75%	
1-е сутки	15,15±7,10	13,52	9,55–18,70	15,93±9,04	13,48	9,61–17,79	P ¹⁻² =0,95
3-и сутки	12,85±7,48	10,95	8,28–13,68	14,27±6,26	12,86	10,55–16,15	P ¹⁻² =0,13
5-е сутки	14,00±6,25	13,86	9,71–18,48	14,26±8,47	12,46	9,89–14,84	P ¹⁻² =0,67
7-е сутки	10,77±8,58	12,31	1,53–18,48	13,23±4,10	12,60	10,88–15,34	P ¹⁻² =0,76
10-е сутки	11,38±5,55	13,48	7,79–14,97	15,38±5,08	15,49	10,52–20,47	P ¹⁻² =0,39
P**	**P ¹⁻³ =0,02 P ¹⁻⁵ =0,46 P ¹⁻⁷ =1,00 P ¹⁻¹⁰ =0,72			P ¹⁻³ =0,34 P ¹⁻⁵ =0,14 **P ¹⁻⁷ =0,01 P ¹⁻¹⁰ =0,28			

Примечание. Значимость различий при сравнении показателей: * –p<0,05 (критерий Манна – Уитни); ** –p<0,05 (критерий Вилкоксона).

При оценке уровня незрелых гранулоцитов периферической крови отмечалось уменьшение количества незрелых форм на 5-е, 7-е, 10-е сутки в группе 1 в сравнении с группой 2, но достоверных отличий получено не было (таблица 3.4.4). У пациентов группы 1 наблюдалось достоверное уменьшение данного показателя на 3-и, 5-е сутки исследования (** $P^{1-3}=0,02$, ** $P^{1-5}=0,0006$), в группе 2 – на 5-е, 7-е, 10-е сутки исследования (** $P^{1-5}=0,0003$, ** $P^{1-7}=0,005$, ** $P^{1-10}=0,007$) по сравнению с 1-ми сутками.

Таблица 3.4.4. Показатель количества незрелых гранулоцитов периферической крови, %

	Группа 1 (n=30)			Группа 2 (n=30)			P*
	(M±Sd)	Me	Percentile 25–75%	(M±Sd)	Me	Percentile 25–75%	
1-е сутки	21,63±14,81	19,50	10,00–25,00	20,59±12,04	20,00	11,00–23,00	$P^{1-2}=0,96$
3-и сутки	15,28±15,09	10,00	4,00–23,00	16,70±10,35	15,00	8,00–22,00	$P^{1-2}=0,15$
5-е сутки	9,60±5,64	8,00	5,00–15,00	11,76±7,28	12,00	7,00–14,00	$P^{1-2}=0,42$
7-е сутки	9,50±2,12	9,50	8,00–11,00	13,29±10,47	9,00	6,00–24,00	$P^{1-2}=0,91$
10-е сутки	6,50±2,12	6,50	5,00–8,00	8,17±5,59	8,00	3,50–11,00	$P^{1-2}=0,79$
P**	** $P^{1-3}=0,001$ ** $P^{1-5}=0,0006$ $P^{1-7}=0,47$ $P^{1-10}=0,47$			$P^{1-3}=0,08$ ** $P^{1-5}=0,0003$ ** $P^{1-7}=0,005$ ** $P^{1-10}=0,007$			

Примечание. Значимость различий при сравнении показателей: * – $p < 0,05$ (критерий Манна – Уитни); ** – $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона).

Показатель частоты сердечных сокращений был значительно ниже в группе 1 на 5-е, 7-е, 10-е сутки в сравнении с группой 2 (78,80±2,30 уд./мин. и 89,84±16,23 уд./мин., * $P^{1-2}=0,04$; 77,00±3,69 уд./мин. и 93,67±14,77 уд./мин., * $P^{1-2}=0,04$; 66,75±4,61 уд./мин. и 100,92±20,14 уд./мин., * $P^{1-2}=0,015$) (таблица 3.4.5).

Таблица 3.4.5. Частота сердечных сокращений, мин⁻¹

	Группа 1 (n=30)			Группа 2 (n=30)			P*
	(M±Sd)	Me	Percentile 25–75%	(M±Sd)	Me	Percentile 25–75%	
1-е сутки	81,46±24,35	81,00	68,00–90,00	88,23±21,59	92,00	74,00–100,00	P ¹⁻² =0,09
3-и сутки	83,62±14,79	82,00	72,00–97,00	86,67±19,16	90,00	74,00–100,00	P ¹⁻² =0,17
5-е сутки	78,80±8,92	79,00	74,00–88,00	89,84±16,23	90,00	74,00–100,00	*P ¹⁻² =0,04
7-е сутки	77,00±7,39	77,00	72,00–82,00	93,67±14,77	100,00	86,00–101,00	*P ¹⁻² =0,04
10-е сутки	66,75±9,21	66,00	59,00–74,50	100,92±20,14	105,00	89,50–115,00	*P ¹⁻² =0,01
P**	P ¹⁻³ =0,18 P ¹⁻⁵ =0,25 P ¹⁻⁷ =0,62 P ¹⁻¹⁰ =0,11			P ¹⁻³ =0,69 P ¹⁻⁵ =0,52 P ¹⁻⁷ =0,29 P ¹⁻¹⁰ =0,21			

Примечание. Значимость различий при сравнении показателей: * –p<0,05 (критерий Манна – Уитни); ** –p<0,05 (критерий Вилкоксона).

Температура тела была значимо ниже в группе 1 на 5-е, 10-е сутки исследования в сравнении с группой 2 (36,65±0,40 °C и 37,18±0,68 °C, *P¹⁻²=0,006; 36,75±0,30 °C и 37,74±0,54 °C, *P¹⁻²=0,007) (таблица 3.4.6). У пациентов группы 1 выявлено достоверное уменьшение показателя на 5-е сутки исследования (**P¹⁻⁵=0,006) по сравнению с 1-ми сутками.

Таблица 3.4.6. Динамика температуры тела, °C

	Группа 1 (n=30)			Группа 2 (n=30)			P*
	(M±Sd)	Me	Percentile 25–75%	(M±Sd)	Me	Percentile 25–75%	
1-е сутки	37,38±37,30	37,30	37,00–37,70	37,03±1,01	36,80	36,50–37,60	*P ¹⁻² =0,031
3-и сутки	37,25±0,57	37,35	37,00–37,50	37,06±0,77	37,15	36,60–37,50	P ¹⁻² =0,26
5-е сутки	36,65±0,40	36,70	36,70–37,00	37,18±0,68	37,20	36,90–37,60	*P ¹⁻² =0,006
7-е сутки	36,78±0,56	36,55	36,45–37,10	37,15±0,48	37,20	36,80–37,40	P ¹⁻² =0,11
10-е сутки	36,75±0,30	36,60	36,60–36,90	37,74±0,54	37,70	37,55–38,00	*P ¹⁻² =0,007
P**	P ¹⁻³ =0,72 **P ¹⁻⁵ =0,006 P ¹⁻⁷ =0,47 P ¹⁻¹⁰ =0,27			P ¹⁻³ =0,92 P ¹⁻⁵ =0,62 P ¹⁻⁷ =0,32 P ¹⁻¹⁰ =0,10			

Примечание. Значимость различий при сравнении показателей: * –p<0,05 (критерий Манна – Уитни); ** –p<0,05 (критерий Вилкоксона).

Динамика изменений маркеров воспаления показала отсутствие отличий по сывороточному уровню СРБ между группами сравнения на всех этапах исследования (таблица 3.4.7). В группе 1 было выявлено достоверное снижение этого показателя начиная с 3-х суток, в группе 2 – с 5-х суток по сравнению с 1-ми сутками (** $P^{1-3} = 0,002$; ** $P^{1-5} = 0,003$).

Таблица 3.4.7. Уровень С-реактивного белка сыворотки крови, мг/л

	Группа 1 (n = 30)			Группа 2 (n = 30)			P*
	(M±Sd)	Me	Percentile 25–75%	(M±Sd)	Me	Percentile 25–75%	
1-е сутки	200,42±130,71	158,0	100,00–262,81	188,99±81,52	198,0	130,73–221,00	$P^{1-2}=0,73$
3-и сутки	159,48±95,89	125,0	91,0–224,50	178,51±76,26	177,0	130,00–229,00	$P^{1-2}=0,33$
5-е сутки	131,53±89,43	108,9	50,3–183,99	144,69±72,89	138,9	95,00–189,00	$P^{1-2}=0,45$
7-е сутки	77,00±16,97	77,0	65,0–89,00	146,55±92,95	100,8	79,50–188,00	$P^{1-2}=0,21$
10-е сутки	56,67±14,61	56,7	46,3–67,06	138,81±77,53	114,4	98,00–190,88	$P^{1-2}=0,12$
P**	** $P^{1-3} = 0,01$ ** $P^{1-5} = 0,02$ $P^{1-7} = 0,47$ $P^{1-10} = 0,47$			$P^{1-3} = 0,12$ ** $P^{1-5} = 0,002$ ** $P^{1-7} = 0,003$ $P^{1-10} = 0,13$			

Примечание. Значимость различий при сравнении показателей: * – $p < 0,05$ (критерий Манна – Уитни); ** – $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона).

3.5. Оценка маркеров нутриционного статуса

При оценке основных маркеров нутриционного статуса пациентов с острой хирургической патологией органов брюшной полости был зафиксирован уровень общего белка сыворотки крови достоверно выше в группе 1 на 3-и, 5-е сутки исследования в сравнении с группой 2 (53,02±12,84 г/л и 46,19±10,86 г/л, * $P^{1-2}=0,05$); (54,45±10,17 г/л и 48,13±3,48 г/л, * $P^{1-2}=0,05$) (таблица 3.5.1).

Таблица 3.5.1. Динамика общего белка сыворотки крови, г/л

	Группа 1 (n = 30)			Группа 2 (n = 30)			P*
	(M±Sd)	Me	Percentile 25–75%	(M±Sd)	Me	Percentile 25–75%	
1-е сутки	52,63±9,06	54,29	44,20–59,46	46,45±11,21	46,67	37,91–54,79	P ¹⁻² =0,07
3-и сутки	53,02±12,84	51,88	44,00–57,00	46,19±10,86	45,61	37,54–54,04	*P ¹⁻² =0,05
5-е сутки	54,45±10,17	52,00	47,00–55,89	48,13±3,48	47,02	41,44–52,33	*P ¹⁻² =0,05
7-е сутки	49,60±3,21	48,63	47,00–53,18	47,44 ±7,06	48,00	43,00–49,00	P ¹⁻² =0,41
10-е сутки	56,99±6,07	53,81	53,10–64,00	51,72±11,28	50,50	42,67–52,31	P ¹⁻² =0,08
P**	P ¹⁻³ = 0,78 P ¹⁻⁵ = 0,29 P ¹⁻⁷ = 1,00 P ¹⁻¹⁰ = 0,29			P ¹⁻³ = 0,93 P ¹⁻⁵ = 0,93 P ¹⁻⁷ = 0,97 P ¹⁻¹⁰ = 0,58			

Примечание. Значимость различий при сравнении показателей: * –p<0,05 (критерий Манна – Уитни); ** –p<0,05 (критерий Вилкоксона).

Уровень альбумина также был достоверно выше в группе 1 в сравнении с группой 2 на 5-е сутки исследования (P^{1-2*} = 0,019) и составил соответственно 25,21±3,40 г/л и 21,26±5,48 г/л (таблица 3.5.2).

Таблица 3.5.2. Динамика альбумина сыворотки крови, г/л

	Группа 1 (n=30)			Группа 2 (n=30)			P*
	(M±Sd)	Me	Percentile 25–75%	(M±Sd)	Me	Percentile 25–75%	
1-е сутки	27,60±6,21	28,21	22,94–31,71	22,41±8,78	19,91	15,33–29,00	P ¹⁻² =0,06
3-и сутки	24,73±5,57	24,38	22,00–29,38	21,89±8,11	19,92	16,33–28,68	P ¹⁻² =0,07
5-е сутки	25,21±3,40	24,71	23,00–26,00	21,26±5,48	20,02	16,76–25,29	*P ¹⁻² =0,02
7-е сутки	24,54±2,16	25,56	22,05–26,00	21,65±5,70	21,71	19,00–24,45	P ¹⁻² =0,23
10-е сутки	26,99±1,53	26,80	25,56–26,80	22,68±4,49	20,99	19,26–26,28	P ¹⁻² =0,13
P**	P ¹⁻³ =0,09 P ¹⁻⁵ =0,58 P ¹⁻⁷ =0,29 P ¹⁻¹⁰ =0,59			P ¹⁻³ =0,53 P ¹⁻⁵ =0,50 P ¹⁻⁷ =0,63 P ¹⁻¹⁰ =0,72			

Примечание. Значимость различий при сравнении показателей: * –p<0,05 (критерий Манна – Уитни); ** –p<0,05 (критерий Вилкоксона).

Уровень лимфоцитов крови был значимо выше на 3-и сутки исследования в группе 1 ($1479,78 \pm 208,13$ ($10^6/\text{л}$)) в сравнении с группой 2 ($1055,05 \pm 787,99$ ($10^6/\text{л}$)), $*P^{1-2}=0,038$.

Таблица 3.5.3. Содержание лимфоцитов ($10^6/\text{л}$) в периферической крови

	Группа 1 (n=30)			Группа 2 (n=30)			P*
	(M±Sd)	Me	Percentile 25–75%	(M±Sd)	Me	Percentile 25–75%	
1-е сутки	1528,68± 1242,12	1278,20	790,00– 1719,00	1259,17±1142,8 6	1000,00	585,90– 1530,00	$P^{1-2}=0,27$
3-и сутки	1479,78± 1040,66	1302,40	1040,00– 1653,00	1055,05±787,99	887,25	448,80– 1482,80	$**P^{1-2}=0,038$
5-е сутки	1322,45± 701,77	1247,40	919,20– 1666,00	1260,95±762,69	1072,20	762,00– 1455,00	$P^{1-2}=0,44$
7-е сутки	1200,10± 442,81	1240,20	738,60– 1621,50	1303,82±854,56	880,00	690,00– 2100,00	$P^{1-2}=0,83$
10-е сутки	1561,83± 268,12	1566,35	1380,50– 1740,15	1310,41±856,06	966,80	713,00– 1838,20	$P^{1-2}=0,15$
P**	$P^{1-3}=0,96$ $P^{1-5}=0,61$ $P^{1-7}=0,59$ $P^{1-10}=1,00$			$P^{1-3}=0,22$ $P^{1-5}=0,93$ $P^{1-7}=0,96$ $P^{1-10}=0,79$			

Примечание. Значимость различий при сравнении показателей: * – $p < 0,05$ (критерий Манна – Уитни); ** – $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона).

3.6. Сравнительный анализ параклинических параметров

В исследовании оценивались и параклинические показатели, которые представлены в таблице (3.6.1).

Таблица 3.6.1. Сравнительный анализ параклинических показателей у исследуемых групп пациентов

	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	P*
Параметры	(M±Sd); Me; Percentile 25–75%	(M±Sd); Me; Percentile 25–75%	
Койко-день в стационаре	16,43±9,37; 12,00; (9,00–21,00)	24,70±13,89; 19,50; (14,00–29,00)	*P ¹⁻² =0,006
Койко-день в ОРИТ	4,93±4,31; 4,00; (2,00–5,00)	11,53±8,56; 9,00; (6,00–17,00)	*P ¹⁻² =0,0001
Длительность ИВЛ, часы	45,60±45,16; 24,00; (24,00–48,00)	112,00±121,13; 60,00; (24,00–120,00)	*P ¹⁻² =0,002
Летальность, %	5 (16%)	7 (23%)	***P ¹⁻² =0,74
P**	**P ¹⁻² =0,003 **P ¹⁻³ =0,0003 **P ²⁻³ =0,025	**P ¹⁻² =0,008 P ¹⁻³ =0,09 **P ²⁻³ =0,0003	

Примечание. Значимость различий при сравнении показателей: * –p<0,05 (критерий Манна – Уитни); ** –p<0,05(коэффициент корреляции Спирмена); *** P¹⁻²<0,05 (критерий Хи-квадрат).

Сравнительный анализ параклинических показателей выявил следующее: длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии и в стационаре была достоверно ниже в группе 1 в сравнении с группой 2 (P¹⁻²*=0,0001) и (*P¹⁻²=0,006). Длительность искусственной вентиляции легких в группе 1 также была меньше в сравнении с группой 2 (*P¹⁻²=0,002) и составила (45,60±45,16 часов и 112,00±121,13 часов соответственно). Летальность в группе 1 составила 16%, а в группе 2 – 23%.

3.7. Оценка выраженности патоморфологических изменений микроциркуляторного русла у пациентов с острой хирургической патологией органов брюшной полости, осложненной стрессовой гипергликемией

С целью изучения состояния сосудистой стенки было выполнено гистологическое исследование структурных изменений эндотелия сосудов сальника у пациентов с острой хирургической патологией органов брюшной полости. Была проведена морфологическая оценка изменений сосудов

микроциркуляторного русла образцов сальника у пациентов в трех группах – с нормогликемией, гипергликемией и гипергликемией – на фоне коррекции инсулином. Были получены следующие результаты.

Таблица 3.7.1. Морфометрические показатели изменения сосудов микроциркуляторного русла в образцах сальника в исследуемых группах пациентов

	Группа «Нормогликемия» (n=5)	Группа «Гипергликемия без коррекции» (n=5)	Группа «Гипергликемия с коррекцией» (n=5)	P^{1-3} *	P^{**}
Параметры	(M±Sd); Me Percentile 25–75%	(M±Sd); Me Percentile 25–75%	(M±Sd); Me Percentile 25–75%		
Периметр, пкс	1767,61±1915,55 938,52 (796,03– 1207,86)	1011,29±606,28 891,75 (722,03– 980,70)	2941,47±21,77; 1852,55 (1839,49– 3696,92)	0,16	$P^{1-2}=0,60$ $P^{1-3}=0,17$ $P^{2-3}=0,74$
Диаметр, пкс	158,58±100,75; 111,51 (106,88– 143,69)	152,67±82,39; 124,37 (115,27– 129,27)	316,28±159,98; 318,92 (275,06– 339,62)	0,23	$P^{1-2}=0,75$ $P^{1-3}=0,18$ $P^{2-3}=0,12$
Коэффициент К	9,71±4,11; 7,45 (6,53–12,73)	6,50±1,48; 6,80 (5,81–6,89)	8,91±2,85; 9,21 (6,69–11,59)	0,39	$P^{1-2}=0,25$ $P^{1-3}=0,75$ $P^{2-3}=0,25$
P^{***}	$P^{1-2}=0,62$ $***P^{1-3}=0,04$ $P^{2-3}=0,87$	$P^{1-2}=0,19$ $P^{1-3}=0,19$ $P^{2-3}=0,62$	$***P^{1-2}=0,03$ $P^{1-3}=0,28$ $P^{2-3}=0,62$		

Примечание. Коэффициент К – условная единица (отношение периметра к диаметру); *– $p<0,05$ (критерий Краскела – Уоллиса); **– $p<0,05$ (критерий Манна – Уитни); ***– $p<0,05$ (коэффициент Спирмена).

У пациентов 1-й группы в сальнике определялись единичные очаговые инфильтраты из лейкоцитов, окруженные соединительнотканной капсулой (рисунок 3.7.1), клеточный состав был представлен лимфоцитами, лейкоцитами, плазматическими клетками и макрофагами. В сосудах капиллярного русла эндотелий формировал ровный пласт клеток. В просвете диффузно единично определялось краевое стояние лейкоцитов. В сосудах более крупного калибра, в артериях также определялось краевое стояние лейкоцитов. Периметр сосудов составил 1767,61±1915,55 пкс, диаметр – 158,58±100,75 пкс, коэффициент К – 9,71±4,11 (таблица 3.7.1).

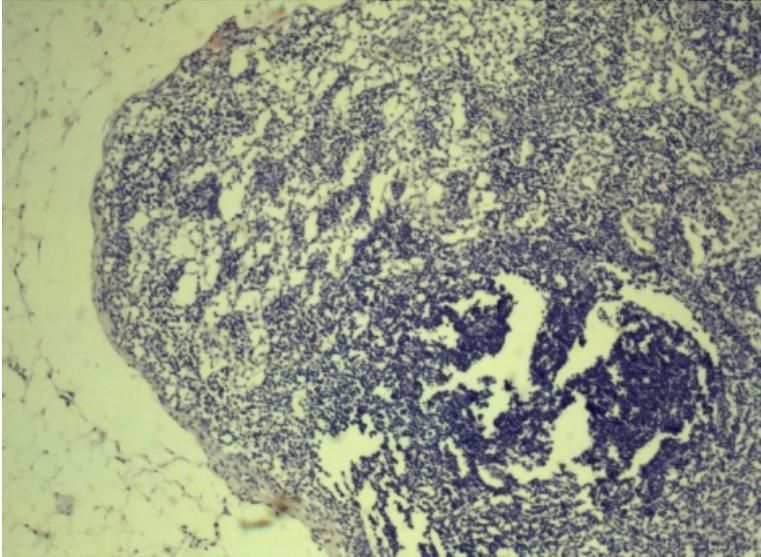


Рисунок 3.7.1. Инкапсулированный абсцесс в сальнике. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 400$.

В группе гипергликемии в ткани сальника определялись очаговые некрозы жировой ткани с инфильтрацией клетками моноцитарного ряда – макрофагами и моноцитами (рисунок 3.7.2).



Рисунок 3.7.2. Очаговый некроз жировой ткани сальника с инфильтрацией лимфоцитами и макрофагами. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 600$.

Присутствие мононуклеаров влияет на деятельность фибробластов. Известно, что клетки макрофагального ряда активны в синтезе цитокинов и колониестимулирующих факторов для фибробластов, – это стимулирует клетки фибробластического дифферона в очаге воспаления, повышая их

функциональные свойства, которые направлены на синтез межклеточного вещества [96, 101, 124]. В перифокальных участках некроза определялись фибробласты с признаками пролиферации и функциональной активности. В очагах грануляционной ткани отмечалось расширение сосудов разного калибра, в их просвете – скопление клеток крови: эритроцитов, полиморфно-ядерных лейкоцитов. Помимо активации клеток фибробластического дифферона снижаются барьерные свойства эндотелия, что сопровождалось усилением проницаемости сосудистой стенки и явлениями лейкодиapedеза (рисунок 3.7.3). Имелись некротические изменения стенки некоторых сосудов и признаки васкулита (рисунок 3.7.4), что приводило к развитию периваскулярного очага воспаления.



Рисунок 3.7.3. Лейкодиapedез и структурные повреждения в сосудах разного калибра. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 400$.

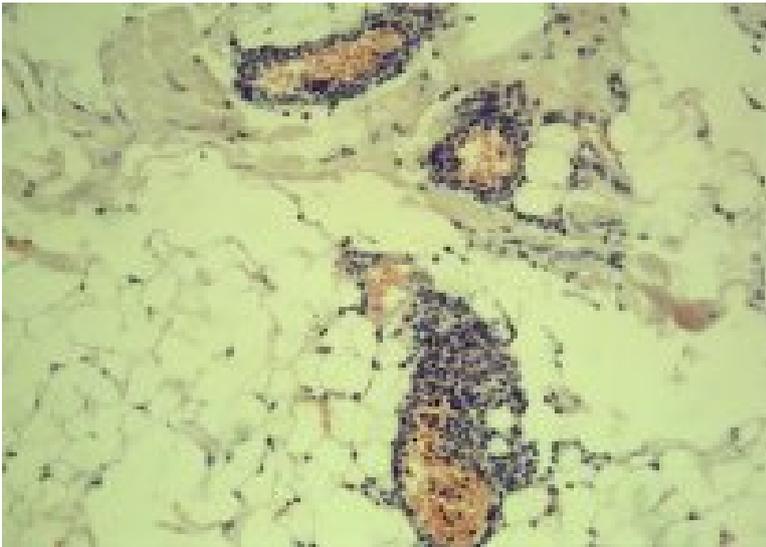


Рисунок 3.7.4. Некроз и лейкоцитарная инфильтрация стенок сосудов микроциркуляторного русла. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 400$.

В части сосудов отмечена очаговая деструкция эластической мембраны в виде фрагментации и набухания. Структурные изменения более выражены в местах лейкодиapedеза (рисунок 3.7.5).

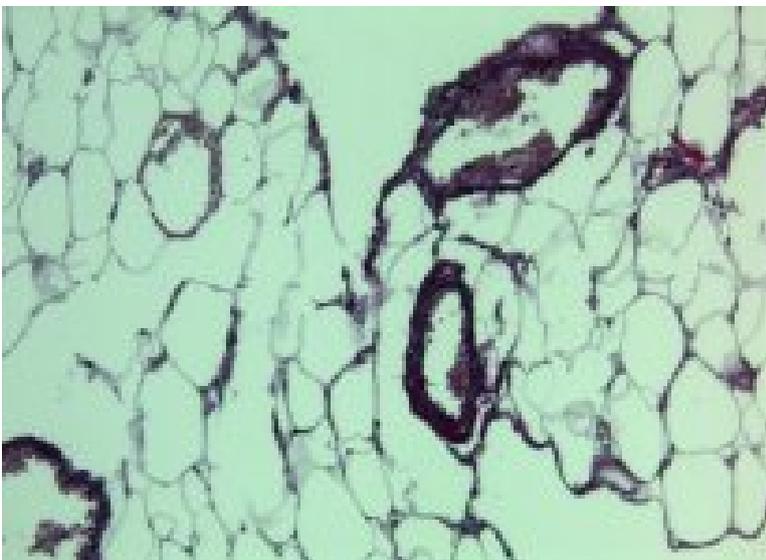


Рисунок 3.7.5. Очаговая деструкция эластической мембраны (набухание, фрагментация) в стенках сосудов селезенки. Окраска по Ван-Гизону-Вейгерту. Ув. $\times 400$.

Формировались признаки морфологической дисфункции эндотелия (ДЭ) – адгезия клеток крови к эндотелиальной выстилке, морфологическая атипия клеток эндотелия, нарушение целостности эндотелиальной выстилки с повышением проницаемости стенки сосуда (рисунок 3.7.6).



Рисунок 3.7.6. Лейкодиапедез, инфильтрация стенки сосудов. Периваскулит. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 400$.

Иницирующую роль в формировании ДЭ при гипергликемии отводят накоплению конечных продуктов гликозилирования белков в субэндотелиальном пространстве и активации свободнорадикальных процессов с увеличением продукции супероксид-анионов [136, 144, 156]. Конечные продукты гликозилирования являются самостоятельными атерогенными факторами, способствующими формированию морфологических признаков ДЭ и активации хемотаксиса мононуклеаров в стенку сосуда [5]. В сосудах верифицируется адгезия клеток крови к эндотелию и диапедез лимфоцитов и полиморфно-ядерных лейкоцитов. В сосудах среднего калибра обнаруживались эритроциты с формированием сладж-комплексов (рисунок 3.7.7).

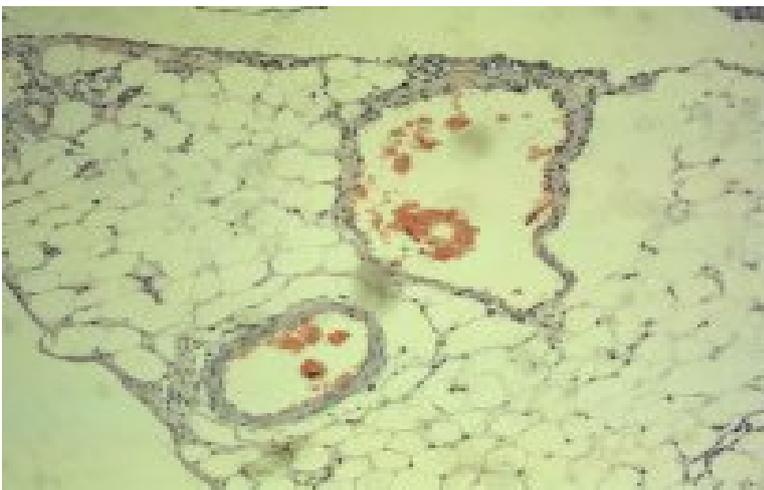


Рисунок 3.7.7. Сосуды поджелудочной железы среднего калибра. В просвете – эритроциты, признаки формирования сладж-комплексов. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 400$.

Клетки эндотелия полиморфны, архитектоника выстилки местами нарушена, имеются участки десквамации клеток в просвет сосуда. Известно, что функции эндотелия складываются как баланс регуляторных субстанций, определяющих целостную работу системы кровообращения. Таким образом, нарушение эндотелиальной выстилки может существенно снизить барьерные функции сосуда и негативно отразиться на поддержании гомеостаза путем регуляции тонуса сосудов и системе контроля гемостаза (синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов).

Поддержание сосудистого тонуса – расслабление и сокращение – является еще одной функцией эндотелия. Ее реализация идет через продукцию релаксирующих и констрикторных факторов, влияющих на прилежащий гладкомышечный слой [156]. В наших наблюдениях морфологические особенности состояния сосудов сопровождались уменьшением диаметра (до $152,67 \pm 82,39$ пкс) и снижением площади эндотелиальной выстилки ($1011,29 \pm 606,28$ пкс) в сравнении с группой нормогликемии и гипергликемии с коррекцией ИИТ (таблица 3.7.1).

В группе гипергликемии на фоне коррекции методом интенсивной инсулинотерапии в просвете сосудов сальника разного калибра признаки ДЭ продолжали единично выявляться, определялись: умеренное краевое стояние лейкоцитов, участки лейкодиapedеза, слабой периваскулярной лейкоцитарной инфильтрации. В участках некроза жировой ткани отмечено разрастание сосудов (рисунок 3.7.8).

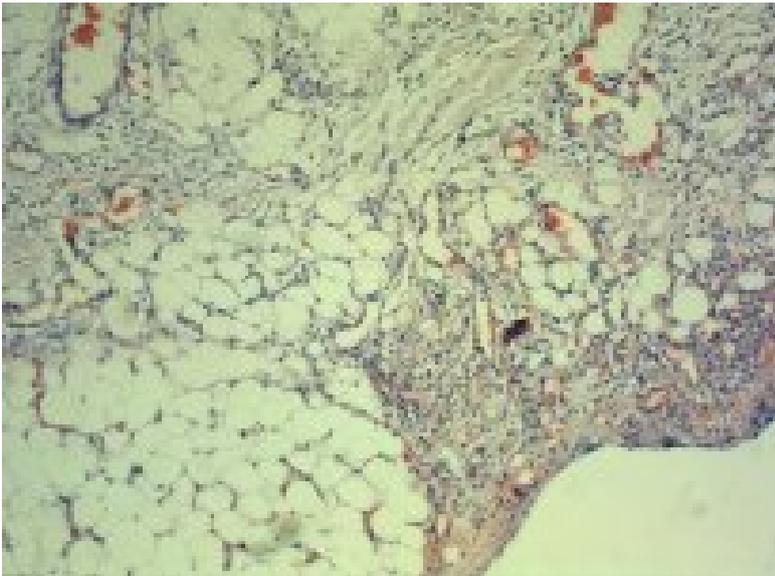


Рисунок 3.7.8. Очаговое замещение некротизированной жировой ткани грануляционной тканью с явлениями васкуляризации. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 400$.

В стенках сосудов очага грануляционной ткани эластические структуры – без морфологических особенностей (рисунок 3.7.9).

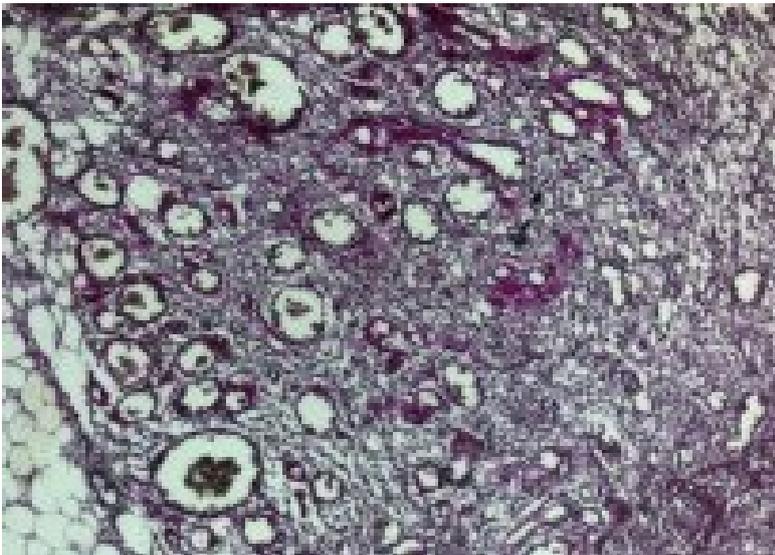


Рисунок 3.7.9. Очаг грануляционной ткани с большим количеством сосудов. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 400$.

Клетки эндотелия морфологически однородны, формируют уплощенный равномерный пласт. Просвет сосудов и периметр эндотелиальной выстилки в сравнении с группой нормогликемии и гипергликемии без коррекции ИИТ увеличиваются (рисунок 3.7.10) и составляют $316,28 \pm 159,98$ пкс и $2941,47 \pm 21,77$ пкс соответственно. Достоверных отличий выявлено не было. При

сравнительной оценке показателей между собой получена значимая высокая корреляция между критериями периметра и диаметра сосуда ($R=0,90$; $p=0,037$) (таблица 3.7.1).

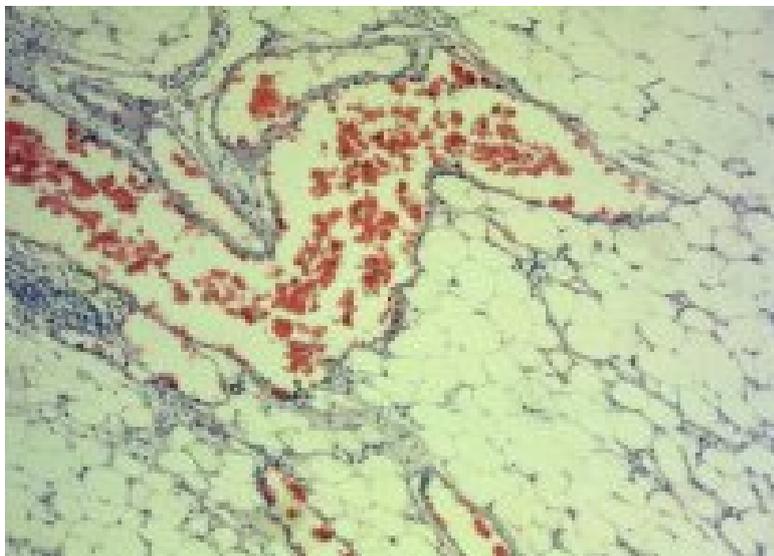


Рисунок 3.7.10. Расширенный просвет сосудов сальника. Единичные лейкоциты в просвете сосудов. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 400$.

РЕЗЮМЕ

Таким образом, методика коррекции стрессовой гипергликемии с использованием аналога инсулина ультракороткого действия в группе 1 сопровождалась достоверной нормализацией тощаковой гликемии (исследование в 6 ч утра), максимальной суточной гликемии, снижением вариабельности показателей гликемии, снижением общего и среднего суточного расхода инсулина на 1 человека, снижением риска развития гипогликемических осложнений и, как следствие, достоверным снижением проявления СВР и тяжести ПОН по шкале SOFA.

Методика коррекции стрессовой гипергликемии с использованием инсулина короткого действия в группе 2 уменьшает проявления стрессовой гипергликемии, но не нормализует показатели тощаковой гликемии (исследование в 6 ч утра), максимальной суточной гликемии – выраженная вариабельность данных показателей сохраняется. Сохраняются также расход инсулина в большом

количестве и риск развития гипогликемических осложнений, что сопровождается выраженностью ПОН и нарушениями нутриционного статуса.

Проведенное патоморфологическое исследование сосудов сальника у пациентов с острой хирургической патологией органов брюшной полости с нормальным уровнем глюкозы крови показало наличие повреждения эндотелия с развитием процессов повышенной сосудистой проницаемости и периваскулярной инфильтрацией. Развитие гипергликемии способствовало дальнейшим изменениям структуры эндотелия микрососудов сальника. Нарушалось строение эндотелиальных клеток, увеличивалась проницаемость сосудистой стенки, зафиксирована отрицательная динамика морфометрических показателей эндотелиальной выстилки сосуда.

В дальнейшем на фоне проводимой интенсивной инсулинотерапии происходит улучшение состояния эндотелиальной выстилки микрососудов, но сохраняются единичные признаки эндотелиальной дисфункции. Нормализуются морфометрические показатели.

ГЛАВА 4

ВЛИЯНИЕ РАННЕГО ЭНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ В «МАЛООБЪЕМНОМ» РЕЖИМЕ НА КЛИНИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДА ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

4.1. Сравнительная оценка первичных критериев эффективности

В соответствии с поставленными задачами нами был проведен анализ уровня средней суточной гликемии при использовании метода раннего энтерального питания в «малообъемном» режиме в сочетании с ИИТ для коррекции стрессовой гипергликемии (таблица 4.1.1). По полученным данным, в группе 3 отмечалась нормализация уровня средней суточной гликемии к 10-м суткам интенсивной терапии, как и в группе 1, но достоверных различий получено не было ($7,13 \pm 2,15$ ммоль/л и $6,00 \pm 0,42$ ммоль/л соответственно). В группе 2 уровень средней суточной гликемии к 10-м суткам составил $8,86 \pm 3,52$ ммоль/л на фоне ИИТ.

При оценке вариабельности показателей средней суточной гликемии отмечается нормализация показателей углеводного обмена на 7-е и 10-е сутки в группе 1 ($5,70$ – $6,30$ ммоль/л и $6,68$ – $7,63$ ммоль/л). На 10-е сутки частичная нормализация углеводного обмена выявлена в группе 3 ($5,00$ – $9,30$ ммоль/л). В группе 2 к 10-м суткам нормализация углеводного обмена не достигнута на фоне ИИТ (вариабельность гликемии – от $4,45$ до $16,58$ ммоль/л) (таблица 4.1.1).

Кроме того, в группах 1 и 2 выявлено достоверное уменьшение показателя средней суточной гликемии начиная с 3-х суток по сравнению с 1-ми сутками (** $P^{1-3}=0,01$; ** $P^{1-5}=0,05$) и (** $P^{1-3}=0,001$; ** $P^{1-5}=0,016$).

Таблица 4.1.1. Показатели среднесуточной гликемии и вариабельность, ммоль/л

	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=30)	P ¹⁻³ *	P**
	(M±Sd); Me; Percentile 25–75%	(M±Sd), Me; Percentile 25–75%	(M±Sd); Me; Percentile 25–75%		
1-е сутки	8,60±2,05; 8,00 (7,43–9,60)	8,54±2,35; 8,60; (7,10–10,30)	8,31±1,62; 8,18; (7,30–9,20)	0,934	P ¹⁻² =0,99 P ¹⁻³ =0,84 P ²⁻³ =0,66
min–max	5,90–16,6	4,93–15,55	5,5–12,6		
3-и сутки	7,17±1,19; 7,38; (6,33–9,20)	7,83±2,52; 7,59; (6,38–9,18)	6,85±1,95; 6,50; (5,80–7,70)	0,127	P ¹⁻² =0,33 P ¹⁻³ =0,15 P ²⁻³ =0,07
min–max	4,50–9,28	3,15–15,35	4,10–12,8		
5-е сутки	6,89±1,74; 6,55; (5,40–8,60)	8,04±2,23; 7,35; (6,48–9,85)	6,91±1,96; 6,60; (5,50–8,50)	0,151	P ¹⁻² =0,12 P ¹⁻³ =0,95 P ²⁻³ =0,09
min–max	4,18–9,85	4,95–11,95	4,20–10,40		
7-е сутки	7,25±0,51; 7,45; (6,68–7,63)	7,92±2,81; 7,61; (5,83–9,93)	8,53±1,24; 8,40; (7,70–9,10)	0,585	P ¹⁻² =0,81 P ¹⁻³ =0,07 P ²⁻³ =0,56
min–max	6,68–7,63	3,36–13,20	7,00–10,60		
10-е сутки	6,00±0,42; 6,00; (5,70–6,30)	8,86±3,51; 8,25; (6,10–10,38)	7,13±2,15; 7,10; (5,00–9,30)	0,385	P ¹⁻² =0,24 P ¹⁻³ =0,56 **P ²⁻³ =0,005
min–max	5,70–6,30	4,45–16,50	5,00–9,30		
P***	***P ¹⁻³ =0,01 ***P ¹⁻⁵ =0,05 P ¹⁻⁷ =0,00 P ¹⁻¹⁰ =0,00	P ¹⁻³ =0,22 P ¹⁻⁵ =0,39 P ¹⁻⁷ =0,34 P ¹⁻¹⁰ =0,79	***P ¹⁻³ =0,001 ***P ¹⁻⁵ =0,016 P ¹⁻⁷ =0,75 P ¹⁻¹⁰ =0,59		

Примечание. Значимость различий при сравнении показателей: * –p<0,05 (критерий Краскела – Уоллиса); ** –p<0,05 (критерий Манна – Уитни); *** –p<0,05 (критерий Вилкоксона).

Также нами была проведена оценка уровня тощаковой гликемии (исследование в 6 ч утра) в исследуемых группах (таблица 4.1.2). Показатель тощаковой гликемии достоверно ниже зафиксирован в группе 1 в сравнении с группами 2 и 3 на 1-е сутки исследования (P¹⁻³*=0,01). Однако к 5-м суткам отмечается достоверное снижение данного критерия в группе 3 (P¹⁻³*=0,03).

При оценке вариабельности показателей тощаковой гликемии отмечается нормализация углеводного обмена на 10-е сутки в группе 1 (5,40–5,40 ммоль/л), на 10-е сутки происходит частичная нормализация углеводного обмена в группе 3

(5,40–7,20 ммоль/л). В группе 2 к 10-м суткам нормализация углеводного обмена не достигнута на фоне ИИТ (4,90–19,40 ммоль/л) (таблица 4.1.2).

Таблица 4.1.2. Показатели тощаковой гликемии (исследование в 6 ч утра) и вариабельности, ммоль/л

	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=30)	P ¹⁻³ *	P ^{**}
	(M±Sd); Me; Percentile 25– 75%	(M±Sd); Me; Percentile 25– 75%	(M±Sd); Me; Percentile 25–75%		
1-е сутки	8,30±4,17; 6,85; (5,85–9,05)	8,36±4,25; 7,00; (6,20–9,30)	10,21±3,01; 0,10; (8,00–12,40)	*0,01	P ¹⁻² =0,98 **P ¹⁻³ =0,008 **P ²⁻³ =0,015
min–max	3,60–22,60	3,90–21,00	5,00–17,4		
3-и сутки	7,48±1,48; 7,80; (6,40–8,60)	7,47±2,96; 6,80; (6,38–9,18)	6,46±1,84; 6,30; (4,80–7,60)	0,11	P ¹⁻² =0,49 **P ¹⁻³ =0,03 P ²⁻³ =0,20
min–max	4,50–9,80	2,30–15,10	3,10–10,6		
5-е сутки	6,76±1,30; 6,80; (5,40–8,10)	8,52±3,38; 8,30; (5,90–10,70)	6,30±2,05; 5,90; (4,85–7,40)	*0,03	P ¹⁻² =0,09 P ¹⁻³ =0,25 **P ²⁻³ =0,01
min–max	4,50–8,70	3,30–17,7	3,10–11,00		
7-е сутки	6,70±0,42; 6,70; (6,40–7,00)	7,17±2,85; 6,65; (4,85–8,10)	6,95±0,41; 6,90; (6,60–7,20)	0,87	P ¹⁻² =0,91 P ¹⁻³ =0,40 P ²⁻³ =0,67
min–max	6,4–7,00	4,00–15,08	6,50–7,60		
10-е сутки	5,40±0,00; 5,40; (5,40–5,40)	9,45±4,46; 8,00; (5,90–11,20)	6,33±0,90; 6,40; (5,40–7,20)	0,25	**P ¹⁻² =0,05 **P ¹⁻³ =0,00 P ²⁻³ =0,21
min–max	5,40–5,40	4,9–19,40	5,40–7,20		
P ^{***}	P ¹⁻³ =0,57 P ¹⁻⁵ =0,51 ***P ¹⁻⁷ =0,00 ***P ¹⁻¹⁰ =0,00	P ¹⁻³ =0,37 P ¹⁻⁵ =0,41 P ¹⁻⁷ =0,27 P ¹⁻¹⁰ =0,39	***P ¹⁻³ =0,0001 ***P ¹⁻⁵ =0,005 P ¹⁻⁷ =0,11 ***P ¹⁻¹⁰ =0,00		

Примечание. Значимость различий при сравнении показателей: * –p<0,05 (критерий Краскела – Уоллиса); ** –p<0,05 (критерий Манна – Уитни); *** –p<0,05 (критерий Вилкоксона).

Кроме того, в группе 3 выявлено достоверное уменьшение показателя тощаковой гликемии начиная с 3-х суток (**P¹⁻³=0,0001; **P¹⁻⁵=0,005; **P¹⁻¹⁰=0,00), в группе 1 – с 7-х суток (**P¹⁻⁷=0,005; **P¹⁻¹⁰=0,00) по сравнению с 1-ми сутками.

Максимальная суточная гликемия была зафиксирована достоверно выше в группе 2 в сравнении с группами 1 и 3 на 3-и и 5-е сутки исследования ($P^{1-3*}=0,048$; $P^{1-5*}=0,012$). К 10-м суткам интенсивной терапии в группе 1 отмечается наименьший показатель средней максимальной гликемии в сравнении с исследуемыми группами, но достоверных различий получено не было (таблица 4.1.3).

Таблица 4.1.3. Показатели максимальной суточной гликемии и вариабельность, ммоль/л

	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=30)	P^{1-3} *	P**
	(M±Sd);Me; Percentile 25–75%	(M±Sd);Me; Percentile 25– 75%	(M±Sd);Me; Percentile 25–75%		
1-е сутки	11,56±3,53; 10,20; (9,00–13,60)	11,92±3,95; 11,2; (8,90–14,30)	11,62±2,39; 10,70; (10,00–12,80)	0,66	$P^{1-2}=0,65$ $P^{1-3}=0,29$ $P^{2-3}=0,94$
min–max	8,4–22,60	6,2–21,00	8,7–17,70		
3-и сутки	8,65±2,15; 8,70; (7,60–9,80)	10,27±3,19; 10,15; (8,30– 11,90)	8,77±2,91; 8,45; (6,40–10,20)	0,04 8	** $P^{1-2}=0,03$ $P^{1-3}=0,71$ ** $P^{2-3}=0,04$
min–max	4,5–15,60	4,0–19,20	4,2–16,80		
5-е сутки	8,62±3,25; 7,00; (6,70–10,30)	11,22±3,86; 10,70; (8,30– 14,00)	8,36±3,19; 7,55; (5,55–10,10)	0,01 2	** $P^{1-2}=0,025$ $P^{1-3}=0,69$ ** $P^{2-3}=0,007$
min–max	5,4–15,30	5,7–21,80	4,8–16,50		
7-е сутки	8,80±1,47; 9,60; (7,10–9,70)	10,47±4,32; 9,70; (6,95–14,89)	10,45±2,12; 10,65; (8,90–11,80)	0,72	$P^{1-2}=0,71$ $P^{1-3}=0,19$ $P^{2-3}=0,71$
min–max	7,10–9,70	5,0–18,10	7,4–13,30		
10-е сутки	6,95±0,07; 6,95; (6,90–7,00)	12,40±6,08; 11,20; (7,10– 17,60)	8,73±3,57; 8,30; (5,40–12,30)	0,19	$P^{1-2}=0,07$ $P^{1-3}=0,56$ $P^{2-3}=0,39$
min–max	6,90–7,00	6,50–24,40	5,4–12,50		
P***	*** $P^{1-3}=0,002$ $P^{1-5}=0,06$ $P^{1-7}=0,29$ $P^{1-10}=0,00$	$P^{1-3}=0,06$ $P^{1-5}=0,31$ $P^{1-7}=0,15$ $P^{1-10}=0,86$	*** $P^{1-3}=0,0002$ *** $P^{1-5}=0,002$ $P^{1-7}=0,60$ $P^{1-10}=0,59$		

Примечание. Значимость различий при сравнении показателей: * – $p<0,05$ (критерий Краскела – Уоллиса); ** – $p<0,05$ (критерий Манна – Уитни); *** – $p<0,05$ (критерий Вилкоксона).

В группе 2 сохранялись максимальные показатели гликемии на протяжении всех этапов исследования и выраженная вариабельность, что свидетельствовало

об отсутствии нормализации углеводного обмена у данной группы пациентов на фоне ИИТ. При оценке динамики показателей максимальной суточной гликемии в сравнении с 1-ми сутками исследования в группах 1 и 3 зафиксировано достоверное снижение данного показателя начиная с 3-х суток (** $P^{1-3}=0,002$; ** $P^{10-3}=0,00$) и (** $P^{1-3}=0,0002$; ** $P^{10-3}=0,002$) (таблица 4.1.3).

Критерий минимальной гликемии оказался наиболее значимым в группе 2, в сравнении с группами 3 и 1 достоверные показатели получены не были (таблица 4.1.4).

Таблица 4.1.4. Показатели минимальной суточной гликемии и вариабельность, ммоль/л

	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=30)	P^{1-3} *	P**
	(M±Sd); Me; Percentile 25–75%	(M±Sd); Me; Percentile 25–75%	(M±Sd); Me; Percentile 25–75%		
1-е сутки	6,40±1,75; 6,10; (5,40–6,90)	6,01±1,93; 5,90; (4,30–7,20)	5,87±1,22; 5,55; (5,00–6,70)	0,47	$P^{1-2}=0,38$ $P^{1-3}=0,22$ $P^{2-3}=0,92$
min–max	3,60–11,00	3,00–10,80	3,70–9,20		
3-и сутки	6,03±1,19; 6,00; (5,10–6,80)	5,87±2,28; 6,00; (4,60–7,00)	5,31±1,44; 5,10; (4,50–5,90)	0,17	$P^{1-2}=0,68$ ** $P^{1-3}=0,04$ $P^{2-3}=0,25$
min–max	4,00–8,400	2,10–13,00	2,20–8,80		
5-е сутки	5,57±1,51; 5,40; (4,20–7,00)	5,22±1,79; 5,20; (4,10–6,50)	5,28±1,58; 4,75; (4,05–6,35)	0,83	$P^{1-2}=0,68$ $P^{1-3}=0,53$ $P^{2-3}=0,86$
min–max	4,00–8,30	2,00–8,80	3,10–8,40		
7-е сутки	6,60±0,87; 6,10; (6,10–7,60)	5,67±1,79; 5,25; (4,30–6,80)	6,68±0,75; 6,70; (6,50–7,20)	0,17	$P^{1-2}=0,24$ $P^{1-3}=0,69$ $P^{2-3}=0,11$
min–max	6,10–7,60	3,20–9,60	5,4–7,60		
10-е сутки	5,25±0,91; 5,25; (4,60–5,90)	5,76±1,84; 5,20; (4,90–7,70)	5,97±1,31; 6,10; (4,60–7,20)	0,87	$P^{1-2}=0,84$ $P^{1-3}=0,38$ $P^{2-3}=0,82$
min–max	4,60–5,90	2,70–9,30	4,6–7,20		
P***	$P^{1-3}=0,78$ $P^{1-5}=0,75$ $P^{1-7}=0,11$ $P^{1-10}=0,00$	$P^{1-3}=0,90$ $P^{1-5}=0,30$ $P^{1-7}=0,48$ $P^{1-10}=0,37$	$P^{1-3}=0,16$ $P^{1-5}=0,17$ $P^{1-7}=0,46$ $P^{1-10}=1,00$		

Примечание. Значимость различий при сравнении показателей: * – $p<0,05$ (критерий Краскела – Уоллиса); ** – $p<0,05$ (критерий Манна – Уитни); *** – $p<0,05$ (критерий Вилкоксона).

Проведенный анализ показал наличие выраженной вариабельности показателя гликемии к 10-м суткам исследования в группе 2, что также подтверждает отсутствие нормализации углеводного обмена в данной группе исследования (таблица 4.1.4).

4.2. Оценка осложнений интенсивной инсулинотерапии

Критерием гипогликемии в нашем исследовании стал уровень гликемии 2,8 ммоль/л и ниже согласно руководству «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» 2011 года. Гипогликемия как осложнение интенсивной инсулинотерапии в течение всего периода исследования была зафиксирована и подтверждена лабораторно у 5 пациентов. Возникновению эпизодов гипогликемии способствовала коррекция уровня глюкозы инсулином короткого типа действия в группах 2 и 3. В группе 2 зафиксировано 4 эпизода гипогликемии, что составило 13,3% (рисунок 4.2.1). В группе 3 зарегистрирован 1 эпизод гипогликемии (3,3%). Данный факт можно объяснить фармакокинетическими эффектами инсулина короткого действия. В группе 1 на фоне ИИТ эпизодов гипогликемии зафиксировано не было ($P^{1-2}=0,048$, $P^{1-3}=0,34$, $P^{2-3}=0,16$).

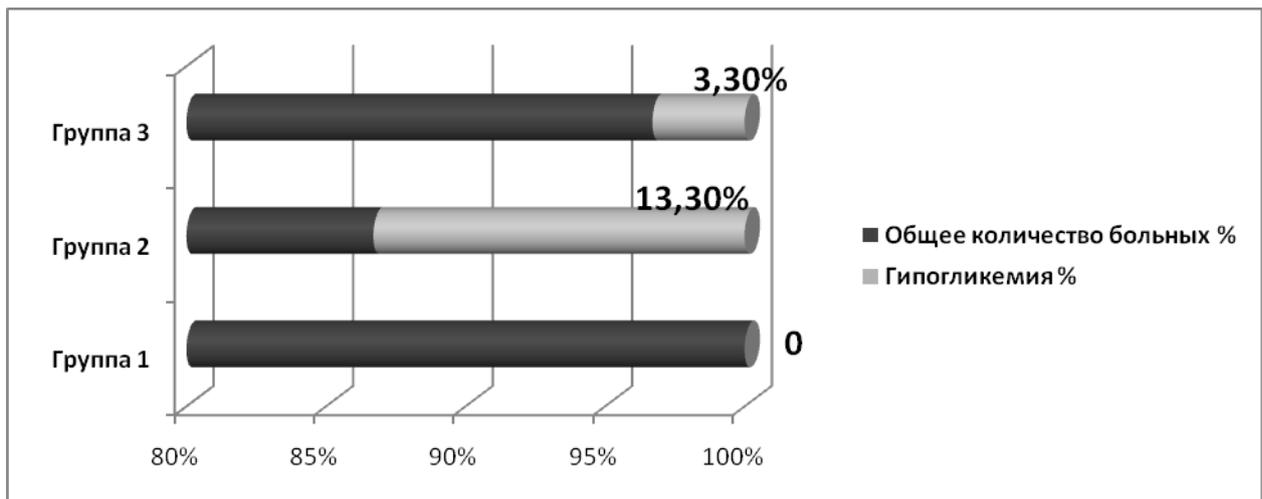


Рисунок 4.2.1. Частота гипогликемии в исследуемых группах.

Этот факт объясняется, по-видимому, меньшей продолжительностью действия ультракороткого инсулина по сравнению с обычными коротко

действующими инсулинами, что предотвращает критическое снижение уровня гликемии.

4.3. Динамика расхода инсулина

Потребление инсулина на 1 человека было достоверно меньше в группе 1 в сравнении с группами 2 и 3 на 1-е сутки ($P^{1-3*}=0,01$) и 10-е сутки исследования ($P^{1-3*}=0,00$) (таблица 4.3.1).

Таблица 4.3.1. Динамика расхода инсулина на 1 пациента, ЕД/сутки

	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=30)	P^{1-3*}	P^{**}
	(M±Sd); Me; Percentile 25–75%	(M±Sd); Me; Percentile 25–75%	(M±Sd); Me; Percentile 25–75%		
1-е сутки	27,90±21,29; 24,00; (18,00–30,00)	30,57±26,01; 24,00; (12,00–36,00)	39,70±19,99; 42,00;(18,00–51,00)	0,012	$P^{1-2}=0,77$ $**P^{1-3}=0,006$ $**P^{2-3}=0,06$
min–max	9,00–126,00	9,00–138,00	12,00–84,00		
3-и сутки	28,20±12,87; 7,00; (18,00–36,00)	41,60±24,81; 30,00; (24,00–54,00)	32,82±19,11; 30,00; (18,00–36,00)	0,25	$P^{1-2}=0,11$ $P^{1-3}=0,70$ $P^{2-3}=0,28$
min–max	9,00–54,00	12,00–108,00	12,00–78,00		
5-е сутки	34,71±14,48; 9,00; (30,00–39,00)	36,61±23,16; 36,00; (15,00–54,00)	37,00±12,99; 30,00; (27,00–45,00)	0,99	$P^{1-2}=0,96$ $P^{1-3}=0,78$ $P^{2-3}=0,76$
min–max	9,00–57,00	9,00–84,00	24,00–60,00		
7-е сутки	16,50±10,61; 6,50; (9,00–24,00)	38,17±22,77; 39,00; (18,00–57,00)	37,80±14,01; 36,00; (33,00–48,00)	0,34	$P^{1-2}=0,19$ $P^{1-3}=0,12$ $P^{2-3}=0,95$
min–max	9,00–24,00	12,00–78,00	18,00–54,00		
10-е сутки	0,00±0,00; 0,00; (0,00–0,00)	58,28±31,46; 57,00; (42,00–72,00)	28,50±2,12; 28,50; (27,00–30,00)	0,000	$**P^{1-2}=0,000$ $**P^{1-3}=0,000$ $P^{2-3}=0,14$
min–max	0,00–0,00	12,00–114,00	27,00–30,00		
P^{***}	$P^{1-3}=0,75$ $P^{1-5}=0,39$ $P^{1-7}=0,47$ $**P^{1-10}=0,00$	$***P^{1-3}=0,0006$ $***P^{1-5}=0,002$ $***P^{1-7}=0,0005$ $***P^{1-10}=0,03$	$***P^{1-3}=0,001$ $***P^{1-5}=0,01$ $***P^{1-7}=0,04$ $***P^{1-10}=0,00$		

Примечание. Значимость различий при сравнении показателей: * – $p<0,05$ (критерий Краскела – Уоллиса); ** – $p<0,05$ (критерий Манна – Уитни); *** – $p<0,05$ (критерий Вилкоксона).

При сравнении групп 1 и 3 отмечается достоверное уменьшение расхода количества инсулина на 1-е сутки ($27,90 \pm 21,29$ ммоль/л и $39,70 \pm 19,99$ ммоль/л; $P^{1-3} = 0,006$) и 10-е сутки ($00,00 \pm 00,00$ ммоль/л и $28,50 \pm 2,12$ ммоль/л; $P^{1-3} = 0,000$) интенсивной терапии в группе 1. При оценке данного критерия в группах 2 и 3 отмечено уменьшение расхода количества инсулина в группе 3 на 7-е, 10-е сутки исследования, но достоверных показателей получено не было. Кроме того, отмечено достоверное снижение расхода инсулина в группе 1 на 10-е сутки ($***P^{1-10} = 0,000$), а в группе 2 выявлено достоверное увеличение расхода инсулина на 3-и, 5-е, 7-е, 10-е сутки ($***P^{1-3} = 0,0006$, $***P^{1-5} = 0,002$, $***P^{1-7} = 0,0005$, $***P^{1-10} = 0,03$) в сравнении с 1-ми сутками исследования. В группе 3, также зафиксировано достоверное снижение данного критерия на 3-и ($***P^{1-3} = 0,001$), 5-е ($***P^{1-5} = 0,01$), 7-е ($***P^{1-7} = 0,04$), 10-е ($***P^{1-10} = 0,00$) сутки в сравнении с 1-ми сутками исследования (таблица 4.3.1).

Общий расход инсулина в течение исследования в группе 1 к 10-м суткам составил 0,00 ЕД/сутки. Напротив, в группе 2 – 408 ЕД/сутки, в группе 3 – 57 ЕД/сутки (рисунок 4.3.1).

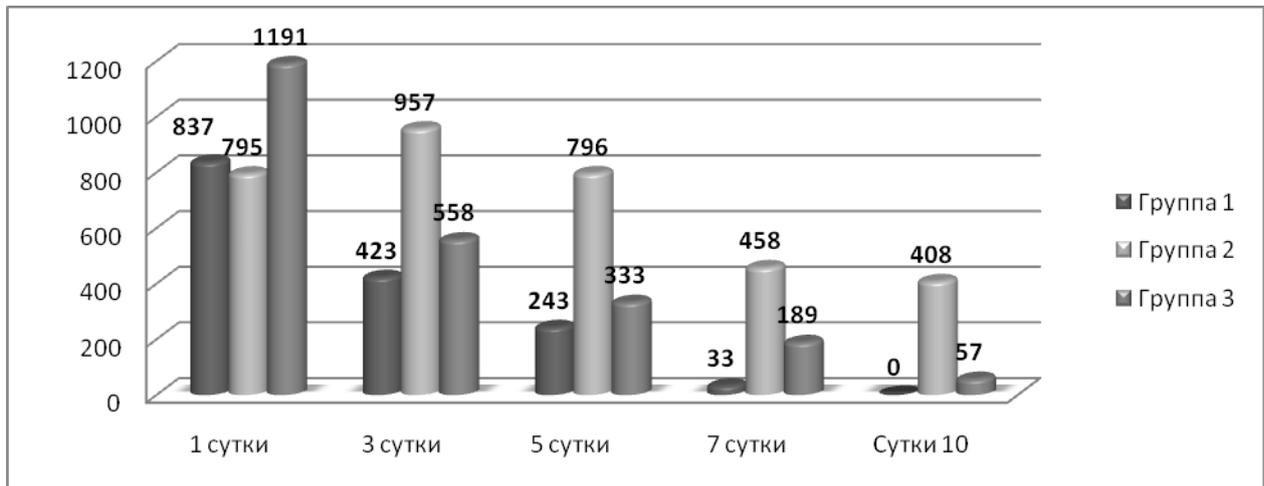


Рисунок 4.3.1. Графическое изображение общего расхода инсулина в группах сравнения (за сутки исследования), ЕД/сутки.

4.4. Динамика вторичных критериев эффективности

Характеристика выраженности синдрома системной воспалительной реакции представлена в таблице 4.4.1. На первом этапе исследования количество признаков СВР было существенно меньше в группе 1 ($P^{1-3*}=0,01$) в сравнении с группами 2 и 3. На последующих этапах в группе 1 тенденция уменьшения количества признаков системного воспаления на 5-е, 7-е, 10-е сутки сохранялась. В группе 2 было отмечено достоверное уменьшение количества признаков СВР на 5-е, 7-е, 10-е сутки исследования ($***P^{1-5}=0,004$, $***P^{1-7}=0,01$, $***P^{1-10}=0,04$), а в группе 3 – на 3-и и 5-е сутки ($***P^{1-3}=0,001$, $***P^{1-5}=0,002$) в сравнении с 1-ми сутками.

Таблица 4.4.1. Динамика проявлений СВР в группах сравнения

	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=30)	P^{1-3} *	P**
	(M±Sd); Me; Percentile 25–75%	(M±Sd); Me; Percentile 25–75%	(M±Sd); Me; Percentile 25–75%		
1-е сутки	1,71±0,71; 2,00; (1,00–2,00)	2,03±0,93; 2,00; (1,00–3,00)	2,37±0,76; 2,00; (2,00–3,00)	*0,01	$P^{1-2}=0,15$ $**P^{1-3}=0,002$ $P^{2-3}=0,15$
3-и сутки	2,15±4,53; 1,00; (1,00–2,00)	1,77±0,86; 2,00; (1,00–2,00)	1,63±1,09; 1,50; (1,00–3,00)	0,25	$P^{1-2}=0,07$ $P^{1-3}=0,35$ $P^{2-3}=0,07$
5-е сутки	1,25±0,62; 1,00; (1,00–2,00)	1,44±0,96; 2,00; (1,00–2,00)	1,48±0,98; 2,00; (1,00–2,00)	0,65	$P^{1-2}=0,49$ $P^{1-3}=0,34$ $P^{2-3}=0,49$
7-е сутки	1,00±1,00; 1,00; (0,00–2,00)	1,42±0,87; 2,00; (1,00–2,00)	1,75±1,16; 1,50; (1,00–3,00)	0,47	$P^{1-2}=0,31$ $P^{1-3}=0,29$ $P^{2-3}=0,31$
10-е сутки	0,50±0,96; 0,50; (0,00–1,50)	1,46±0,93; 2,00; (1,00–2,00)	0,75±0,48; 0,50; (0,00–1,50)	0,15	$P^{1-2}=0,08$ $P^{1-3}=0,75$ $P^{2-3}=0,08$
P***	$P^{1-3}=0,17$ $P^{1-5}=0,09$ $P^{1-7}=0,59$ $P^{1-10}=0,27$	$P^{1-3}=0,19$ $***P^{1-5}=0,004$ $***P^{1-7}=0,01$ $***P^{1-10}=0,04$	$***P^{1-3}=0,001$ $P^{1-5}=0,002$ $P^{1-7}=0,35$ $P^{1-10}=0,11$		

Примечание. Значимость различий при сравнении показателей: * – $p<0,05$ (критерий Краскела – Уоллиса); ** – $p<0,05$ (критерий Манна – Уитни); *** – $p<0,05$ (критерий Вилкоксона).

Тяжесть полиорганной дисфункции, оцениваемая по шкале SOFA, была достоверно менее выраженной в группе 1 на 3-и и 5-е сутки исследования

($P^{1-3*}=0,001$, $P^{1-3*}=0,05$) в сравнении с группами 2 и 3 (таблица 4.4.2). Кроме того, в группе 3 отмечено снижение данного критерия на 3-и сутки исследования в сравнении с группой 2 ($1,57 \pm 1,39$ баллов и $3,10 \pm 2,14$ баллов; $P^{2-3**}=0,002$). Далее в группе 1 отмечено достоверное уменьшение тяжести полиорганной дисфункции на 3-и ($***P^{1-3}=0,0003$), 5-е ($***P^{1-5}=0,006$) сутки, в группе инсулина 2 – на 3-и ($***P^{1-3}=0,007$), 5-е ($***P^{1-5}=0,002$), 7-е ($***P^{1-7}=0,01$) сутки, в группе 3 – на 3-и ($***P^{1-3}=0,000004$), 5-е ($***P^{1-5}=0,0003$), 7-е ($***P^{1-7}=0,02$) сутки в сравнении с 1-ми сутками исследования.

Таблица 4.4.2. Динамика тяжести полиорганной дисфункции, оцениваемой по шкале SOFA, баллы

	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=30)	P^{1-3*}	P^{**}
	($M \pm Sd$); Me; Percentile 25– 75%	($M \pm Sd$); Me; Percentile 25– 75%	($M \pm Sd$); Me; Percentile 25– 75%		
1-е сутки	$3,20 \pm 1,83$; 3,00; (2,00–4,00)	$4,07 \pm 1,55$; 4,00; (3,00–5,00)	$3,57 \pm 1,68$; 3,00; (3,00–4,00)	0,50	$***P^{1-2}=0,07$ $P^{1-3}=0,15$ $P^{2-3}=0,11$
3-и сутки	$1,48 \pm 1,85$; 1,00; (0,00–6,00)	$3,10 \pm 2,14$; 3,00; (1,00–5,00)	$1,57 \pm 1,79$; 1,00; (0,00–2,00)	*0,001	$***P^{1-2}=0,02$ $P^{1-3}=0,69$ $***P^{2-3}=0,002$
5-е сутки	$1,29 \pm 1,07$; 1,00; (0,00–2,00)	$2,80 \pm 2,19$; 2,00; (1,00–4,00)	$1,71 \pm 2,10$; 1,00; (0,00–2,00)	*0,05	$***P^{1-2}=0,03$ $P^{1-3}=0,97$ $P^{2-3}=0,05$
7-е сутки	$1,33 \pm 2,31$; 0,00; (0,00–4,00)	$2,67 \pm 2,61$; 2,00; (0,00–4,00)	$2,12 \pm 2,53$; 1,00; (0,00–4,50)	0,60	$P^{1-2}=0,37$ $P^{1-3}=0,58$ $P^{2-3}=0,58$
10-е сутки	$0,50 \pm 1,00$; 0,00; (0,00–1,00)	$3,00 \pm 2,57$; 3,00; (1,00–5,00)	$1,00 \pm 1,41$; 0,50; (0,00–2,00)	0,08	$***P^{1-2}=0,05$ $P^{1-3}=0,51$ $P^{2-3}=0,15$
P^{***}	$***P^{1-3}=0,0003$ $***P^{1-5}=0,006$ $P^{1-7}=0,29$ $P^{1-10}=0,06$	$***P^{1-3}=0,007$ $***P^{1-5}=0,002$ $***P^{1-7}=0,01$ $***P^{1-10}=1,11$	$***P^{1-3}=0,000004$ $P^{1-5}=0,0003$ $P^{1-7}=0,02$ $P^{1-10}=0,06$		

Примечание. Значимость различий при сравнении показателей: * – $p < 0,05$ (критерий Краскела – Уоллиса); ** – $p < 0,05$ (критерий Манна – Уитни); *** – $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона).

Зафиксированный уровень лейкоцитоза достоверно ниже в группе 3 на 3-и сутки исследования ($P^{1-3*}=0,02$) в сравнении с группами 1 и 2. В дальнейшем на этапах исследования отмечена тенденция к уменьшению выраженности

лейкоцитоза в группе 1 на 7-е и 10-е сутки в сравнении с группой 3, но достоверных показателей не было зафиксировано (таблица 4.4.3). При сравнении уровня лейкоцитоза в группах 2 и 3 отмечено достоверное снижение лейкоцитоза в группе 3 на 3-и сутки исследования ($14,27 \pm 6,26 \cdot 10^9/\text{л}$ и $10,29 \pm 3,98 \cdot 10^9/\text{л}$, $P^{2-3} = 0,005$). Также отмечено достоверное снижение лейкоцитоза в группе 1 на 3-и сутки ($***P^{1-3} = 0,02$), в группе 2 – на 7-е сутки ($***P^{1-7} = 0,01$) в сравнении с 1-ми сутками исследования.

Таблица 4.4.3. Динамика уровня лейкоцитов, $10^9/\text{л}$

	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=30)	$P^{1-3} *$	P^{**}
	(M±Sd); Me; Percentile 25– 75%	(M±Sd); Me; Percentile 25–75%	(M±Sd); Me; Percentile 25–75%		
1-е сутки	15,15±7,10; 13,52; (9,55–18,70)	15,93±9,04; 3,48; (9,61–17,79)	11,84±5,03; 11,20; (8,00–15,82)	0,11	$P^{1-2} = 0,95$ $P^{1-3} = 0,05$ $P^{2-3} = 0,09$
3-и сутки	12,85±7,48; 10,95; (8,28–13,68)	14,27±6,26; 2,86; (10,55–16,15)	10,29±3,98; 9,95; (7,60–12,70)	*0,02	$P^{1-2} = 0,13$ $P^{1-3} = 0,31$ $***P^{2-3} = 0,005$
5-е сутки	14,00±6,25; 13,86; (9,71–18,48)	14,26±8,47; 2,46; (9,89–14,84)	10,92±4,66; 9,53; (7,31–13,57)	0,16	$P^{1-2} = 0,67$ $P^{1-3} = 0,11$ $P^{2-3} = 0,11$
7-е сутки	10,77±8,58; 12,31; (1,53–18,48)	13,23±4,10; 2,60; (10,88–15,34)	12,74±4,25; 14,10; (9,16–15,71)	0,95	$P^{1-2} = 0,76$ $P^{1-3} = 0,84$ $P^{2-3} = 0,92$
10-е сутки	11,38±5,55; 13,48; (7,79–14,97)	15,38±5,08; 5,49; (10,52–20,47)	12,23±3,26; 12,26; (9,49–14,97)	0,46	$P^{1-2} = 0,39$ $P^{1-3} = 0,10$ $P^{2-3} = 0,28$
P^{***}	$***P^{1-3} = 0,02$ $P^{1-5} = 0,46$ $P^{1-7} = 1,00$ $P^{1-10} = 0,72$	$P^{1-3} = 0,34$ $P^{1-5} = 0,14$ $***P^{1-7} = 0,01$ $P^{1-10} = 0,28$	$P^{1-3} = 0,05$ $P^{1-5} = 0,16$ $P^{1-7} = 0,67$ $P^{1-10} = 0,14$		

Примечание. Значимость различий при сравнении показателей: * – $p < 0,05$ (критерий Краскела – Уоллиса); ** – $p < 0,05$ (критерий Манна – Уитни); *** – $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона).

Количество незрелых гранулоцитов в периферической крови было достоверно ниже в группе 3 на 3-и сутки исследования ($P^{1-3} = 0,04$) в сравнении с группами 1 и 2 (таблица 4.4.4).

При сравнении этапов в группе 1 отмечено достоверное уменьшение количества незрелых гранулоцитов периферической крови на 3-и сутки

исследования ($***P^{1-3}=0,001$), 5-е сутки ($***P^{1-5}=0,0006$), в группе 2 – на 5-е ($***P^{1-5}=0,0006$), 7-е ($***P^{1-7}=0,01$), 10-е ($***P^{1-10}=0,01$) сутки исследования, в группе 3 – на 3-и ($***P^{1-3}=0,002$), 5-е ($***P^{1-5}=0,009$) сутки в сравнении с 1-ми сутками исследования (таблица 4.4.4).

Таблица 4.4.4. Сравнительная характеристика исследуемых групп по уровню незрелых гранулоцитов периферической крови, %

	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=30)	P^{1-3} *	P**
	(M±Sd); Me; Percentile 25– 75%	(M±Sd)\$ Me; Percentile 25–75%	(M±Sd); Me; Percentile 25– 75%		
1-е сутки	21,63±14,81; 19,50; (10,00–25,00)	20,59±12,04; 20,00; (11,00–23,00)	17,40±12,76; 15,00; (8,00–24,00)	0,34	$P^{1-2}=0,96$ $P^{1-3}=0,23$ $P^{2-3}=0,19$
3-и сутки	15,28±15,09; 10,00; (4,00–23,00)	16,70±10,35; 5,00; (8,00–22,00)	11,03±9,20; 9,50; (4,00– 14,00)	*0,04	$P^{1-2}=0,15$ $P^{1-3}=0,82$ $**P^{2-3}=0,009$
5-е сутки	9,60±5,64; 8,00; (5,00–15,00)	11,76±7,28; 12,00; (7,00–14,00)	8,38±6,09; 7,00; (4,00–12,00)	0,24	$P^{1-2}=0,42$ $P^{1-3}=0,46$ $P^{2-3}=0,09$
7-е сутки	9,50±2,12; 9,50; (8,00–11,00)	13,29±10,47; 9,00; (6,00–24,00)	9,63±6,76; 7,50; (6,50–9,00)	0,82	$P^{1-2}=0,91$ $P^{1-3}=0,39$ $P^{2-3}=0,66$
10-е сутки	6,50±2,12; 6,50; (5,00–8,00)	8,17±5,59; 8,00; (3,50–11,00)	6,25±2,50; 6,50; (4,50–8,00)	0,85	$P^{1-2}=0,79$ $**P^{1-3}=0,05$ $P^{2-3}=0,59$
P***	$***P^{1-3}=0,001$ $**P^{1-5}=0,0006$ $P^{1-7}=0,47$ $P^{1-10}=0,47$	$P^{1-3}=0,08$ $***P^{1-5}=0,0003$ $***P^{1-7}=0,005$ $***P^{1-10}=0,007$	$***P^{1-3}=0,002$ $***P^{1-5}=0,009$ $P^{1-7}=0,12$ $P^{1-10}=0,14$		

Примечание. Значимость различий при сравнении показателей: * – $p < 0,05$ (критерий Краскела – Уоллиса); ** – $p < 0,05$ (критерий Манна – Уитни); *** – $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона).

Частота сердечных сокращений была достоверно меньше в группе 1 на 5-е и 10-е сутки исследования ($P^{1-3}=0,01$ и $P^{1-3}=0,01$) в сравнении с группами 2 и 3 (таблица 4.4.5).

Таблица 4.4.5. Частота сердечных сокращений, мин⁻¹.

	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=30)	P ¹⁻³ *	P ^{**}
	(M±Sd); Me; Percentile 25–75%	(M±Sd); Me; Percentile 25–75%	(M±Sd); Me; Percentile 25– 75%		
1-е сутки	81,46±24,35; 81,00; (68,00–90,00)	88,23±21,59; 92,00; (74,00–100,00)	87,53±18,63; 87,00; (72,00–100,00)	0,24	P ¹⁻² =0,09 P ¹⁻³ =0,27 P ²⁻³ =0,61
3-и сутки	83,62±14,79; 82,00; (72,00–97,00)	86,67±19,16; 90,00; 74,00–100,00	88,33±16,01; 90,00; (78,00–100,00)	0,35	P ¹⁻² =0,17 P ¹⁻³ =0,26 P ²⁻³ =0,85
5-е сутки	78,80±8,92; 79,00; (74,00–88,00)	89,84±16,23; 90,00; (74,00–100,00)	90,33±10,79; 92,00; (86,00–100,00)	*0,01	**P ¹⁻² =0,04 **P ¹⁻³ =0,001 P ²⁻³ =0,84
7-е сутки	77,00±7,39; 77,00; (72,00–82,00)	93,67±14,77; 100,00; (86,00–101,00)	89,38±15,45; 93,00; (77,00–100,00)	0,11	**P ¹⁻² =0,04 P ¹⁻³ =0,17 P ²⁻³ =0,48
10-е сутки	66,75±9,21; 66,00 (59,00– 74,50)	100,92±20,14; 105,00 (89,50–115,00)	73,33±6,11; 72,00; (68,00–80,00)	*0,01	**P ¹⁻² =0,015 P ¹⁻³ =0,38 **P ²⁻³ =0,03
P ^{***}	P ¹⁻³ =0,18 P ¹⁻⁵ =0,25 P ¹⁻⁷ =0,62 P ¹⁻¹⁰ =0,11	P ¹⁻³ =0,69 P ¹⁻⁵ =0,52 P ¹⁻⁷ =0,29 P ¹⁻¹⁰ =0,21	P ¹⁻³ =0,64 P ¹⁻⁵ =0,54 P ¹⁻⁷ =0,53 P ¹⁻¹⁰ =0,11		

Примечание. Значимость различий при сравнении показателей: * –p<0,05 (критерий Краскела – Уоллиса); ** –p<0,05 (критерий Манна – Уитни); *** –p<0,05 (критерий Вилкоксона).

В группе 2 зафиксирована достоверно более низкая температура тела в 1-е сутки исследования в сравнении с группами 1 и 3 (P¹⁻³*=0,04). Однако в дальнейшем исследуемый критерий значимо меньше отмечался в группе 1 на 5-е, 7-е, 10-е сутки исследования (P¹⁻³*=0,009; P¹⁻³*=0,04; P¹⁻³*=0,003) в сравнении с группами 2 и 3 (таблица 4.4.6).

В группе 1 отмечено достоверное уменьшение данного критерия на 5-е сутки (***P¹⁻⁵=0,006) в сравнении с 1-ми сутками исследования.

Таблица 4.4.6. Динамика температуры тела, °С

	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=30)	P ¹⁻³ *	P**
	(M±Sd); Me; Percentile 25– 75%	(M±Sd); Me; Percentile 25–75%	(M±Sd); Me; Percentile 25–75%		
1-е сутки	37,38±37,30; 7,30; (37,00–37,70)	37,03±1,01; 36,80; (36,50–37,60)	37,41±0,68; 37,35; (37,00–37,80)	*0,04	P ¹⁻² =0,031 P ¹⁻³ =0,99 P ²⁻³ =0,02
3-и сутки	37,25±0,57; 37,35; (37,00– 37,50)	37,06±0,77; 37,15; (36,60–37,50)	37,22±0,72; 37,15; (36,60–37,50)	0,57	P ¹⁻² =0,26 P ¹⁻³ =0,67 P ²⁻³ =0,59
5-е сутки	36,65±0,40; 36,70; (36,70– 37,00)	37,18±0,68; 37,20; (36,90–37,60)	39,11±8,70; 37,10; (36,80–37,60)	*0,009	P ¹⁻² =0,006 P ¹⁻³ =0,006 P ²⁻³ =0,98
7-е сутки	36,78±0,56; 36,55; (36,45– 37,10)	37,15±0,48; 37,20; (36,80–37,40)	37,86±0,97; 37,80; (37,05–38,70)	*0,04	P ¹⁻² =0,11 P ¹⁻³ =0,04 P ²⁻³ =0,07
10-е сутки	36,75±0,30; 36,60; (36,60– 36,90)	37,74±0,54; 37,70; (37,55–38,00)	36,78±0,35; 36,60; (36,60–36,95)	*0,003	P ¹⁻² =0,007 P ¹⁻³ =0,89 P ²⁻³ =0,007
P***	P ¹⁻³ =0,72 ***P ¹⁻⁵ =0,006 P ¹⁻⁷ =0,47 P ¹⁻¹⁰ =0,27	P ¹⁻³ =0,92 P ¹⁻⁵ =0,62 P ¹⁻⁷ =0,32 P ¹⁻¹⁰ =0,10	P ¹⁻³ =0,19 P ¹⁻⁵ =0,21 P ¹⁻⁷ =0,25 P ¹⁻¹⁰ =0,59		

Примечание. Значимость различий при сравнении показателей: * – $p < 0,05$ (критерий Краскела – Уоллиса); ** – $p < 0,05$ (критерий Манна – Уитни); *** – $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона).

Показатель С-реактивного белка зафиксирован достоверно ниже в группе 3 в сравнении с группами 1 и 2 на 3-и сутки исследования ($P^{1-3*}=0,03$) (таблица 4.4.7).

При сравнении этапов в группе 1 отмечено достоверное уменьшение уровня СРБ на 3-и ($***P^{1-3}=0,01$), 5-е ($***P^{1-5}=0,02$) сутки, в группе 2 – на 5-е ($***P^{1-5}=0,002$), 7-е ($***P^{1-7}=0,003$) сутки, в группе 3 – на 3-и ($***P^{1-3}=0,01$), 5-е ($***P^{1-5}=0,005$) сутки в сравнении с 1-ми сутками исследования (таблица 4.4.7).

Таблица 4.4.7. Уровень С-реактивного белка сыворотки крови, мг/л

	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=30)	P ¹⁻³ *	P**
	(M±Sd); Me; Percentile 25– 75%	(M±Sd); Me; Percentile 25– 75%	(M±Sd); Me; Percentile 25– 75%		
1-е сутки	200,42±130,71; 158,00; (100,00–262,81)	188,99±81,52; 198,00; (130,73–221,00)	156,12±92,75; 126,47; (86,72–197,00)	0,20	P ¹⁻² =0,73 P ¹⁻³ =0,27 P ²⁻³ =0,07
3-и сутки	159,48±95,89; 125,00; (91,0–224,50)	178,51±76,26; 177,00; (130,00–229,00)	125,27±81,78; 105,00; (64,00–154,00)	*0,03	P ¹⁻² =0,33 P ¹⁻³ =0,18 **P ²⁻³ =0,007
5-е сутки	131,53±89,43; 108,89; (50,3–183,99)	144,69±72,89; 138,86; (95,00–189,00)	117,05±80,44; 82,00; (70,20–152,70)	0,38	P ¹⁻² =0,45 P ¹⁻³ =0,78 P ²⁻³ =0,15
7-е сутки	77,00±16,97; 77,00; (65,0–89,00)	146,55±92,95; 100,78; (79,50–188,00)	105,99±55,76; 125,18; (43,25–152,7)	0,35	P ¹⁻² =0,21 P ¹⁻³ =0,56 P ²⁻³ =0,35
10-е сутки	56,67±14,61; 56,67; (46,3–67,06)	138,81±77,53; 114,40; (98,00–190,88)	98,42±35,21; 110,12; (73,99–122,85)	0,24	P ¹⁻² =0,12 P ¹⁻³ =0,16 P ²⁻³ =0,61
P***	***P ¹⁻³ =0,01 ***P ¹⁻⁵ =0,02 P ¹⁻⁷ =0,47 P ¹⁻¹⁰ =0,47	P ¹⁻³ =0,12 ***P ¹⁻⁵ =0,002 ***P ¹⁻⁷ =0,003 P ¹⁻¹⁰ =0,13	***P ¹⁻³ =0,01 ***P ¹⁻⁵ =0,005 P ¹⁻⁷ =0,17 P ¹⁻¹⁰ =0,14		

Примечание. Значимость различий при сравнении показателей: * – $p < 0,05$ (критерий Краскела – Уоллиса); ** – $p < 0,05$ (критерий Манна – Уитни); *** – $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона).

4.5. Оценка маркеров нутриционного статуса

При оценке динамики маркеров нутриционного статуса был выявлен ряд закономерностей: показатель общего белка оказался достоверно выше на 1-е сутки ($P^{1-3*}=0,009$), 3-и ($P^{1-3*}=0,002$), 5-е ($P^{1-3*}=0,008$), 7-е сутки ($P^{1-3*}=0,02$) исследования в группе 3 в сравнении с группами 1 и 2. При сравнении этапов в группе «малообъемной» нутритивной поддержки было отмечено достоверное увеличение общего белка на 7-е ($***P^{1-3}=0,01$) сутки в сравнении с 1-ми сутками исследования (таблица 4.5.1).

Таблица 4.5.1. Динамика общего белка сыворотки крови, г/л

	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=30)	P ¹⁻³ *	P ^{**}
	(M±Sd); Me; Percentile 25– 75%	(M±Sd); Me; Percentile 25– 75%	(M±Sd); Me; Percentile 25– 75%		
1-е сутки	52,63±9,06; 54,29; (44,20–59,46)	46,45±11,21; 46,67; (37,91–54,79)	55,27±10,32; 54,70; (52,01–62,30)	*0,009	**P ¹⁻² =0,03 P ¹⁻³ =0,32 **P ²⁻³ =0,04
3-и сутки	53,02±12,84; 51,88; (44,00–57,00)	46,19±10,86; 45,61; (37,54–54,04)	55,72±8,79; 54,90; (50,00–61,20)	*0,002	**P ¹⁻² =0,054 P ¹⁻³ =0,08 **P ²⁻³ = 0,0009
5-е сутки	54,45±10,17; 52,00; (47,00–55,89)	48,13±3,48; 47,02; (41,44–52,33)	58,29±13,33; 57,62; (49,39–53,33)	*0,008	**P ¹⁻² =0,05 P ¹⁻³ =0,29 **P ²⁻³ =0,004
7-е сутки	49,60±3,21; 48,63; (47,00–53,18)	47,44±7,06; 48,00; (43,00–49,00)	60,73±17,79; 56,39; (50,93–63,07)	*0,02	P ¹⁻² =0,41 P ¹⁻³ =0,15 P ²⁻³ =0,007
10-е сутки	56,99±6,07; 53,81; (53,10–64,00)	51,72±11,28; 50,50; (42,67–52,31)	56,88±14,19; 51,49; (48,24–65,52)	0,21	P ¹⁻² =0,08 P ¹⁻³ =0,48 P ²⁻³ =0,43
P ^{***}	P ¹⁻³ =0,78 P ¹⁻⁵ =0,29 P ¹⁻⁷ =1,00 P ¹⁻¹⁰ =0,29	P ¹⁻³ =0,93 P ¹⁻⁵ =0,93 P ¹⁻⁷ =0,97 P ¹⁻¹⁰ =0,58	P ¹⁻³ =0,93 P ¹⁻⁵ =0,33 ***P ¹⁻⁷ =0,01 P ¹⁻¹⁰ =0,46		

Примечание. Значимость различий при сравнении показателей: * – $p < 0,05$ (критерий Краскела – Уоллиса); ** – $p < 0,05$ (критерий Манна – Уитни); *** – $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона).

Концентрация альбумина сыворотки крови была достоверно выше на 1-е (P^{1-3*}=0,003), 3-и (P^{1-3*}=0,00009), 5-е (P^{1-3*}=0,004) сутки исследования в группе 3 в сравнении с группами 1 и 2. Однако к 10-м суткам отмечалась тенденция к увеличению альбумина в группе 1 в сравнении с группами 2 и 3, но достоверных отличий получено не было (таблица 4.5.2).

Таблица 4.5.2. Динамика альбумина сыворотки крови, г/л

	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=30)	P ¹⁻³ *	P ^{**}
	(M±Sd); Me; Percentile 25–75%	(M±Sd); Me; Percentile 25–75%	(M±Sd); Me; Percentile 25–75%		
1-е сутки	27,60±6,21; 28,21; (22,94–31,71)	22,41±8,78; 9,91; (15,33–29,00)	30,12±9,35; 33,60; (23,12–36,50)	*0,003	**P ¹⁻² =0,01 P ¹⁻³ =0,07 **P ²⁻³ =0,003
3-и сутки	24,73±5,57; 24,38; (22,00–29,38)	21,89±8,11; 19,92; (16,33–28,68)	34,69±14,19; 33,60;(28,00– 38,00)	*0,000	P ¹⁻² =0,07 **P ¹⁻³ = 0,00009 **P ²⁻³ = 0,00009
5-е сутки	25,21±3,40; 24,71; (23,00–26,00)	21,26±5,48; 20,02; (16,76–25,29)	28,29±9,86; 29,77; (20,73–36,70)	*0,004	**P ¹⁻² =0,02 P ¹⁻³ =0,35 **P ²⁻³ =0,003
7-е сутки	24,54±2,16; 25,56; (22,05–26,00)	21,65±5,70; 21,71; (19,00–24,45)	24,28±6,39; 22,44; (20,82–26,19)	0,43	P ¹⁻² =0,23 P ¹⁻³ =0,54 P ²⁻³ =0,46
10-е сутки	26,99±1,53; 26,80; (25,56–26,80)	22,68±4,49; 20,99; (19,26–26,28)	20,61±1,17; 20,69; (19,61–21,60)	0,14	P ¹⁻² =0,13 P ¹⁻³ =0,03 P ²⁻³ =0,67
P ^{***}	P ¹⁻³ =0,09 P ¹⁻⁵ =0,58 P ¹⁻⁷ =0,29 P ¹⁻¹⁰ =0,59	P ¹⁻³ =0,53 P ¹⁻⁵ =0,50 P ¹⁻⁷ =0,63 P ¹⁻¹⁰ =0,72	P ¹⁻³ =0,93 P ¹⁻⁵ =0,33 P ¹⁻⁷ =0,01 P ¹⁻¹⁰ =0,46		

Примечание. Значимость различий при сравнении показателей: * –p<0,05 (критерий Краскела – Уоллиса); ** –p<0,05 (критерий Манна – Уитни); *** –p<0,05 (критерий Вилкоксона).

Уровень лимфоцитов в исследуемых группах имел разнонаправленные значения, и достоверных отличий получено не было (таблица 4.5.3).

Таблица 4.5.3. Содержание лимфоцитов (10⁶/л) в периферической крови

	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=30)	P ¹⁻³ *	P ^{**}
	(M±Sd); Me; Percentile 25–75%	(M±Sd); Me; Percsentile 25–75%	(M±Sd); Me; Percentile 25– 75%		
1-е сутки	1528,68±1242,12; 1278,20; (790,00–1719,00)	1254,17±1142,86; 1000,00; (585,90–1530,00)	1092,33±568,25; 1040,00; (632,00–1397,00)	0,43	P ¹⁻² =0,27 P ¹⁻³ =0,25 P ²⁻³ =0,85
3-и сутки	1479,78±1040,66; 1302,40; (1040,00–1653,00)	1055,05±787,99; 887,25; (448,80–1482,80)	1259,43±681,49; 1214,00; (660,00–1656,00)	0,09	**P ¹⁻² = 0,04 P ¹⁻³ =0,55 P ²⁻³ =0,12
5-е сутки	1322,45±701,77; 1247,40; (919,20–1666,00)	1260,95±762,69; 1072,20; (762,00–1455,00)	1446,24±914,84; 1344,00; (877,00–1773,00)	0,62	P ¹⁻² =0,44 P ¹⁻³ =0,79 P ²⁻³ =0,40

Продолжение таблицы 4.5.3

	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=30)	P ¹⁻³ *	P ^{**}
	(M±Sd); Me; Percentile 25–75%	(M±Sd); Me; Percentile 25–75%	(M±Sd); Me; Percentile 25–75%		
7-е сутки	1200,10±442,81; 1240,20; (738,60–1621,50)	1303,82±854,56; 880,00; (690,00–2100,00)	1248,00±582,23; 1083,50; (866,00–1913,00)	0,94	P ¹⁻² =0,83 P ¹⁻³ =0,05 P ²⁻³ =0,77
10-е сутки	1561,83±268,12; 1566,35; (1380,50–1740,15)	1310,41±856,06; 966,80; (713,00–1838,20)	1242,00±211,29; 1319,00; (1003,00–1404,00)	0,23	P ¹⁻² =0,15 P ¹⁻³ =0,16 P ²⁻³ =0,39
P ^{***}	P ¹⁻³ =0,96 P ¹⁻⁵ =0,61 P ¹⁻⁷ =0,59 P ¹⁻¹⁰ =1,00	P ¹⁻³ =0,22 P ¹⁻⁵ =0,93 P ¹⁻⁷ =0,96 P ¹⁻¹⁰ =0,79	P ¹⁻³ =0,59 P ¹⁻⁵ =0,13 ***P ¹⁻⁷ =0,04 P ¹⁻¹⁰ =0,11		

Примечание. Значимость различий при сравнении показателей: * – $p < 0,05$ (критерий Краскела – Уоллиса); ** – $p < 0,05$ (критерий Манна – Уитни); *** – $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона).

4.6. Сравнительный анализ параклинических параметров

Оценивая параклинические критерии, можно отметить следующее. Длительность пребывания в стационаре была достоверно меньше у пациентов в группе 1 в сравнении с группами 2 и 3 ($P^{1-3*}=0,02$) (таблица 4.6.1). Наибольшее количество дней пребывания в стационаре зарегистрировано в группе 2 в сравнении с группами 1 и 3 ($P^{1-3**}=0,19$; $P^{2-3**}=0,03$). Длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии была достоверно меньше в группе 1 в сравнении с группами 2 и 3 ($P^{1-3*}=0,0001$). Наибольшее количество дней пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии зафиксировано в группе инсулина 2 в сравнении с группами 1 и 3 ($P^{2-3**}=0,002$; $P^{1-3**}=0,029$). Длительность ИВЛ была достоверно меньше в группе 3 в сравнении с группами 1 и 2 ($P^{1-3*}=0,0001$). Количество дней на ИВЛ достоверно больше в группе инсулина «короткого действия» в сравнении с группой «малообъемной» нутритивной поддержки ($P^{1-3**}=0,002$, $**P^{2-3}=0,0001$)

Таблица 4.6.1. Сравнительный анализ параклинических показателей

	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=30)	P ¹⁻³ *	P**
Параметры	(M±Sd); Me; Percentile 25–75%	(M±Sd); Me; Percentile 25–75%	(M±Sd); Me; Percentile 25–75%		
Дни в стационаре	16,43±9,37; 2,00; (9,00–21,00)	24,70±13,89; 19,50; (14,00–29,00)	19,33±11,18; 18,00; (10,00–27,00)	*0,02	**P ¹⁻² =0,006 P ¹⁻³ =0,19 **P ²⁻³ =0,03
Дни в ОРИТ	4,93±4,31; 4,00; (2,00–5,00)	11,53±8,56; 9,00; (6,00–17,00)	6,40±4,51; 5,00; (3,00–6,00)	*0,0009	**P ¹⁻² =0,0001 **P ¹⁻³ =0,029 **P ²⁻³ =0,002
ИВЛ, часы	45,60±45,16; 24,00; (24,00–48,00)	112,00±121,13; 60,00; (24,00–120,00)	37,60±34,91; 24,00; (24,00–24,00)	*0,0009	**P ¹⁻² =0,002 P ¹⁻³ =0,27 **P ²⁻³ =0,0001
Летальность	5(16%)	7(23%)	2(6,7%)		
P***	***P ¹⁻² =0,003 ***P ¹⁻³ =0,0003 ***P ²⁻³ =0,025	***P ¹⁻² =0,008 P ¹⁻³ =0,09 ***P ²⁻³ =0,0003	***P ¹⁻² = 0,0003 ***P ¹⁻³ =0,04 P ²⁻³ =0,07		

Примечание. Значимость различий при сравнении показателей: * –p<0,05 (критерий Краскела – Уоллиса) с поправкой Бонферрони; ** –p<0,05 (критерий Манна – Уитни); *** –p<0,05 (критерий Вилкоксона).

РЕЗЮМЕ. Таким образом, методика коррекции стрессовой гипергликемии с использованием «малообъемного» энтерального питания низкоуглеводной полисубстратной смеси (тип «Диабет») в сочетании с ИИТ инсулином короткого действия в группе 3 эффективно корректировала среднюю суточную, тощаковую гликемию, снижала вариабельность гликемии, способствовала частичной нормализации углеводного обмена, сокращала общий и средний суточный расход инсулина на 1 человека, но все же требовала тщательного контроля ввиду сохраняющегося риска развития гипогликемических осложнений. Кроме этого, при реализации данной методики выявлено достоверное снижение проявлений ПОН на 3-и сутки, уровня лейкоцитов, незрелых гранулоцитов и СРП на фоне достоверного повышения сывороточного содержания общего белка и альбумина крови на 1-е, 3-и, 5-е, 7-е сутки исследования и сокращения сроков искусственной вентиляции легких.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При критических состояниях наблюдается множество патологических синдромов, которые, если их не корректировать, в конечном счете приводят к летальному исходу. Ведущими патогенетическими факторами критических состояний являются ишемия, гипоксия, системное воспаление, метаболический ацидоз и выраженные нарушения в системе гемостаза, которые, в свою очередь, обуславливают тяжелые нарушения обмена веществ. При критических состояниях нарушаются все виды обмена веществ, но раньше всего углеводный как наиболее мобильный. Гипергликемия, которая выявляется у пациентов в критическом состоянии, считается одним из проявлений гиперметаболического синдрома, характерного для критического состояния [14, 26].

Накопленные данные позволили сделать вполне обоснованный вывод о том, что гипергликемия при острых «критических» состояниях является весьма распространенной. Американский Колледж рекомендовал врачам отделений интенсивного лечения поддерживать уровень глюкозы крови больных, находящихся в критических состояниях, не выше 110 мг%, или 6,1 ммоль/л. Ключевой технологией в лечении стрессовой гипергликемии является инсулинотерапия. Несмотря на то что гипергликемию связывают с неблагоприятным прогнозом для пациента, попытки нормализовать уровень глюкозы привели к несколько противоречивым результатам. Обзор 12 опубликованных протоколов инсулинотерапии пациентов в критических состояниях показал значительную вариабельность дозировок и уровней контроля [41, 52, 108–109, 121, 134, 138, 147, 198]. Отсутствие консенсуса по оптимальной дозировке внутривенного инсулина отражает различия в особенностях пациентов (тяжесть состояния, терапевтическая или хирургическая патология) или связанных с особенностями терапии (подходы к нутритивной поддержке, инфузии глюкозы), которые имеют место в различных лечебных учреждениях, где тестируются данные протоколы. Появление новых средств и методов коррекции стрессовой гипергликемии определяет необходимость изучения возможности их

применения у больных отделений реанимации и интенсивной терапии для повышения качества лечения и профилактики возможных осложнений. Особый интерес представляет группа больных ОРИТ с острой хирургической патологией органов брюшной полости, которая во многих неотложных стационарах является основной и наиболее проблемной при проведении хирургического лечения и интенсивной терапии.

Цель данного исследования заключалась в оценке эффективности различных методов коррекции стрессовой гипергликемии.

Исследование проведено на 90 пациентах со стрессовой гипергликемией на фоне острой хирургической патологии органов брюшной полости. Пациенты трех групп были рандомизированы «методом конвертов». В первую группу (n=30) вошли пациенты, у которых СГ корректировалась с помощью традиционной методики – использованием инсулина короткого действия; вторую группу (n=30) составили пациенты, у которых стрессовая гипергликемия корректировалась разработанной методикой – использованием аналога инсулина ультракороткого действия; у пациентов третьей группы (n=30) стрессовая гипергликемия корректировалась методом «малообъемного» питания (тип «Диабет») в сочетании с ИИТ инсулином короткого действия.

Разработанная новая методика использования аналога инсулина ультракороткого действия была направлена на усовершенствование традиционного способа ИИТ (использование инсулина короткого действия) и снижение количества осложнений интенсивной инсулинотерапии у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии с острой хирургической патологией органов брюшной полости.

Оценивали динамику тяжести ПОН по шкале SOFA, маркеры системного воспаления (СРБ, уровень лейкоцитоза, уровень незрелых гранулоцитов периферической крови, частоту сердечных сокращений, динамику температуры тела), показатели белкового обмена (общий белок, альбумин), показатели гликемии (среднюю суточную гликемию, тощаковую гликемию – исследование в 6 ч утра), максимальную суточную, минимальную суточную гликемию и

вариабельность данных критериев), расход инсулина на 1 больного, общий расход инсулина (за весь период исследования). Гистологическое исследование эндотелия и сосудистой стенки, морфометрическое исследование сосудов проводились у пациентов с острой хирургической патологией с нормогликемией, гипергликемией и гипергликемией на фоне ИИТ традиционным способом.

Проведенный сравнительный анализ значений средней суточной гликемии выявил снижение уровня глюкозы крови на разных этапах исследования во всех группах. У исследованных групп пациентов – аналога инсулина ультракороткого действия и «малообъемной» нутритивной поддержки – отмечалась нормализация уровня средней суточной гликемии к 10-м суткам интенсивной терапии, но достоверных различий получено не было ($6,00 \pm 0,42$ ммоль/л и $7,13 \pm 2,15$ ммоль/л). В группе инсулина короткого действия к 10-м суткам сохранялись высокие показатели гликемии ($8,86 \pm 3,52$ ммоль/л) на фоне ИИТ. При оценке вариабельности показателей средней суточной гликемии отмечалась нормализация углеводного обмена на 7-е и 10-е сутки в группе аналога инсулина ультракороткого действия ($5,70$ – $6,30$ ммоль/л и $6,68$ – $7,63$ ммоль/л), на 10-е сутки – частичная нормализация углеводного обмена в группе «малообъемной» нутритивной поддержки ($5,00$ – $9,30$ ммоль/л). В группе инсулина короткого действия к 10-м суткам нормализация углеводного обмена на фоне ИИТ не была достигнута (вариабельность гликемии – от 4,45 до 16,50 ммоль/л).

Зафиксированная тощаковая гликемия (исследование в 6 ч утра) – следующий критерий – оказалась достоверно ниже в группе аналога инсулина ультракороткого действия в сравнении с группами инсулина короткого действия и «малообъемной» нутритивной поддержки на 1-е сутки исследования ($P^{1-3*} = 0,01$). Однако к 5-м суткам отмечалось достоверное снижение данного критерия в группе «малообъемной» нутритивной поддержки ($P^{1-3*} = 0,03$). В дальнейшем, к 10-м суткам исследования зафиксировано достоверное снижение данного критерия в группе аналога инсулина ультракороткого действия в сравнении с группами традиционной методики ($P^{1-2**} = 0,05$) и «малообъемной» нутритивной поддержки ($P^{1-3**} = 0,00$). При оценке вариабельности показателей тощаковой

гликемии (исследования в 6 ч утра) отмечалась нормализация углеводного обмена в группе аналога инсулина ультракороткого действия к 10-м суткам (5,40–5,40 ммоль/л), частичная нормализация углеводного обмена в группе «малообъемной» нутритивной поддержки (5,40–7,20 ммоль/л). В группе инсулина короткого действия к 10-м суткам нормализация углеводного обмена не была достигнута на фоне ИИТ (4,90–19,40 ммоль/л).

Максимальная суточная гликемия была зафиксирована достоверно меньше в группе аналога инсулина ультракороткого действия в сравнении с группами «малообъемной» нутритивной поддержки и инсулина короткого действия на 3-и сутки исследования ($P^{1-3*}=0,048$), и на 5-е сутки исследования – в группе «малообъемной» нутритивной поддержки ($P^{1-3*}=0,012$). К 10-м суткам интенсивной терапии в группе аналога инсулина ультракороткого действия отмечается наименьший показатель средней максимальной гликемии в сравнении с исследуемыми группами, но достоверных различий получено не было.

В группе инсулина короткого действия сохранялись максимальные показатели гликемии на всех этапах исследования, что свидетельствовало об отсутствии нормализации углеводного обмена у данной группы пациентов на фоне ИИТ.

В группе аналога инсулина ультракороткого действия эпизодов гипогликемии зафиксировано не было. Напротив, в группе инсулина короткого действия зафиксировано 4 эпизода гипогликемии, что составило 13,3%. В группе «малообъемной» нутритивной поддержки зарегистрирован 1 эпизод гипогликемии, что составило 3,3%.

Потребление инсулина на 1 человека было достоверно меньше в группе аналога инсулина ультракороткого действия в сравнении с группами «малообъемной» нутритивной поддержки и инсулина короткого действия на 1-е сутки исследования ($P^{1-3*}=0,01$) и 10-е сутки исследования ($P^{1-3*}=0,00$). Общий расход инсулина в течение исследования в группе аналога инсулина ультракороткого действия к 10-м суткам составил 0,00 ЕД/сутки, в группе

инсулина короткого действия – 408 ЕД/сутки, в группе «малообъемной» нутритивной поддержки – 57 ЕД/сутки.

Полученные в ходе исследования результаты в группах сравнения можно объяснить следующим: нормализация глюкозы крови, отсутствие выраженной вариабельности между минимальными и максимальными показателями гликемии обусловлены эффектами инсулина ультракороткого действия, который использовался для коррекции СГ в группе оригинальной методики. Аналог инсулина ультракороткого действия по сравнению с обычными коротко действующими инсулинами предотвращает критическое снижение уровня гликемии [6]. Современные препараты инсулина – аналоги инсулина человека ультракороткого действия – полностью имитируют физиологическую секрецию инсулина здоровой поджелудочной железой, вследствие чего позволяют в кратчайшие сроки достичь оптимальной компенсации углеводного обмена [4, 6]. Модификация молекулы инсулина нарушает образование гексамеров и обеспечивает быстрое поступление препарата в кровь. Инсулин аспарт снижает содержание глюкозы в крови и усиливает усвоение ее тканями, связываясь с инсулиновыми рецепторами, расположенными на мышечных и жировых клетках, и одновременно подавляет продукцию глюкозы печенью. Начало действия препарата наблюдается через 10–20 мин. после введения. Максимальный эффект развивается в промежутке между 1 и 3 ч. Продолжительность действия – 3–5 ч. Использование коротко действующих модифицированных инсулинов позволяет обеспечить гибкость и управляемость терапии, способствует более быстрой коррекции проявлений гипергликемии и снижает риск гипогликемических реакций, что было подтверждено в исследовании при лечении аналогами инсулина – инсулином аспарт пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и рецидивирующей тяжелой гипогликемией. Использование данной группы препаратов привело к клинически значимому снижению частоты эпизодов тяжелой гипогликемии в сравнении с лечением человеческим инсулином [68].

Зафиксированное отсутствие нормализации показателей глюкозы крови, выраженная вариабельность (разница между минимальными и максимальными

показателями) группе использования инсулина короткого действия, наибольшее количество зафиксированных случаев гипогликемии, большой расход инсулина также можно объяснить фармакологическими особенностями инсулина короткого действия, который использовался для коррекции в данной группе. Традиционный коротко действующий препарат инсулина медленно всасывается, поэтому максимальный эффект гормона достигается слишком поздно, т. е. пик постпрандиальной гипергликемии не синхронизируется с пиком концентрации инсулина. Кроме того, действие любого традиционного коротко действующего экзогенно вводимого препарата растягивается на часы. Особенность заключается в механизме действия препаратов. Поглощение простого инсулина («Актрапид») замедлено, потому что молекулы инсулина собираются по 6 штук в гексамеры. У ультракороткого инсулина такие молекулы не собираются в гексамеры, а существуют в растворе в виде мономеров. За счет этого они быстрее утилизируются и начинают действовать. Таким образом, использование инсулина короткого действия для коррекции СГ менее эффективно корректирует проявления СГ и опасно без тщательного лабораторного контроля ввиду риска формирования гипогликемических осложнений.

Методика «малообъемной» нутритивной поддержки на фоне традиционной ИИТ оказывает позитивное влияние на снижение уровня стрессовой гипергликемии – нормализует углеводный обмен, снижает расход инсулина, – но также требует тщательного контроля за больным, т. к. риск гипогликемии сохраняется. Полученные результаты в данной группе, по-видимому, связаны с особенностями выбранной специализированной смеси «Нутрикомп Диабет». В специализированном питании (тип «Диабет») имеется сниженное количество углеводного компонента при увеличении жирового и замещении простых углеводов крахмалом с добавлением пищевых волокон. Важной характеристикой данной среды является более низкий гликемический индекс, что способствует лучшей утилизации глюкозы пациентами данной группы. Однако при использовании инсулина короткого действия для коррекции гипергликемии

сохраняется риск развития осложнений, что связано с фармакологическими особенностями препарата.

Зафиксировано существенно меньшее количество признаков системной воспалительной реакции в группе аналога инсулина ультракороткого действия ($P^{1-3*}=0,01$) в сравнении с группами инсулина короткого действия и «малообъемной» нутритивной поддержки. На следующих этапах в исследуемых группах была отмечена тенденция к уменьшению количества признаков системного воспаления на 5-е, 7-е, 10-е сутки. Тяжесть полиорганной дисфункции, оцениваемая по шкале SOFA, была значимо меньше в группе аналога инсулина ультракороткого действия на 3-и ($*P^{1-2}=0,02$), 5-е ($*P^{1-2}=0,03$) и 10-е ($*P^{1-2}=0,05$) сутки исследования, проявления гипертермии – значимо меньше на 5-е, 7-е, 10-е сутки исследования ($P^{1-3*}=0,009$, $P^{1-3*}=0,04$, $P^{1-3*}=0,003$), выраженность частоты сердечных сокращений была значимо меньше на 5-е и 10-е сутки исследования ($P^{1-3*}=0,01$ и $P^{1-3*}=0,01$) в сравнении с группами инсулина короткого действия и «малообъемной» нутритивной поддержки. Уровень лейкоцитоза был достоверно ниже на 3-и сутки исследования ($P^{1-3*}=0,02$), и количество незрелых гранулоцитов ($P^{1-3*}=0,04$), а также показатель С-реактивного белка ($P^{1-3*}=0,03$) в группе метода «малообъемной» нутритивной поддержки в сравнении с группами инсулина короткого действия и аналога инсулина ультракороткого действия.

Таким образом, можно предположить, что достижение нормогликемии и устранение колебаний гликемии в течение дня влияет на механизмы регуляции воспаления, оказывает противовоспалительное действие.

При оценке динамики маркеров трофического статуса был выявлен ряд закономерностей: уровень общего белка зафиксирован достоверно выше в группе «малообъемной» нутритивной поддержки на 1-е сутки ($P^{1-3*}=0,009$), 3-и сутки ($P^{1-3*}=0,002$), 5-е сутки ($P^{1-3*}=0,008$), 7-е сутки ($P^{1-3*}=0,02$) исследования. Также концентрация альбумина сыворотки крови была достоверно выше на 1-е сутки ($P^{1-3*}=0,003$), 3-и сутки ($P^{1-3*}=0,00009$), 5-е сутки ($P^{1-3*}=0,004$) исследования в

сравнении с группами аналога инсулина ультракороткого действия и инсулина короткого действия. При сравнении показателей уровня лимфоцитов отмечено, что изменения имеют однонаправленный характер в сторону увеличения и статистически данный показатель между группами не отличается. Этот феномен можно объяснить тем, что раннее начало «малообъемного» энтерального питания на фоне интенсивной инсулинотерапии корректирует метаболические изменения, способствует регрессу белковой недостаточности (активизирует метаболизм белка, улучшает чувствительность к инсулину) пациентов, находящихся в критических состояниях. Кроме того, сохраняет целостность слизистой оболочки кишки, предотвращает бактериальную транслокацию – кишечную эндотоксинемию – и, как следствие, способствует снижению риска формирования вторичной полиорганной недостаточности.

При оценке параклинических показателей в группе коррекции аналогом инсулина ультракороткого действия отмечено достоверное уменьшение длительности пребывания в стационаре (* $P^{1-3}=0,02$) и ОРИТ (* $P^{1-3}=0,0001$) в сравнении с группами инсулина короткого действия и «малообъемной» нутритивной поддержки. Наименьшая продолжительность искусственной вентиляции легких достоверно меньше зарегистрирована в группе «малообъемной» нутритивной поддержки (* $P^{1-3}=0,002$).

Помимо оценки первичных и вторичных критериев эффективности стрессовой гипергликемии нами была проведена морфологическая оценка изменений сосудов микроциркуляторного русла у пациентов ОРИТ с острой хирургической патологией органов брюшной полости со стрессовой гипергликемией на фоне коррекции традиционным способом, без коррекции и пациентов с нормогликемией. В образцах сальника на фоне развития стрессовой гипергликемии зафиксировано изменение структуры эндотелия микрососудов, что говорило об образовании периваскулярного очага воспаления. Формировались признаки морфологической дисфункции эндотелия (ДЭ), проявившиеся адгезией клеток крови к эндотелиальной выстилке,

морфологической атипией клеток эндотелия, нарушением целостности эндотелиальной выстилки с повышением проницаемости стенок сосудов. Отмечалась отрицательная динамика морфометрических показателей эндотелиальной выстилки сосудов. Проведение ИИТ с целью нормализации уровня глюкозы крови способствовало улучшению эндотелиальной выстилки микрососудов. Нормализовались морфометрические показатели, что подтверждает положительное влияние ИИТ на эндотелий сосудов микроциркуляторного русла. А он, как известно, участвует практически во всех процессах (гомеостаз, гемостаз и воспаление) и является первым органом-мишенью, наиболее рано реализующий многие звенья патогенеза разных заболеваний [22, 28, 36]. В группе нормогликемии признаки воспаления и ДЭ были менее выражены в сравнении с морфологической картиной пациентов со СГ.

Таким образом, результаты данного исследования показали, что пациентам с острой хирургической патологией органов брюшной полости необходимо проведение коррекции стрессовой гипергликемии, так как при гипергликемии более выражены проявления системной воспалительной реакции. Проведение интенсивной инсулинотерапии снижает проявления стрессовой гипергликемии, ее вариабельность и, как следствие, проявления эндотелиальной дисфункции, что подтверждается морфологической картиной.

Используемая методика коррекции СГ инсулином короткого действия имеет ряд недостатков: не нормализуется уровень глюкозы крови, имеется высокий риск развития гипогликемических осложнений, отмечается большой расход инсулина. В свою очередь, разработанная оригинальная методика с использованием аналога инсулина ультракороткого действия безопасно и качественно нормализует уровень глюкозы крови, не вызывает гипогликемических осложнений, уменьшает проявления СВР и ПОН. Методика использования «малообъемного» энтерального питания (тип «Диабет») повышает эффективность традиционной интенсивной инсулинотерапии с использованием инсулина короткого действия: уменьшает проявления СВР и тяжесть ПОН, стабилизирует нутриционный статус.

ВЫВОДЫ

1. В группе ИИТ с традиционным использованием инсулина короткого действия отмечается снижение уровня гликемии, но не достигнута нормализация основных показателей углеводного обмена: сохраняются максимальные значения гликемии, выраженная вариабельность показателей, отмечается большой расход инсулина, высокая частота гипогликемии. Также выявлены достоверно более тяжелое течение ПОН, более выраженные гипоальбуминемия и гипопротеинемия.
2. Разработанная оригинальная методика ИИТ с использованием аналога инсулина ультракороткого действия нормализует показатели гликемии на 10-е сутки лечения без эпизодов гипогликемии и со снижением общей и среднесуточной дозы инсулина. При этом достоверно уменьшается тяжесть течения ПОН и проявлений системной воспалительной реакции.
3. Стрессовая гипергликемия у больных ОРИТ с острой хирургической патологией органов брюшной полости сопровождается более тяжелым поражением морфологической структуры эндотелия, чем у больных с нормогликемией. Интенсивная инсулинотерапия и коррекция углеводного обмена улучшают состояние эндотелиальной выстилки сосудов микроциркуляторного русла.
4. Метод ранней «малообъемной» нутритивной поддержки на фоне традиционной ИИТ не только стабилизирует показатели белково-энергетического обмена, проявления СВР, ПОН, но и достоверно снижает «тощаковую» гликемию на 5-е сутки интенсивной терапии, снижает расход инсулина, однако требует тщательного контроля за больным ввиду сохраняющегося риска развития гипогликемии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При использовании традиционного способа коррекции стрессовой гипергликемии с использованием инсулина короткого действия у пациентов ОРИТ с острой хирургической патологией органов брюшной полости необходимо ежечасно контролировать уровень глюкозы крови ввиду высокого риска гипогликемических осложнений. В случае возникновения гипогликемии (при снижении уровня глюкозы крови $<3,0$ ммоль/л) коррекция должна осуществляться введением 40%-й глюкозы в виде 10-граммовых болюсов до достижения нормогликемии.
2. Разработанная оригинальная методика ИИТ с использованием аналога инсулина ультракороткого действия снижает риск гипогликемических реакций и обеспечивает гибкость терапии. Вводят аналог инсулина ультракороткого действия «НовоРапид Пенфилл» по схеме: при исходном уровне гликемии 8,3–12,2 ммоль/л – 2 ЕД/ч, $>12,2$ ммоль/л – 4 ЕД/ч; через час при превышении уровня гликемии 10,0 ммоль/л скорость увеличивают на 1–2 ЕД/ч, при значениях 8,9–10,0 ммоль/л – на 0,5–1 ЕД/ч, при значениях 8,3 – 8,8 ммоль/л – на 0,1–0,5 ЕД/ч до достижения значений 6,2–8,2 ммоль/л; при снижении уровня глюкозы до значений $<6,2$ ммоль/л дозирование инсулина снижают на 0,5 ЕД/ч и останавливают при значениях менее 6,0 ммоль/л.
3. Пациентам с острой хирургической патологией органов брюшной полости в критическом состоянии целесообразно включать в комплексе с ИИТ парентеральное питание и раннюю «малообъемную» нутритивную поддержку энтеральными смесями (тип «Диабет») с 1–2-х суток нахождения в ОРИТ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДЭ – дисфункция эндотелия

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИИТ – интенсивная инсулинотерапия

НП – нутритивная поддержка

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОПН – острая почечная недостаточность

ПОН – полиорганная недостаточность

СВР – системная воспалительная реакция

СГ – стрессовая гипергликемия

СД – сахарный диабет

НbA1c – гликозилированный гемоглобин

MIP – Mannheim peritonitis index

SIRS – Systemic Inflammatory Response Syndrome

SOFA – Sepsis (sequential) organ failure assessment

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анциферов, М.Б. Долгосрочная безопасность и эффективность инсулина «Аспарт» у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа / М. Б. Анциферов // Фарматека: современные аспекты фармакотерапии эндокринных заболеваний. – 2014. – Т. 278, № s2–14. – С. 150–155.
2. Бокарев, И.Н. Углеводный обмен и его регуляция при лечении острых заболеваний / И.Н. Бокарев // Клиническая медицина. – 2007. – Т. 85, № 6. – С. 14–18.
3. Галстян, Г.Р. Международные рекомендации по исследованию уровня гликированного гемоглобина HbA1c как диагностического критерия сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена / Г.Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2010. – № 4. – С. 57–61.
4. Гипергликемия при критических состояниях: возможные пути решения проблемы / Обухова О.А., Кашия Ш.Р., Курмуков И.А., Салтанов А.И. // Вестник интенсивной терапии. – 2008. – № 3. – С. 39–44.
5. Дедов, И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.А. Александров // НПМЖ «Сахарный диабет». – 2011. – № 3. – С. 1–76.
6. Касаткина, С.Г. Значение дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 2-го типа / С.Г. Касаткина, С.Н. Касаткин // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 7. – С. 248–252.
7. Кононенко, И.В. Сахарный диабет: от понимания этиологии – к выбору лечения / И.В. Кононенко, О.М. Смирнова // Фарматека: Эндокринология. – 2014. – Т. 278, № 5. – С. 86–93.
8. Клиническое питание больных в интенсивной медицине: практ. руководство / Под ред. В.М. Луфта, С.Ф. Багненко, Ю.А. Щербина. – СПб, 2010. – 428 с.

9. Королев, В.А. Клиническое значение определения гликированного гемоглобина в реаниматологии / В.А. Королев, В.И. Молчанов, М.В. Харитошина // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – № 1. – С. 74–76.
10. Королев, В.А. Проблема гипергликемии в клинике интенсивной терапии / В.А. Королев, О.В. Глушкова // Вестник интенсивной терапии. – 2008. – № 3. – С. 33–38.
11. Королев, В.А. Тактика применения гликированного гемоглобина у больных сахарным диабетом / В.А. Королев // Вестник интенсивной терапии. – 2013. – № 1. – С. 56–60.
12. Кураева, Т.Л. Современная инсулинотерапия сахарного диабета у детей и подростков аналогами инсулина «Детемир» и «Аспарт». Проблемы и пути их решения / Т.Л. Кураева // Проблемы эндокринологии. – 2013. – Т. 59, № 6. – С. 80–86.
13. Лейдерман, И.Н. Нутритивная поддержка в отделении реанимации и интенсивной терапии. Стандартные алгоритмы и протоколы: руководство для врачей / И. Н. Лейдерман, А. В. Николенко, О. Г. Сивков. – 2-е изд., доп. и перераб. – М., 2010. – 36 с.
14. Лейдерман, И.Н. Ранняя диагностика и методы коррекции синдрома гиперметаболизма у больных с полиорганной недостаточностью: Автореф. дисс. канд. мед. наук: 14.01.20 / Лейдерман Илья Наумович; ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Росздрава». – Екатеринбург, 1997. – 29 с.
15. Лейдерман, И.Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы / Лейдерман И.Н. // Вестник интенсивной терапии. – 1999. – № 2. – С. 1–6.
16. Луфт, В.М. Клинические аспекты нутритивной поддержки больных в медицине: идеология, возможности, стандарты / В.М. Луфт, А.В. Луфт // Рос. мед. журн. – 2009. – № 5. – С. 14–18.

17. Луфт, В.М. Современные возможности нутриционной поддержки больных в интенсивной медицине / В.М. Луфт // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2010. – № 3. – С. 42–51.
18. Малкова, О.Г. Основные закономерности развития расстройств липидного и углеводного обмена при системной воспалительной реакции / О.Г. Малкова, И.Н. Лейдерман, А.Л. Левит // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2012. – № 3–4. – С. 35–46.
19. Михельсон, В.А. Специализированное клиническое питание: дополнительные возможности нормализации углеводного обмена в хирургии и интенсивной терапии / В.А. Михельсон, А.И. Салтанов, Т.Е. Шараева // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – № 3. – С. 68–74.
20. Немирова, С.В. Возможности парентерального питания у хирургических пациентов, находящихся в критическом состоянии / С.В. Немирова // Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2013. – № 2. – С. 39–42.
21. Панкив, В.И. Коррекция гипергликемии при острых нарушениях мозгового кровообращения / В.И. Панкив // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2007. – Т. 3, № 8. – С. 45–48.
22. Петухов, В.А. Эндотелиальная дисфункция: современное состояние проблемы / В.А. Петухов // Consilium medicum. – 2008. – Т. 8, № 1. – С. 3–11.
23. Преимущества перевода больных сахарным диабетом 2-го типа с человеческих инсулинов на инсулиновые аналоги / В.И. Кудинов, М.С. Ничитенко, В.А. Ибрагимова // Проблемы эндокринологии. – 2013. – Т. 59, № 6. – С. 77–79.
24. Приказ Управления здравоохранения администрации Пермской области от 18.05.2004 № 258 (с изм. от 18.03.2008) «Об утверждении Областных единых медико-экономических стандартов оказания медицинской помощи (дополнение к приказу УЗО от 10.03.04 № 132)».

25. Руднов, В.А. Клиническая значимость и возможные пути коррекции гипергликемии при критических состояниях / В.А. Руднов // CONSILIUM MEDICUM. – 2006. – Т. 8, № 7. – С. 54–61.
26. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клиничко-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика: Практическое руководство / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанд. – 2-е изд., доп. и перераб. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 352 с.
27. Цветков, Д.С. Раннее энтеральное питание: эффективность и безопасность применения у хирургических больных / Д.С. Цветков // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2011. – № 11. – С. 74–81.
28. Эндотелиальная дисфункция в хирургии: современный взгляд на проблему / Поройский А.В., Воронков И.Н., Тюренок А.Н. // Вестник волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. – № 3. – С. 13–17.
29. Энтеральное питание у больных в послеоперационном периоде / Р.Б. Мумладзе, Ю.Ш. Розиков, А.И. Деев и др. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 10–11.
30. Энтеральное питание у реанимационных больных / Р.Б. Мумладзе, Ю.Ш. Розиков, А.И. Деев и др. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2010. – Т. 4, № 5. – С. 43–45.
31. A.S.P.E.N. Board of Directors. Clinical guidelines: nutrition support of adult patients with hyperglycemia / M.M. McMahon, E. Nystrom, C. Braunschweig, J. Miles, C. Compher // JPEN. – 2013. – Vol. 37, № 1. – P. 23–36.
32. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of hospitalized adult patients with obesity / P. Choban, R. Dickerson, F. Malone, P. Worthington [et al.] // J. Parenter. Enteral. Nutr. – 2013. – Vol. 37, № 6. – P. 714–744.
33. Abnormal insulin sensitivity persists up to three years in pediatric patients post-burn / G.G. Gauglitz, D.N. Herndon, G.A. Kulp [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 94, № 5. – P. 1656–1664.

34. Acute glucose elevation is highly predictive of infection and outcome in critically injured trauma patients / G.V. Bochicchio, K.M. Bochicchio, M. Joshi [et al.] // *Ann. Surg.* – 2010. – Vol. 252, № 4. – P. 597–602.
35. Admission hyperglycemia improves the grace risk score for prediction of in-hospital mortality: insights from the euro heart survey ASC III / F. Schiele, H. Bueno, M. Hochadel, M. Tubaro [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2014. – Vol. 63, № 12. – P. 47.
36. American Diabetes Association and the Endocrine Society. Hypoglycemia and diabetes / E.R. Seaquist, J. Anderson, B. Childs, P. Cryer, S. Dagogo-Jack, L. Fish, S.R. Heller, H. Rodriguez, J. Rosenzweig, R. Vigersky // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 98, № 5. – P. 1854–1859.
37. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2011 / *Diabetes Care.* – 2011. – Vol. 34, № 5. – P. 11–61.
38. Andersen, T.H. Adjunctive therapy of severe sepsis and septic shock in adults / T.H. Andersen, T.H. Jensen and L.W. Andersen // *Current Anaesthesia & Critical Care.* – 2009. – Vol. 20, № 5–6. – P. 254–258.
39. Annane, D. COITSS Study Investigators: Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: A randomized controlled trial. / D. Annane, A. Cariou, V. Maxime [et al.] // *JAMA.* – 2010. – Vol. 303, № 4. – P. 341–348.
40. Appropriate use of parenteral nutrition through the perioperative period / S.A. McClave, R. Martindale, B. Taylor, L. Gramlich // *J. Parenter. Enteral. Nutr.* – 2013. – Vol. 37, № 5. – P. 73–82.
41. Arabi, Y.M. Permissive underfeeding and intensive insulin therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial / Y.M. Arabi, H.M. Tamim, G.S. Dhar, F. Al-Dawood et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2011. – Vol. 93, № 3. – P. 569–577.
42. Ballian, N. Glucose metabolism in burn patients: The role of insulin and other endocrine hormones / N. Ballian, A. Rabiee, D. K. Andersen, D. Elahi // *Burns.* – 2010. – Vol. 36, № 5. – P. 599–605.

43. Barros, K.V. Supplemental intravenous n-3 fatty acids and n-3 fatty acid status and outcome in critically ill elderly patients in the ICU receiving enteral nutrition / K.V. Barros, A. P. Cassulino, L. Schalch, E. Munhoz // *Clinical Nutrition*. – 2013. – Vol. 32, № 4. – P. 599–605.
44. Barry, A. The Multiple Organ Dysfunction Syndrome / A. Barry // *Mizock Disease*. – 2009. – Vol. 55, № 8. – P. 476–526.
45. Bartlett, R.H. Nutrition in critical care / R.H. Bartlett, R.E. Dechert // *Surg. Clin. North. Am.* – 2011. – Vol. 91, № 3. – P. 595–607.
46. Bartnik, M. Dysglycaemia, cardiovascular outcome and treatment. Is the jury still out? / M. Bartnik, F. Cosentino // *Eur. Heart Journal*. – 2009. – Vol. 30, № 11. – P. 1301–1304.
47. Beneficial effects of insulin on cell proliferation and protein metabolism in skin donor site wound / X. Zhang, C. Meng, D.L. Chinkes [et al.] // *J. Surg. Res.* – 2011. – Vol. 16, № 11. – P. 155–161.
48. Beta-blockers use and risk of hyperglycemia in acute stroke patients / Tomasz Dziedzic, J. Pera, K. Zur-Wyrozumska, A. Klimkowicz-Mrowiec [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2012. – Vol. 223, № 1. – P. 209–211.
49. Blixt, C. The effect of perioperative glucose control on postoperative insulin resistance / C. Blixt, C. Ahlstedt, O. Ljungqvist, B. Isaksson // *Clinical Nutrition*. – 2012. – Vol. 31, № 5. – P. 676–681.
50. Blood glucose amplitude variability as predictor for mortality in surgical and medical intensive care unit patients: a multicenter cohort study / I.A. Meynaar, S. Eslami, A. Abu-Hanna, P. van der Voort [et al.] // *Journal of Critical Care*. – 2012. – Vol. 27, № 2. – P. 119–124.
51. Bosarge, P.L. Stress-induced hyperglycemia: is it harmful following trauma? / P.L. Bosarge, J.D. Kerby // *Advances in Surgery*. – 2013. – Vol. 47. – P. 287–297.
52. Boutin, J.M. Insulin Infusion Therapy in Critically Ill Patients / J.M. Boutin, L. Gauthier // *Canadian J. Diabetes*. – 2014. – Vol. 38, № 2. – P. 144–150.

53. Bronisz, A. Stress hyperglycaemia in patients with first myocardial infarction / A. Bronisz, M. Kozinski, P. Magielski, T. Fabiszak // *Int. J. Clin. Pract.* – 2012. – Vol. 66, № 6. – P. 592–601.
54. Capes, S. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with or without diabetes: a systematic overview / S. Capes // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355, № 9206. – P. 773–778.
55. Castro, M. PP012-MON achieving energy goal in critically ill patients is associated with decreased icu and hospital length of stay / M. Castro, L.M. Horie, C.E. Pompilio, D.L. Waitzberg // *Clinical Nutrition Supplements.* – 2012. – Vol. 7, № 1. – P. 143–145.
56. Claessen, B.E. Prevalence and impact of a chronic total occlusion in a non-infarct-related artery on long-term mortality in diabetic patients with ST elevation myocardial infarction / B.E. Claessen, L.P. Hoebbers, R.J. Schaaf, W.J. Kikkert // *Heart.* – 2010. – Vol. 96, № 24. – P. 1968–1972.
57. Clinical practice guidelines for evidence-based management of sedoanalgesia in critically ill adult patients / E. Celis-Rodríguez, C. Birchenall, M.B. de la Cal, G. Castorena Arellano, A. Hernández [et al.] // *Intensive Care Medicine.* – 2013. – Vol. 37, № 8. – P. 519–574.
58. Codner, P.A. Enteral Nutrition in the Critically Ill Patient / P.A. Codner // *Surg. Clin. North. Am.* – 2012. – Vol. 92, № 6. – P. 1485–1501.
59. Combined enteral feeding and total parenteral nutritional support improves outcome in surgical intensive care unit patients / M.H. Hsu, Y.E. Yu, Y.M. Tsai, H.C. Lee [et.al.] // *Journal of the Chinese Medical Association.* – 2012. – Vol. 75, № 9. – P. 459–463.
60. Corathers, S.D. The role of hyperglycemia in acute illness: Supporting evidence and its limitations / S.D. Corathers, M. Falciglia. // *Nutrition.* – 2011. – Vol. 27, № 3. – P. 276–281.
61. Defensive active coping facilitates chronic hyperglycaemia and endothelial dysfunction in African men: The SABPA study / L. Malan, M. Hamer, M.P. Schlaich,

- G.W. Lambert // *International Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 168, № 2. – P. 999–1005.
62. Determination of insulin resistance in surgery: The choice of method is crucial / B. Baban, A. Thorell, J. Nygren, A. Bratt, O. Ljungqvist // *Clinical Nutrition*. – 2012. – Vol. 7, № 1. – P. 151.
63. Duckworth, W. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes / W. Duckworth, C. Abraira, T. Moritz et al. // *New Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361, № 10. – P. 1024–1025.
64. Dudrick, J.S. Parenteral Nutrition and Nutritional Support of Surgical Patients: Reflections, Controversies, and Challenges / J.S. Dudrick, J.M. Pimiento // *Surgical Clinics of North America*. – 2011. – Vol. 91, № 3. – P. 675–692.
65. Dungan, K.M. Stress hyperglycaemia / K.M. Dungan, S.S. Braithwaite, J.C. Preiser // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373, № 9697. – P. 1798–1807.
66. Effects of aggressive versus moderate glycemic control on clinical outcomes in diabetic coronary artery bypass graft patients / H.L. Lazar, M.M. McDonnell, S. Chipkin [et al.] // *Ann. Surg.* – 2011. – Vol. 254, № 3. – P. 458–463.
67. Effects of Hyperglycemia and Continuous Intravenous Insulin on Outcomes of Surgical Patients / A.T. Schlusser, D.B. Holt, E.A. Crawley // *Journal of Surgical Research*. – 2012. – Vol. 176, № 1. – P. 202–209.
68. Effect of insulin analogues on risk of severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes prone to recurrent severe hypoglycemia (HypoAna trial): prospective, randomized, open-label, blinded-endpoint crossover trial / U. Pedersen. – Bjergaard, P.L. Kristensen, H. Beck-Nielsen [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinology*. – 2014. – Vol. 2, № 7. – P. 553–651.
69. Egi, M. Glycemic control in the ICU / M. Egi, S. Finfer, R. Bellomo // *Chest*. – 2011. – Vol. 140, № 1. – P. 212–220.
70. ESPEN endorsed recommendations: Nutritional therapy in major burns / A.F. Rousseau, M.R. Losser, C. Ichai, M.M. Berger // *Clinical Nutrition*. – 2013. – Vol. 32, № 4. – P. 497–502.

71. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Surgery / M. Braga, O. Ljungqvist, P. Soeters, K. Fearon et al. // *Clinical Nutrition*. – 2009. – Vol. 28, № 4. – P. 378–386.
72. Fahy, B.G. Glucose control in the intensive care unit / B.G. Fahy, A.M. Sheehy, D.B. Coursin // *Crit. Care Med*. – 2009. – Vol. 37, № 5. – P. 1769–1776.
73. Failure to achieve euglycemia despite aggressive insulin control signals abnormal physiologic response to trauma / N.T. Mowery, O.L. Gunter, L.A. Dossett, J. Dortch [et al.] // *Journal of Critical Care*. – 2011. – Vol. 26, № 3. – P. 295–302.
74. Farrokhi FGlycemic control in non-diabetic critically ill patients / F. Farrokhi, D. Smiley, G. Umpierrez // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. – 2011. – Vol. 25, № 5. – P. 813–824.
75. Finding the sweet spot: identification of optimal glucose levels in critically injured patients / M.E. Kutcher, M.B. Pepper, D. Morabito [et al.] // *J. Trauma*. – 2011. – Vol. 71, № 5. – P. 1108–1114.
76. Fink, M.P. Cytopathic hypoxia. Mitochondrial dysfunction as mechanism contributing to organ dysfunction in sepsis / M.P. Fink // *Crit. Care Clin*. – 2001. – Vol. 17, № 1. – P. 219–237.
77. Finney, S.J. Identifying sepsis: definitions, improved definitions, and relevance / S.J. Finney, T.W. Evans // *Crit. Care Med*. – 2012. – Vol. 40, № 6. – P. 1961–1962.
78. Floyd, T.F. Tight Perioperative Glycemic Control / T.F. Floyd, J. Horak // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2009. – Vol. 23, № 6. – P. 906–908.
79. Fogel, S.L. Effects of computerized decision-support systems on blood glucose regulation in critically ill surgical patients / S.L. Fogel, C.C. Baker // *J. Am. Coll. Surg*. – 2013. – Vol. 216, № 4. – P. 828–833.
80. Freire, A. Admission hyperglycemia and other risk factors as predictors of hospital mortality in a medical ICU population / A. Freire, L. Bridges, G. Umpierrez // *Chest*. – 2005. – Vol. 128, № 5. – P. 3109–3116.

81. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study / T. Ohara, Y. Doi, T. Ninomiya, Y. Hirakawa // *Neurology*. – 2011. Vol. 77, № 12. – P. 1126–1134.
82. Glucose variability is associated with high mortality after severe burn / H. Pidcoke, S. Wanek, L. Rohleder[et al.] // *J Trauma*. – 2009. – Vol. 67, № 5. – P. 990–995.
83. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality / J. Hermanides, T. Vriesendorp, R. Bosman [et al.] // *Crit. Care Med*. – 2010. – Vol. 38, № 3. – P. 838–842.
84. Grimble, R.F. Inflammatory status and insulin resistance / R.F. Grimble // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. – 2002. – Vol. 5, № 5. – P. 551–559.
85. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient: update. Consensus SEMICYUC-SENPE: introduction and methodology / A. Mesejo, C. Vaquerizo Alonso, J. Acosta Escribano, C. Ortiz Leiba, J.C. Montejo // *Nutr. Hosp*. – 2011. – Vol. 26, № 2. – P. 1–6.
86. Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *European Heart Journal*. – 2011. – Vol. 32. – P. 2999–3054.
87. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. [et al.] // *J. Hypertens*. – 2013. – Vol. 6. – P. 1105–1187.
88. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients / J. Jacobi, N. Bircher, J. Krinsley, M. Agus, S.S. Braithwaite // *Crit. Care Med*. – 2012. – Vol. 40, № 12. – P. 3251–3276.
89. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and

cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34. – P. 3035–3087.

90. Hanazaki, K. Relationship between perioperative glycemic control and postoperative infections / K. Hanazaki, H. Maeda, T. Okabayashi // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15, № 33. – P. 4122–4125.

91. HbA1c: A Prognostic Biomarker in the Surgical and Critically Ill Patient Population / J. Letourneau, H. Bui, T. Schricker [et al.] // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2013. – Vol. 27, № 4. – P. 760–764.

92. Heller, S.R. Diversity in diabetes: the role of insulin aspart / S.R. Heller, R. David, E. McCance // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. – 2012. – Vol. 28, № 1. – P. 50–61.

93. High glucose variability increases cerebral infarction in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage / J.F. Barletta, B.E. Figueroa, R. DeShane, S.A. Blau [et al.] // *Journal of Critical Care*. – 2013. – Vol. 28, № 5. – P. 798–803.

94. Hirasawa, H. Blood glucose control in patients with severe sepsis and septic shock / H. Hirasawa, S. Oda, M. Nakamura // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15, № 33. – P. 4132–4136.

95. Hofer, J.E. Taking the Septic Patient to the Operating Room / J.E. Hofer, M.E. Nunnally // *Anesthesiology Clinics*. – 2010. – Vol. 28, № 1. – P. 13–24.

96. Hotamisligil, G.S. Hotamisligil, Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease / G. S. Hotamisligil // *Cell*. – 2010. – Vol. 140, № 6. – P. 900–917.

97. Hyperglycemia and its association with clinical outcomes for patients in the pediatric intensive care unit after abdominal surgery / Y. Wu, J. Pei, X. D. Yang [et al.] // *Journal of Pediatric Surgery*. – 2013. – Vol. 48, № 4. – P. 801–805.

98. Hyperglycemia and oxidative stress in cultured endothelial cells: a comparison of primary endothelial cells with an immortalized endothelial cell line / S. Karbach,

T. Jansen, S. Horke [et al.] // *J. Diabetes Complications*. – 2012. – Vol. 26, № 3. – P. 155–162.

99. Hyperglycemia magnifies Schwann cell dysfunction and cell death triggered by PA-induced lipotoxicity / A. Padilla, M. Descorbeth, A.L. Almeyda, K. Payne [et al.] // *Brain Research*. – 2011. – Vol. 1370. – P. 64–79.

100. Hyperglycemia related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis / M. Falciglia, R.W. Freyberg, P.L. Almenoff [et al.] // *Crit. Care Med*. – 2009. – Vol. 37, № 132. – P. 3001–3009.

101. Hyperglycemia-induced endoplasmic reticulum stress in endothelial cells / M. Sheikh-Ali, S. Sultan, A.R. Alamir [et al.] // *Nutrition*. – 2010. – Vol. 26, № 11–12. – P. 1146–1150.

102. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis / M. Falciglia, R.W. Freyberg, P.L. Almenoff [et al.] // *Crit. Care Med*. – 2009. – Vol. 37, № 12. – P. 3001–3009.

103. Hypoglycemia and outcomes in critically ill patients / M. Egi, M. Belloma, E. Stachowski // *Mayo Clin. Proc*. – 2010. – Vol. 85, № 3. – P. 217–224.

104. Impact of admission serum glucose level on in-hospital outcomes following coronary artery bypass grafting surgery / S.A. Imran, T.P. Ransom, K.J. Buth [et al.] // *Can. J. Cardiol*. – 2010. – Vol. 26, № 3. – P. 151–154.

105. Impact of hyperglycemia in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: The HORIZONS-AMI trial / D. Planer, B. Witzenbichler, G. Guagliumi, J.Z. Peruga [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 167, № 6. – P. 2572–2579.

106. Insulin resistance and short-term mortality in patients with acute myocardial infarction / R. Sanjuan, M.L. Blasco, R. Huerta, L. Palacios [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol. 172, № 2. – P. 269–270.

107. Insulin Resistance is Universal in Pre Operative Cardiac Patients and Associated With Abnormalities in Nitric Oxide Metabolism / A.E. Newcomb, S.C. Hofferberth,

- S. Bappaya, A. Wilson-O'Brien // *Heart, Lung and Circulation*. – 2011. – Vol. 20, № 12. – P. 782.
108. Intensive Intraoperative Insulin Therapy Versus Conventional Insulin Therapy During Cardiac Surgery: A Meta-Analysis / J. Hua, G. Chen, H. Li, S. Fu [et al.] // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2012. – Vol. 26, № 5. – P. 829–834.
109. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients / S. Finfer, D.R. Chittock, S.Y. Su [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360, № 13. – P. 1283–1297.
110. Johnson, A.M. The origins and drivers of insulin resistance / A.M. Johnson, J.M. Olefsky // *Cell*. – 2013. – Vol. 152, № 4. – P. 637–684.
111. Karunakar, M.A. Does stress-induced hyperglycemia increase the risk of perioperative infectious complications in orthopaedic trauma patients? / M.A. Karunakar, K.S. Staples // *J. Orthop. Trauma*. – 2010. – Vol. 24, № 12. – P. 752–756.
112. Khardori, R. Endocrine and Metabolic Changes During Sepsis: An Update / R. Khardori, D. Castillo // *Med. Clin. North. Am.* – 2012. – Vol. 96, № 6. – P. 1095–1105.
113. Khodorova, A. Endothelin Receptors and Pain / A. Khodorova, J.P. Montmayeur, G. Strichartz // *Journal of Pain*. – 2009. – Vol. 10, № 1. – P. 4–28.
114. Khorasani, E.N. Effect of early enteral nutrition on morbidity and mortality in children with burns / E.N. Khorasani, F. Mansouri // *Burns*. – 2010. – Vol. 36, № 7 – P. 1067–1071.
115. Knudsen, E.C. Impact of newly diagnosed abnormal glucose regulation on long-term prognosis in low risk patients with ST-elevation myocardial infarction / E.C. Knudsen, I. Seljeflot, M. Abdelnoor, J. Eritsland // *BMC Endocrine Disorders*. – 2011. – Vol. 11, № 44 – P. 1472.

116. Kohl, B.A. Surgery in the Patient with Endocrine Dysfunction / B.A. Kohl, S. Schwartz // *Anesthesiology Clinics*. – 2009. – Vol. 27, № 4. – P. 687–703.
117. Kovalaske, M.A. Intensive glucose control increased risk for death and severe hypoglycemia in critically ill adults / M.A. Kovalaske, G.Y. Gandhi // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 151, № 4. – P. 5–7.
118. Kovalaske, M.A. Intensive insulin therapy increases risk for hypoglycemia but not mortality in critically ill adults / M.A. Kovalaske, G.Y. Gandhi // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 151, № 4. – P. 2–5.
119. Krinsley, J.S: Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients / J.S. Krinsley // *Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 36, № 11. – P. 3008–3013.
120. Krzak, A. Nutrition Therapy for ALI and ARDS / A. Krzak, M. Pleva, L.M. Napolitano // *Critical Care Clinics*. – 2011. – Vol. 27, № 3. – P. 647–659.
121. Lipid-induced insulin resistance is not mediated by impaired transcapillary transport of insulin and glucose in humans // J. Szendroedi, M. Frossard, N. Klein, C. Bieglmayer, O. Wagner [et al.] // *Diabetes*. – 2012. – Vol. 61, № 12. – P. 3176–3180.
122. Lopez, V. Tight glucose control increases risk of hypoglycaemia but not short-term mortality in critically ill adults. / V. Lopez // *Evid. Based Nurs.* – 2009. – Vol. 12, № 2. – P. 51.
123. Losser, M.R. Bench-to-bedside review: glucose and stress conditions in the intensive care unit / M.R. Losser, C. Damoiseil, D. Payen // *Crit. Care*. – 2010. – Vol. 14, № 4. – P. 231.
124. Mah, E. Postprandial hyperglycemia on vascular endothelial function: mechanisms and consequences / E. Mah, R.S. Bruno // *Nutrition Journal*. – 2012. – Vol. 32, № 10. – P. 727–740.
125. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an Endocrine Society clinical practice guideline / G.E. Umpierrez, R. Hellman, M.T. Korytkowski // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97, № 1. – P. 16–38.

126. Management of Tight Intraoperative Glycemic Control During Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery in Diabetic and Nondiabetic Patients / P. Lecomte, L. Foubert, J. Coddens, B. Dewulf // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2011. – Vol. 25, № 6. – P. 937–942.
127. Marti, J.L. Understanding the causes of hyperglycemia in burn patients / J. L. Marti, I. M. Leitman // *J. Surg. Res.* – 2013. – Vol. 182, № 2. – P. 205–206.
128. Masla, M. HbA1c and Diabetes Predict Perioperative Hyperglycemia and Glycemic Variability in On-Pump Coronary Artery Bypass Graft Patients / M. Masla, A. Gottschalk, M.E. Durieux, D.S. Groves // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2011. – Vol. 25, № 5. – P. 799–803.
129. Mc Cowen, K.C. Clinical practice. Glycemic control in the ICU / K.C. Mc Cowen, B.P. Kavanagh // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363, № 26. – P. 2540–2546.
130. McClave, S.A. The use of indirect calorimetry in the intensive care unit / S.A. McClave, R.G. Martindale, L. Kiraly // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2013. – Vol. 16, № 2. – P. 202–208.
131. McClave, S.A. Nutrition in the ICU: An Evidence-Based Approach / S.A. McClave, S.V. Desai, T.W. Rice // *Chest*. – 2014. – Vol. 145, № 5. – P. 1148–1157.
132. McClave, S.A. Obesity, inflammation, and pharmaconutrition in critical illness / S.A. McClave, T.H. Frazier, R.T. Hurt // *Nutrition*. – 2014. – Vol. 30, № 4. – P. 492–494.
133. McConnell, Y. Surgical site infections following colorectal surgery in patients with diabetes: Association with postoperative hyperglycemia / Y. McConnell, P. Johnson, G. Porter // *J. Gastrointest. Surg.* – 2009. – Vol. 13, № 3. – P. 508–515.
134. McDonnell, M. E. Insulin Therapy for the Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients / M. E. McDonnell, G. E. Umpierrez // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* – 2012. – Vol. 41, № 1. – P. 175–201.
135. McEvoy, C.T. Resting energy expenditure in non-ventilated, non-sedated patients recovering from serious traumatic brain injury: Comparison of prediction equations

with indirect calorimetry values / C.T. McEvoy, G.W. Cran, S.R. Cooke // *Clinical Nutrition*. – 2009. – Vol. 28, № 5. – P. 526–532.

136. Mechanism of endoplasmic reticulum stress-induced vascular endothelial Dysfunction / M. Galan, M. Kassan, P.J. Kadowitz [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta*. 2014. – № 1843. – P. 1063–1075.

137. Mechanisms and consequences / E. Mah, R.S. Bruno // *Nutr. Res.* – 2012. – Vol. 32, № 10. – P. 727–140.

138. Mesotten, D. Clinical benefits of tight glycaemic control: focus on the intensive care unit Clinical practice points / D. Mesotten, G. Van den Berghe // *Clinical Anaesthesiology*. – 2009. – Vol. 23, № 4. – P. 421–429.

139. Mizock, B. A Supplemental parenteral nutrition in the critically ill: «different strokes for different folks» / B.A. Mizock // *Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 39, № 12. – P. 2771–2772.

140. Moitra, V. Monitoring Endocrine Function / V. Moitra, R.N. Sladen // *Anesthesiology Clinics*. – 2009. – Vol. 27, № 2. – P. 355–364.

141. Moore, J. Glycemic Variability and Glycemic Control in the Acutely Ill Cardiac Patient / J. Moore, K. Dungan // *Heart Failure Clinics*. – 2012. – Vol. 8, № 4. – P. 523–538.

142. Morris, S.F. Medical Nutrition Therapy: A Key to Diabetes Management and Prevention / S.F. Morris, J. Wylie-Rosset // *Clinical Diabetes*. – 2010. – Vol. 28. – P. 12–18.

143. Neligan, P.J. Trauma and Aggressive Homeostasis Management / P.J. Neligan, D. Baranov // *Anesthesiology Clinics*. – 2013. – Vol. 31, № 1. – P. 21–39.

144. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage / T. Nishikawa, D. Edelstein, S. Yamagishi, T. Matsumura, Y. Kaneda [et al.] // *Nature*. – 2000. – Vol. 404, № 6779. – P. 787–790.

145. Pathophysiology and management strategies for hyperglycemia for patients with acute illness during and following a hospital stay / N.C. Dombrowskia, D.G. Karounosa // *Metabolism*. – 2013. – Vol. 62, № 3. – P. 326–336.

146. Peri-operative hyperglycemia: a consideration for general surgery? / W.F. Bower, P.Y. Lee, A. Kong [et al.] // *The American Journal of Surgery*. – 2010. – Vol. 199, № 2. – P. 240–248.
147. Perioperative intensive insulin therapy using an artificial endocrine pancreas with closed-loop glycemic control system: the effects of no hypoglycemia / K. Hanazaki, H. Kitagawa, M. Munekage [et al.] // *The American Journal of Surgery*. – 2014. – Vol. 207, № 6. – P. 935–941.
148. Positive association between a single abnormal glucose tolerance test value in pregnancy and subsequent abnormal glucose tolerance / F. Corrado, R. D’Anna, M.L. Cannata, D. Cannizzaro // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2007. – Vol. 196, № 4. – P. 339.
149. Postoperative hyperglycemia and surgical site infection in general surgery patients / A. Ata, J. Lee, S.L. Bestle [et al.] // *Arch. Surg.* – 2010. – Vol. 145, № 9. – P. 858–864.
150. Preiser, J.C. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units. / J.C. Preiser, P. Devos, S. Ruiz-Santana [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2009. – Vol. 35, № 10. – P. 1738–1748.
151. Prevalence and clinical outcome of hyperglycemia in the perioperative in non-cardiac surgery / A. Frisch, P. Chandra, D. Smiley [et al.] // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33, № 8. – P. 1783–1788.
152. Rattanataweeboon, P. Stress hyperglycemia in patients with sepsis / P. Rattanataweeboon, W. Vilaichone, S. Vannasaeng // *J. Med. Assoc. Thai*. – 2009. – Vol. 92, № 2. – P. 88–94.
153. Raza, N. Nutrition in Critically Ill Obese Patients / N. Raza, P.N. Benotti, C.D. Still // *Critical Care Clinics*. – 2010. – Vol. 26, № 4. – P. 671–678.
154. Relationship of Hyperglycemia and Surgical-Site Infection in Orthopaedic Surgery / J.E. Richards, R.M. Kauffmann, S.L. Zuckerman [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2012. – Vol. 94, № 13. – P. 1181–1186.

155. Risk Factors for Predicting Hypoglycemia in Patients Receiving Concomitant Parenteral Nutrition and Insulin Therapy / K.F. Kinnare, C.A. Bacon, Y. Chen [et al.] // *J. Acad. Nutr. Diet.* – 2013. – Vol. 113, № 2. – P. 263–268.
156. Ruggieri, A.J. Mitochondrial Dysfunction and Resuscitation in Sepsis / A.J. Ruggieri, R.J. Levy, C.S. Deutschman // *Critical Care Clinics.* – 2010. – Vol. 26, № 3. – P. 567–575.
157. Russo, N. Perioperative Glycemic Control / N. Russo // *Anesthesiology Clinics.* – 2012. – Vol. 30, № 3. – P. 445–466.
158. Rutan, L. Hyperglycemia as a Risk Factor in the Perioperative Patient / L. Rutan, K. Sommers // *AORN Journal.* – 2012. – Vol. 95, № 3. – P. 352–364.
159. Sawin, G. Glucose Control in Hospitalized Patients / G. Sawin, A.F. Shaughnessy // *American Family Physician.* – 2010. – Vol. 81, № 9. – P. 1122–1124.
160. Scheurer, D. Parenteral Nutrition in the Hospitalized Patient / D. Scheurer, L.L. Kirkland // *Hosp. Med. Clin.* – 2012. – Vol. 1, № 4. – P. 404–415.
161. Sobotka, L. Basics in Clinical Nutrition: Nutritional support in critically ill and septic patients / L. Sobotka, P.B. Soeters, C.A. Raguso // *SPEN the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism.* – 2010. – Vol. 5. – P. 97–99.
162. Soeters, M.R. The evolutionary benefit of insulin resistance / M.R. Soeters, P.B. Soeters // *Clinical Nutrition.* – 2012. – Vol. 31, № 6. – P. 1002–1007.
163. Software-Guided Insulin Dosing: Tight Glycemic Control and Decreased Glycemic Derangements in Critically Ill Patients / N.M. Saur, G.L. Kongable, S. Holewinski [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 2013. – Vol. 88, № 9. – P. 920–929.
164. Sriram, K. Body composition and parenteral nutrition: where is the beef? / K. Sriram, A.J. Sauper, B.A. Mizock // *Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 41, № 10. – P. 2439–2441.
165. Stress hyperglycemia may not be harmful in critically ill patients with sepsis / R. Tiruvoipati, B. Chiezey, D. Lewis [et al.] // *Journal of Critical Care.* – 2012. – Vol. 27, № 2. – P. 153–158.

166. Stress-induced hyperglycemia, not diabetic hyperglycemia, is associated with higher mortality in trauma / J.D. Kerby, R.L. Griffin, P. MacLennan [et al.] // *Ann. Surg.* – 2012. – Vol. 256, № 3. – P. 446–452.
167. Supplemental intravenous n-3 fatty acids and n-3 fatty acid status and outcome in critically ill elderly patients in the ICU receiving enteral nutrition / K.V. Barros, A.P. Cassulino, L. Schalch, E.D. Valle Munhoz [et al.] // *Clinical Nutrition.* – 2013. – Vol. 32, № 4. – P. 599–605.
168. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock / R. Phillip Dellinger, MD, Mitchell M. Levy, MD, Andrew Rhodes, MB BS, Djillali Annane, MD [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2013. – Vol. 39, № 2. – P. 165–228.
169. The effect of perioperative glucose control on postoperative insulin resistance / C. Blixta, C. Ahlstedta, O. Ljungqvist [et al.] // *Clinical Nutrition.* – 2012. – Vol. 31, № 5. – P. 676–481.
170. The effectiveness of a computerized IV infusion protocol to treat hyperglycemia in burn patients / R. Sood, M. Zieger, D. Roggy [et al.] // *J. Burn Care Res.* – 2012. – Vol. 33, № 5. – P. 638–641.
171. The impact of postadmission glycemia on stroke outcome: Glucose normalisation is associated with better survival / T. Dziedzic, J. Pera, E. Trabka-Janik, A. Szczudlik [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2010. – Vol. 211, № 2. – P. 584–588.
172. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. / P.C. Hibert, S. Heritier, D.K. Heyland, C. McArthur, E. McDonald [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360, № 13. – P. 1283–1297.
173. The Prevalence and Impact of Glycaemic Variability on Cardiac Surgery Patients in an Australian Hospital Setting / M. Way, D. Dinh, C. Reid, S. Marasco [et al.] // *Lung and Circulation.* – 2014. – Vol. 23, № 1. – P. 62.
174. The Relationship Between Acute Coronary Syndrome and Stress Hyperglycemia / H. Ayhan, T. Durmaz, .T. Kelec, E. Bilen [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2013. – Vol. 62, № 18. – P. 55.

175. Thibault, R. Nutrition in Critical Illness: Can it Safely Improve Outcomes? / R. Thibault, C. Pichard // *Crit. Care Clin.* – 2010. – Vol. 26, № 3. – P. 487–480.
176. Thibault, R. Parenteral Nutrition in Critical Illness: Can it Safely Improve Outcomes? / R. Thibault, C. Pichard // *Journal of Critical Care.* – 2013. – Vol. 26, № 3. – P. 467–480.
177. Thorell, A. Insulin resistance: a marker of surgical stress / A. Thorell, J. Nygren, O. Ljungqvist // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2001. – Vol. 2, № 1. – P. 69–78.
178. Thorell, A. Treatment of diabetes prior to and after bariatric surgery / A. Thorell, E. Hagstrom-Toft // *J. Diabetes Science Technology.* – 2012. – Vol. 6, № 5. – P. 1226–1232.
179. Tight glycaemic control: clinical implementation of protocols / F. Nobels, P. Lecomte, N. Deprez, I. Van Pottelbergh [et al.] // *Clinical Anaesthesiology.* – 2009. – Vol. 23, № 4. – P. 461–472.
180. Time and degree of glycemic derangement are associated with increased mortality in trauma patients in the setting of tight glycemic control / M.G. Corneille, C. Villa, J.E. Michalek [et al.] // *The American Journal of Surgery.* – 2010. – Vol. 200, № 6. – P. 832–838.
181. Van Cromphaut, S.J. Hyperglycaemia as part of the stress response: the underlying mechanisms / S.J. Van Cromphaut // *Clinical Anaesthesiology.* – 2009. – Vol. 23, № 4. – P. 375–386.
182. Van den Berghe, G. Intensive insulin therapy in the medical ICU / G. Van den Berghe, Wilmer A., Hermans [et al.] // *G. N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354, № 5. – P. 449–461.
183. Van den Berghe, G. Reactivation of pituitary hormone release and metabolic improvement by infusion of growth hormone-releasing peptide and thyrotropin-releasing hormone in patients with protracted critical illness / G. Van den Berghe // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol. 84, № 4. – P. 1311–1323.

184. Van den Berghe, G. Intensive insulin therapy in critically ill patients / G. Van den Berghe, P. Wouters, F. Weekers // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345, № 19. – P. 1359–1367.
185. Van den Berghe, G. Outcome benefit of intensive insulin therapy in critically ill: insulin dose versus glycemic control / G. Van den Berghe, P. Wouters, Weekers [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31, № 2. – P. 359–366.
186. Van den Berghe, G. A paradoxical gender dissociation within the growth hormone/insulin-like growth factor I axis during protracted critical illness // G. Van den Berghe // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85, № 1. – P. 183–192.
187. Van den Berghe, G. Clinical benefits of tight glycaemic control: focus on the intensive care unit / G. Van den Berghe, D. Mesotten // *Best Pract Res Clin. Anaesthesiol.* – 2009. – Vol. 23, № 4. – P. 421–429.
188. Van den Berghe, G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? / G. Van den Berghe // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 114, № 9. – P. 1187–1195.
189. Van den Berghe, G. Outcome benefit of intensive insulin therapy in critically ill: insulin dose versus glycemic control / G. Van den Berghe, P. Wouters, P. Weekers et al. // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31, № 2. – P. 359–366.
190. Van den Berghe, G. Strict blood glucose control with insulin in critically ill patients protect the patocytic mitochondrial ultrastructure and function / G. Van den Berghe // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365, № 9453. – P. 53–59.
191. Van Herpe, T. Toward sclosed-loop glycaemic control Practice points / T. Van Herpe, B. De Moor, G. Van den Berghe // *Clinical Anaesthesiology.* – 2009. – Vol. 23, № 1. – P. 69–80
192. Vanhorebeek, I. Molecular mechanisms behind clinical benefits of intensive insulin therapy during critical illness: Glucose versus insulin / I. Vanhorebeek, L. Langouche // *Clinical Anaesthesiology.* – 2009. – Vol. 23, № 4. – P. 449–459.
193. Vaz-de-Melo, R.O. Hyperglycemia in patients with hypertensive crisis: Response to “Hypertensive crisis: Comparison between diabetics and non-diabetics” / R.O. Vaz-

- de-Melo, J.F. Vilela-Martin // *International Journal of Cardiology*. – 2012. – Vol. 154, № 3. – P. 378.
194. Wei, N.J. Perioperative Glucose Management / N.J. Wei, D.J. Wexler // *Hosp. Med. Clin.* – 2012. – Vol. 1, № 4. – P. 508–519.
195. Weiss, A.J. Glycemic Control: How Tight in the Intensive Care Unit? / A.J. Weiss, J.I. Mechanick // *Seminars in Thoracic Cardiovascular Surgery*. – 2011. – Vol. 23, № 1. – P. 1–4.
196. Weitzel, L.B. Glutamine in Critical Illness: The Time Has Come, The Time Is Now / L.B. Weitzel, P.E. Wischmeyer // *Critical Care Clinics*. – 2010. – Vol. 26, № 3. – P. 515–525.
197. Wiener, R.S. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: A meta-analysis / R.S. Wiener, D.C. Wiener, R.J. Larson // *JAMA*. – 2008. – Vol. 300, № 8. – P. 933–944.
198. Wilson, M. Intensive insulin therapy in critical care: A review of 12 protocols / M. Wilson, J. Weinreb, G.W. Hoo // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30, № 4. – P. 1005–1011.
199. Yendamuri, S. Admission hyperglycemia as a prognostic indicator in trauma / S. Yendamuri // *J. Trauma*. – 2003. – Vol. 55, № 1. – P. 33–38.
200. Yeo, R. Hormonal control of metabolism: regulation of plasma glucose Learning objectives / R. Yeo, M. Sawdon // *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. – 2013. – Vol. 14, № 7. – P. 296–300.
201. Zauner, A.I. Severity of insulin resistance in critically ill medical patients / A.I. Zauner // *Metabolism Clinical and Experimental*. 2003. – Vol. 56, № 1. – P. 1–5.
202. Ziegler, T.R. Parenteral nutrition in the critically ill patient / T.R. Ziegler // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361, № 11. – P. 1088–1097.