

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

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Лейдерман Илья Наумович**

Официальные оппоненты:

Садритдинов Марсель Амирзянович – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом ИПО

Плоткин Леонард Львович – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры факультетской хирургии

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2015 г. в ____ часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.01, созданного при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке им. В.Н. Климова ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с авторефератом на сайте ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации: vak2.ed.gov.ru, и на сайте университета: www.usma.ru

Автореферат разослан «3» июля 2015 г.

Ученый секретарь совета

Д 208.102.01

доктор медицинских наук, профессор

Руднов

Владимир Александрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Проблема стрессовой гипергликемии широко изучается и обсуждается в последние десятилетия. 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 (ИИТ) включает в себя непрерывную инфузию инсулина короткого действия, со скоростью необходимой для достижения уровня гликемии менее 8,3 ммоль\л [И.И. Дедов, 2011; R.P. Dellinger, 2013]. Однако использование инсулина короткого действия с целью достижения нормогликемии остается спорным, т.к. небольшая передозировка препарата чревата серьезными осложнениями. Многочисленными исследованиями доказано, что ИИТ приводит к развитию гипогликемии, при которой показана экстренная коррекция состояния больного [M. Egi, 2010; V.Lopez, 2009; M.AKovalaske, 2009]. 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 интенсивной инсулинотерапии 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, были получены безопасные короткодействующие, высокоочищенные генно-инженерные препараты инсулина. [И.В. Кононенко, 2014; Т.Л.Кураева, 2013]. Таким образом, актуальность темы не вызывает сомнения, что связано с отсутствием

исследований по коррекции стрессовой гипергликемии с использованием новых препаратов инсулина и новых методов нутритивной поддержки у пациентов ОРИТ с острой хирургической патологией органов брюшной полости. Это 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

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 ГБУЗ «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница», отделения реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ ПК «ГКБ №1». Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре анестезиологии, реаниматологии и непрерывного дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «Пермский государственный

медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Апробация результатов диссертации

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).

Публикации

Основные результаты диссертации опубликованы в 19 научных журналах и изданиях, из которых 3 входят в перечень ВАК рецензируемых научных журналов и изданий.

Структура и объем диссертации

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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. 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. Дизайн исследования: проспективное, двухцентровое рандомизированное, открытое, контролируемое. Набор пациентов осуществлялся на 2 клинических базах ОРИТ (ГУЗ ПККБ, КМСЧ №1). Категория больных – больные ОРИТ с острой хирургической патологией органов брюшной полости. Критерии включения: (необходимо наличие всех указанных критериев): гипергликемия 8,3 ммоль/л и более, 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 I и II типов, SOFA > 11 баллов, ОПН, требующая заместительных методов лечения, сопутствующая суб- и декомпенсированная хроническая патология почек, печени, сердца, легких, онкопатология поджелудочной железы, предшествующая гормонотерапия, химиотерапия, терминальное состояние, участие в другом исследовании.

- Первичные критерии эффективности включали: динамику уровня глюкозы крови (среднюю суточную гликемию, тощаковую гликемию (гликемия в 6 ч утра), максимальную, минимальную суточную гликемию), общий расход инсулина и расход на 1 человека в группах, количество больных с явлениями гипогликемии.

- Вторичные критерии эффективности включали: динамику системной воспалительной реакции (СВР), температуру тела, частоту сердечных сокращений, лейкоциты крови, количество незрелых гранулоцитов. Нутриционный статус: сывороточный уровень общего белка, альбумина,

лимфоцитов в периферической крови. Все параметры контролировались на 1-е, 3-и, 5-е, 7-е, 10-е сутки исследования.

Оценивались: степень тяжести перитонита (Мангеймский перитонеальный индекс), динамика полиорганной недостаточности (шкала SOFA), параклинические критерии (длительность пребывания в ОРИТ, в стационаре, длительность ИВЛ).

Мониторинг витальных функций включал: неинвазивное артериальное давление, мониторинг электрокардиографии, частоты дыхания, частоты сердечных сокращений, температуры тела, пульсоксиметрию.

Больным с острой хирургической патологией органов брюшной полости были проведены оперативные вмешательства соответственно нозологии. Пациенты были рандомизированы «методом конвертов» в соотношении 1:1:1.

- Группа 1 - ИИТ с использованием аналога инсулина ультракороткого действия,
- Группа 2 - ИИТ с использованием инсулина короткого действия,
- Группа 3 - методика «малообъемной» нутритивной поддержки в сочетании с ИИТ инсулином короткого действия.

Коррекция нутритивного статуса в каждой группе исследования регламентировалась протоколами с достижением целевого уровня 20-25 ккал\кг\сут. По протоколу группы 1 и 2 использовала энтеральные смеси «Нутрикомп Стандарт» ликвид и парентеральное питание «Нутрифлекс Липид70/180». Коррекция стрессовой гипергликемии в группе 1 регламентировалась протоколом введения генно-инженерного аналога человеческого инсулина ультракороткого действия «НовоРапид Пенфилл». В группе 2 коррекция стрессовой гипергликемии регламентировалась протоколом введения инсулина короткого действия «Актрапид». Группа 3 по протоколу использовала энтеральное питание «Нутрикомп Диабет» и парентеральное питание «Нутрифлекс Липид70/180». Коррекция стрессовой гипергликемии

регламентировалось протоколом введения инсулина короткого действия «Актрапид». Разработанная новая методика коррекции СГ с использованием аналога инсулина ультракороткого действия была направлена на усовершенствование традиционного способа ИИТ с целью снижения количества осложнений интенсивной инсулинотерапии.

В соответствии с дизайном исследования было обследовано 90 пациентов с острой хирургической патологией органов брюшной полости и явлениями стрессовой гипергликемии. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, гендерному составу, тяжести полиорганной недостаточности по шкале SOFA на момент поступления в ОРИТ, мангеймскому индексу перитонита, таблица 1.

Таблица 1. 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:	n=13(43,3%)	n=21(70 %)	n=13(43,3%)				
Женский	n=17(56,7%)	n=9(30 %)	n=17(56,7%)				
Мужской							
HbA1c	5,59±0,45	5,71±0,44	5,64±0,38		0,08	0,52	0,84
МІР, 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 Краскела–Уоллиса) с поправкой Бонферрони; **-p<0,05 (критерий Манна–Уитни); ***-p<0,05 (критерий Вилкоксона).

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. Образцы сальника

фиксировали, материал обрабатывали стандартным гистологическим методом. Все измерения проводились морфометрической программой «Image-pro+» в автоматическом режиме биноризированных исходных изображений в пиксельном режиме для объективизации полученных данных.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистического пакета Statistica 6.0. При статистической обработке материала использованы непараметрические методы, метод корреляционного анализа. Изучаемые количественные признаки представлены в работе в виде $M \pm Sd$, Me , Percentile 25%-75%. 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. Для множественного сравнения независимых выборок использовался непараметрический критерий Краскелла-Уоллиса с поправкой Бонферрони. Парные сравнения зависимых выборок проводились с использованием непараметрического критерия Вилкоксона. Различия показателей считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе исследования был проведен сравнительный анализ значений средней суточной гликемии в группах 1 и 2. В группе 1 отмечалась нормализация уровня данного критерия 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 2 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 1 (гликемия $5,70$ – $6,30$ ммоль/л и $6,68$ – $7,63$ ммоль/л). В группе 2 к 10-м суткам нормализация углеводного обмена на фоне ИИТ не

была достигнута (вариабельность гликемии – от 4,45 до 16,50 ммоль/л). Далее оценивалась тощаковая гликемия (исследование в 6 ч утра), рисунок 1.

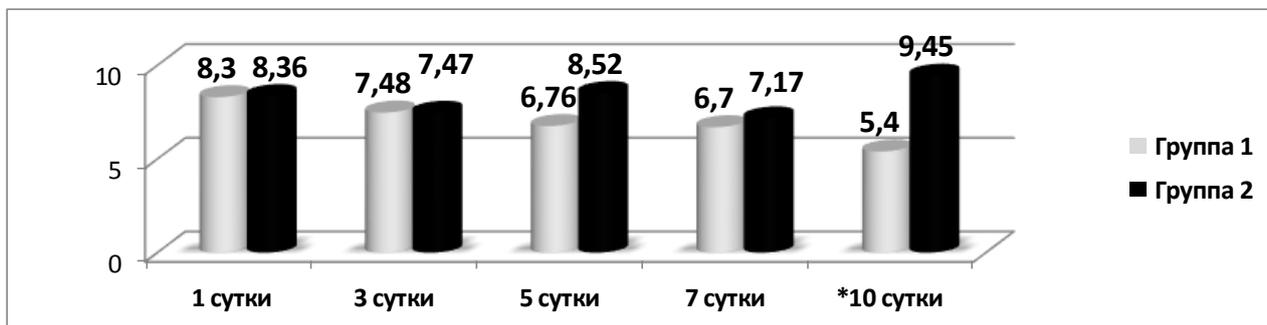


Рисунок 1 Тощаковая гликемия (исследование на 6 часов утра), ммоль\л.

В группе 1 зафиксировано достоверное снижение данного критерия в сравнении с группой 2 на 10-е сутки исследования ($P^{1-2**}=0,05$). При оценке вариабельности показателей тощаковой гликемии отмечалась нормализация углеводного обмена в группе 1 к 10-м суткам (5,40–5,40 ммоль/л), в группе 2 на фоне ИИТ не была достигнута нормализация углеводного обмена к 10-м суткам исследования вариабельность показателей составила (4,90–19,40 ммоль/л), рисунок 2.

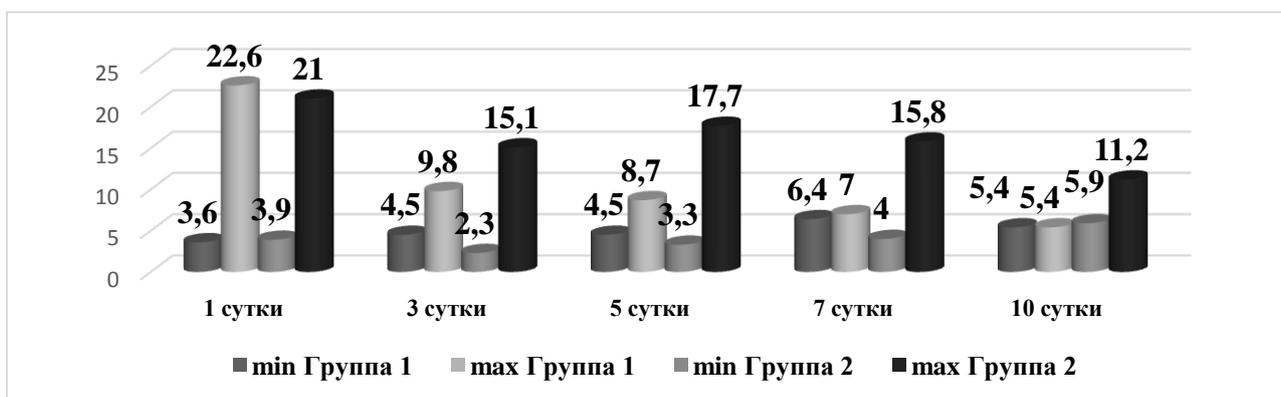


Рисунок 2. Вариабельность показателей тощаковой гликемии (исследование на 6 часов утра), ммоль\л.

Также оценивался показатель максимальной суточной гликемии, рисунок 3. Данный критерий зафиксирован достоверно больше в группе 2 в сравнении с группой 1 на 3-и сутки исследования; ($P^{1-2*}=0,03$) и 5-е сутки ($P^{1-2*}=0,025$). К

10-м суткам интенсивной терапии в группе 1 отмечается наименьший показатель средней максимальной гликемии в сравнении с группой 2, но достоверных различий получено не было. В группе 2 сохраняются максимальные показатели гликемии на всех этапах исследования, что свидетельствует об отсутствии нормализации углеводного обмена у данной группы пациентов на фоне ИИТ.

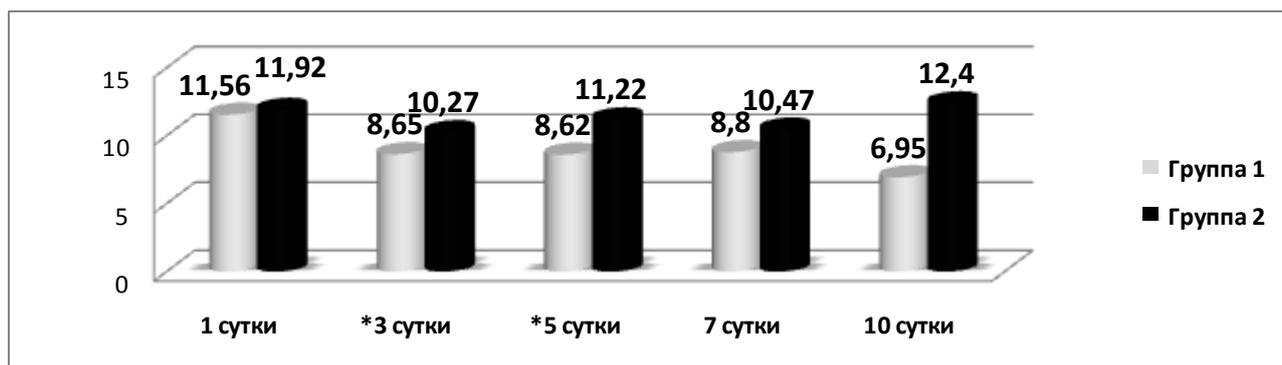


Рисунок 3. Максимальная суточная гликемия, ммоль/л.

В группе 1 эпизодов гипогликемии зафиксировано не было. Напротив, в группе 2 было зафиксировано 4 эпизода гипогликемии, что составило 13,3%. Общий расход инсулина в течение исследования в группе 1 к 10-м суткам составил 0,00 ЕД/сутки, в группе 2 – 408 ЕД/сутки. Потребление инсулина на 1 человека было достоверно меньше в группе 1 в сравнении с группой 2 на 1-е сутки; ($P^{1-3}=0,01$) и 10-е сутки исследования ($P^{1-3}=0,00$), рисунок 4.

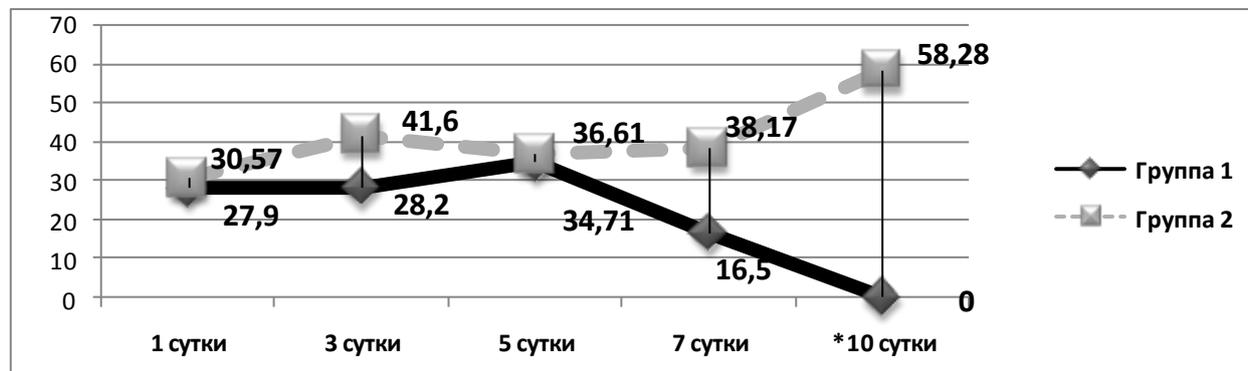


Рисунок 4. Расход инсулина на 1 пациента, ЕД/сутки.

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 1. Аналог инсулина ультракороткого действия по сравнению с обычными коротко действующими инсулинами, полностью имитируют физиологическую секрецию инсулина здоровой поджелудочной железой, вследствие чего позволяют в кратчайшие сроки достичь оптимальной компенсации углеводного обмена. Модификация молекулы инсулина нарушает образование гексамеров и обеспечивает быстрое поступление препарата в кровь. 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. Использование данной группы препаратов привело к клинически значимому снижению частоты эпизодов тяжелой гипогликемии в сравнении с лечением человеческим инсулином. Зафиксированное отсутствие нормализации показателей глюкозы крови, выраженная вариабельность между минимальными и максимальными показателями гликемии в группе 2, где использовался 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. Коротко действующий препарат инсулина медленно всасывается, поэтому максимальный эффект гормона достигается слишком поздно, т.е. пик постпрандиальной гипергликемии не синхронизируется с пиком концентрации инсулина. Особенность заключается в механизме действия препаратов. 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.

Далее нами оценивались вторичные критерии эффективности. Количество признаков СВР в исследуемых группах статистически не различалось на всех этапах исследования, но отмечена тенденция к уменьшению количества признаков системного воспаления на 5-е, 7-е, 10-е сутки в группе 1 в сравнении с группой 2.

Тяжесть полиорганной дисфункции, оцениваемая по шкале SOFA, была значительно меньше в группе 1 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, рисунок 5.

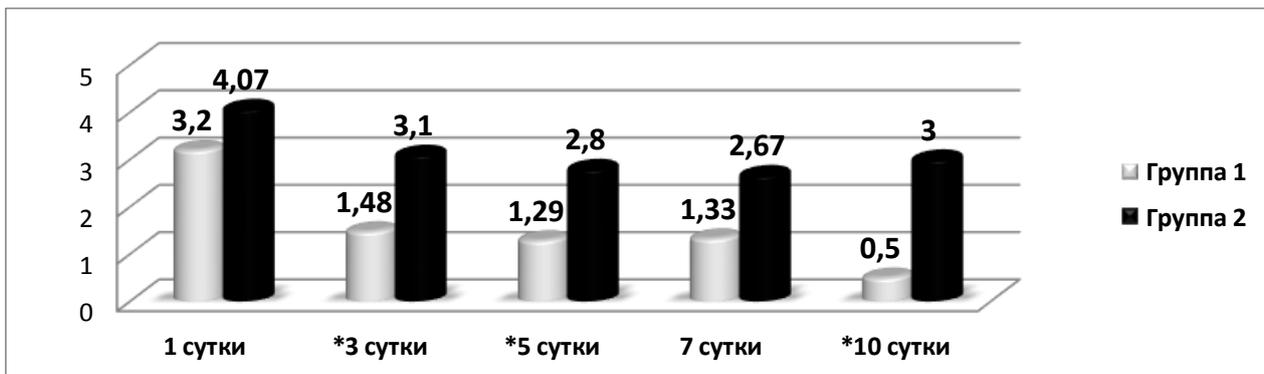


Рисунок 5. Динамика тяжести полиорганной дисфункции, оцениваемой по шкале SOFA, в группах 1 и 2, баллы.

В группе 1 также была отмечена тенденция к уменьшению лейкоцитоза и уровня незрелых гранулоцитов периферической крови на 7-е, 10-е сутки в сравнении с группой 2, но достоверных отличий не выявлено.

Показатель частоты сердечных сокращений (ЧСС) был значительно ниже в группе 1 на 5-е, 7-е, 10-е сутки в сравнении с группой 2 ($78,80 \pm 2,30$ уд./мин. и $89,84 \pm 16,23$ уд./мин., * $P^{1-2}=0,04$; $77,00 \pm 3,69$ уд./мин. и $93,67 \pm 14,77$ уд./мин., * $P^{1-2}=0,04$; $66,75 \pm 4,61$ уд./мин. и $100,92 \pm 20,14$ уд./мин., * $P^{1-2}=0,015$). Температура тела зафиксирована достоверно ниже в группе 1 на 5-е, 10-е сутки исследования в сравнении с группой 2 ($36,65 \pm 0,40$ °C и $37,18 \pm 0,68$ °C, * $P^{1-2}=0,006$; $36,75 \pm 0,30$ °C и $37,74 \pm 0,54$ °C, * $P^{1-2}=0,007$). Таким образом, можно

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

При оценке основных маркеров нутриционного статуса у пациентов с острой хирургической патологией органов брюшной полости уровень общего белка сыворотки крови был зафиксирован достоверно выше в группе 1 на 3-и, 5-е сутки исследования в сравнении с группой 2 ($53,02 \pm 12,84$ г/л и $46,19 \pm 10,86$ г/л, $*P^{1-2}=0,05$; $54,45 \pm 10,17$ г/л и $48,13 \pm 3,48$ г/л, $*P^{1-2}=0,05$), 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 ($25,21 \pm 3,40$ г/л и $21,26 \pm 5,48$ г/л). Динамика маркеров воспаления показала отсутствие отличий по сывороточному уровню СРБ между группами сравнения на всех этапах исследования.

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 происходило улучшение состояния эндотелиальной выстилки микрососудов, но сохранялись единичные признаки эндотелиальной дисфункции. Нормализовались основные морфометрические показатели.

Далее нами была проведена оценка влияния «малообъемной» нутритивной поддержки на клиническую эффективность метода

инсулинотерапии (группа 3). Показатель тощаковой гликемии был достоверно ниже в группе 3 в сравнении с группами 1 и 2 на 5-е сутки исследования ($P^{1-3*}=0,03$), рисунок 6.

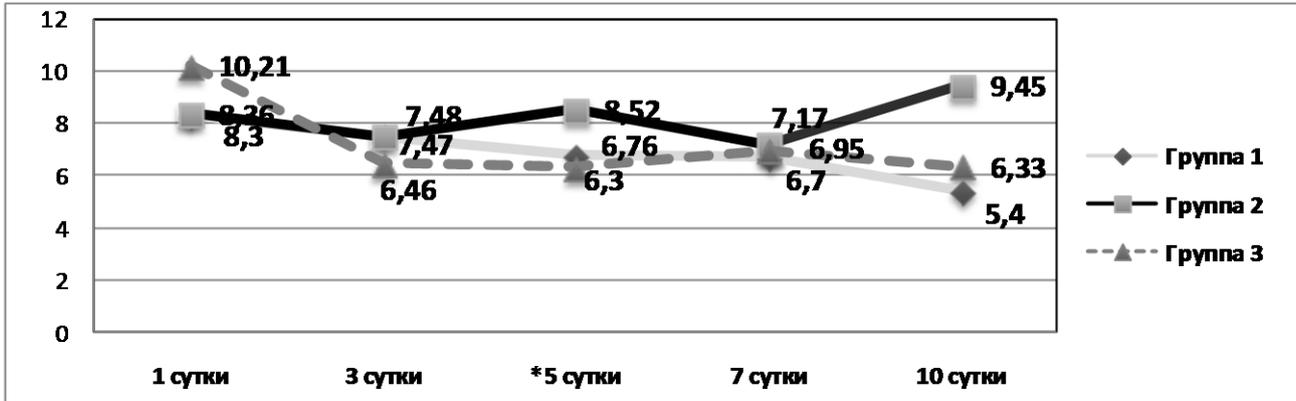


Рисунок 6. Тощаковая гликемия (исследование на 6 часов утра) в группах сравнения, ммоль/л.

При оценке вариабельности показателей тощаковой гликемии отмечается частичная нормализация углеводного обмена в группе 3 на 10-е сутки исследования уровень гликемии составил (5,40–7,20 ммоль/л). Использование данной методики сокращало среднесуточный расход инсулина на 1 человека и общий расход инсулина, рисунки 7 и 8. В группе 3 был зарегистрирован 1 эпизод гипогликемии (3,3%). Данный факт можно объяснить фармакокинетическими особенностями инсулина короткого действия.

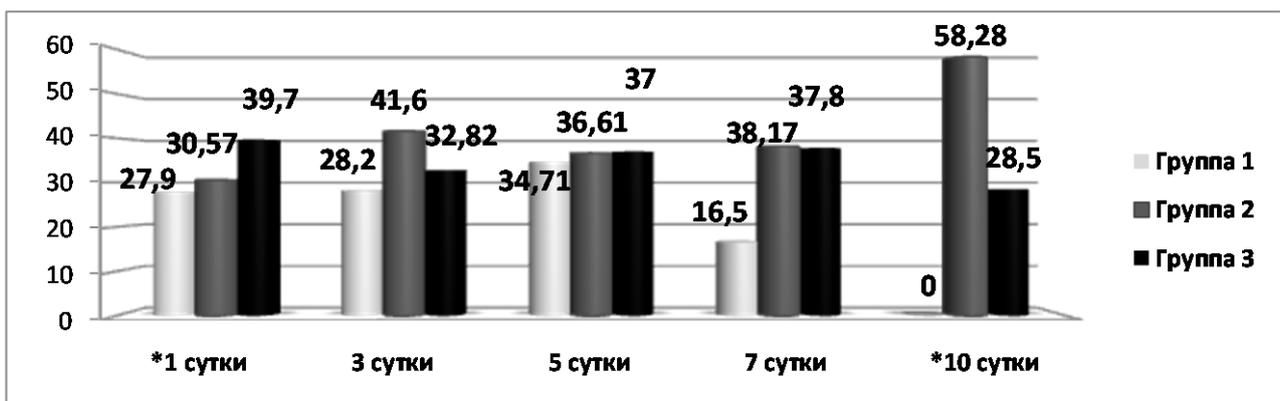


Рисунок 7. Динамика расхода инсулина на 1 пациента, ЕД/сутки.

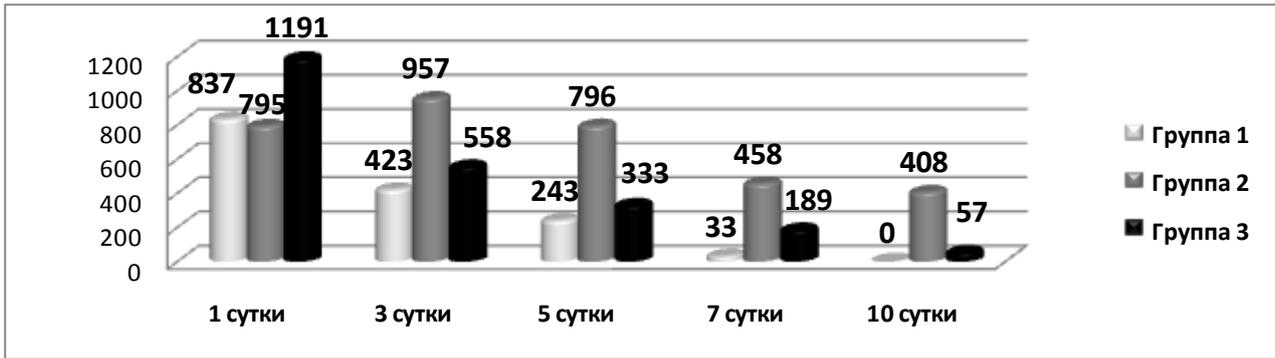


Рисунок 8. Общий расход инсулина (за сутки исследования), ЕД/сутки.

Уровень лейкоцитов ($P^{1-3*}=0,02$), количество незрелых гранулоцитов ($P^{1-3*}=0,04$), показатель С - реактивного белка зафиксирован достоверно меньше на 3-и сутки исследования ($P^{1-3*}=0,03$) в группе 3 в сравнении с группами 1 и 2.

При оценке динамики маркеров трофического статуса было выявлено: уровень общего белка был достоверно больше в группе 3 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. Концентрация альбумина сыворотки крови была достоверно выше на 1-е сутки ($P^{1-3*}=0,003$), 3-е сутки ($P^{1-3*}=0,00009$), 5-е сутки ($P^{1-3*}=0,004$) исследования в сравнении с группами 1 и 2. 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 критическом состоянии. Кроме того, сохраняет целостность слизистой оболочки кишки, предотвращает бактериальную транслокацию - кишечную эндотоксинемию и, как следствие, способствует снижению риска формирования вторичной полиорганной недостаточности. Полученные результаты в данной группе, по-видимому, связаны и с особенностями выбранной специализированной смеси «Нутрикомп Диабет». В специализированном питании типа «Диабет» имеется сниженное количество углеводного компонента при увеличении жирового и замещение 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 использование инсулина короткого действия для коррекции гипергликемии, сохраняет риск развития осложнений, что связано с фармакологическими особенностями препарата.

При оценке параклинических показателей отмечено достоверное уменьшение длительности пребывания в стационаре ($16,43 \pm 9,37$ койко-дней; $*P^{1-3} = 0,02$) и ОРИТ ($4,93 \pm 4,31$ койко-дней; $*P^{1-3} = 0,0001$) в группе 1 в сравнении с группами 2 и 3. Наименьшая продолжительность искусственной вентиляции легких была достоверно меньше в группе 3 ($37,60 \pm 34,91$ часов; $*P^{1-3} = 0,002$).

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 выявлено 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 инсулиноterapia 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Прелоус, И. Н.** Стрессовая гипергликемия при критических состояниях - клиническое значение и новый способ коррекции. // А.В. Николенко, И.Н. Лейдерман // Инфекции в хирургии. – 2011. – Т. 9, № 4. – С. 43 – 46.
2. **Прелоус, И. Н.** Коррекция стрессовой гипергликемии у больных с острой хирургической патологией органов брюшной полости / И. Н. Лейдерман, А. В. Николенко // Общая реаниматология. – 2013.- Т. 9, № 2. – С. 29 – 34.
3. Стрессовая гипергликемия – новый способ коррекции / **И.Н. Прелоус**, И.Н. Лейдерман, А.В. Николенко, К.С. Штайн // Пермский медицинский журнал. – 2012. – Т. 29, № 1. – С. 14 – 16.
4. Патент 2394592 Российская федерация, RU 2394592 С1. Способ коррекции стрессовой гипергликемии у пациентов с острой хирургической патологией органов брюшной полости / **И.Н. Прелоус**, И.Н. Лейдерман, А.В. Николенко, К.С. Штайн // заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО ПГМА имени академика Е.А. Вагнера Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию" № 2009111755/14, заявл. 30.03.2009; опубл. 20.07.2010 // Изобретения. Способ: офиц. Бюл. – М.: ФИПС, 2010. – № 20. – С. 1 – 9.
5. **Прелоус, И.Н.** Изучение уровня стрессовой гипергликемии у больных хирургического профиля / А.В. Николенко, К.В. Гостев // Бюллетень северного государственного медицинского университета – Архангельск. 2008. -№ 1. – С.202.
6. Стрессовая гипергликемия больных с острой патологией органов брюшной полости / **И.Н. Прелоус**, А.В. Николенко, Г.С. Сандакова, Л.А. Кольцова // Материалы научной сессии. - Пермь. 2008. – С. 159 – 160.
7. **Прелоус, И.Н.** Стрессовая гипергликемия в ОРИТ - состояние проблемы / А.В. Николенко, Е.М. Кон // Материалы научной сессии. - Пермь. 2009. – С. 159-160.
8. Проблемы клинического питания в практике лечения больных психиатрического профиля / **И.Н. Прелоус**, А.В. Николенко, М. В. Кудлаев, Е.М. Кон [и др.] // Материалы научной сессии. – Пермь. 2009. – С. 157 – 158.

9. **Прелоус, И.Н.** Проблема коррекции стрессовой гипергликемии у пожилых пациентов // И.Н. Лейдерман, А.В. Николенко // Профилактическая и клиническая медицина. Материалы Российской научно-практической конференции «Терапевтические проблемы пожилого человека». Санкт – Петербург. – 2010. – С. 257 – 259.
10. Пути решения проблемы стрессовой гипергликемии / **И.Н. Прелоус**, А.В. Николенко, Г.С. Сандакова, [и др.] // Материалы международной научно-практической конференции «Внедрение инновационных технологий в хирургическую практику». – Пермь. 2010. – С. 156 – 158.
11. Стрессовая гипергликемия у пациентов в ОРИТ / **И.Н. Прелоус**, И. Н. Лейдерман, А.В. Николенко, А. М. Пономарев // Вестник интенсивной терапии. – 2010. – № 4. – С. 92 – 93.
12. **Прелоус, И.Н.** Клиническое питание, как важный компонент интенсивной терапии больных пожилого и старческого возраста / А.В. Николенко, И.Н. Лейдерман // Профилактическая и клиническая медицина. Материалы Российской научно-практической конференции «Терапевтические проблемы пожилого человека». – Санкт – Петербург. 2010. – С. 220 – 221.
13. **Прелоус, И.Н.** Проблемы коррекции стрессовой гипергликемии. / И.Н. Лейдерман, А.В. Николенко // Интенсивная терапия. – 2010.- Т. 1, № 19. – С. 26-34.
14. **Прелоус, И.Н.** Методы коррекции стрессовой гипергликемии у больных с острой хирургической патологией органов брюшной полости / И.Н. Лейдерман, А.В. Николенко // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2012. – № 1 – 2. С. 30 – 35.
15. **Прелоус, И.Н.** Морфологическая картина микроциркуляторного русла пациентов ОРИТ с острой хирургической патологией органов брюшной полости осложненной перитонитом / А.В. Николенко // Материалы международной научно-практической конференции «Наука, образование, общество: проблемы и перспективы развития». – Тамбов. 2014. – С. 94 – 95.
16. **Прелоус, И.Н.** Интенсивная инсулинотерапия стрессовой гипергликемии. Новый способ коррекции / А.В. Николенко // Материалы международной научно – практической конференции «Инновационное развитие современной науки». – Уфа. 2014. – С. 87 – 90.
17. Stress Hyperglycemia Correction Issue in Patients with Acute Surgical Pathology during Intensive Therapy / **I.N. Prelous**, I.N. Leiderman, A.V. Nickolenko, K.S. Stein // Abstracts Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel – Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 15 Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel. – Wien. 2010. – P. 16 – 17.

18. **Prelous, I.N.** Nutritional deficiency of the patients of Perm Krai surgical department. The state of the problem / A.V. Nickolenko // Book of abstracts of the scientific conference in foreign languages with an international participation for the scientific – teaching staff of the Academy – Perm. 2014. – С 15.
19. Endothelial dysfunction manifestation in patients with peritonitis / **I.N. Prelous, I.N. Leiderman, A.V. Nickolenko, T.G. Medina** // Book of abstracts of the scientific conference in foreign languages with an international participation for the scientific – teaching staff of the Academy – Perm. 2014. – С 12.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- ИИТ – интенсивная инсулиноterapia
- НП – нутритивная поддержка
- ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
- ПОН – полиорганная недостаточность
- СВР – системная воспалительная реакция
- СГ – стрессовая гипергликемия
- SOFA –Sepsis-related Organ Failure
- МIP – Mannheim peritonitis index

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

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета
Д 208.102.01 от 24.06.2015 г. ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России
