

ДИСГЛИКЕМИЯ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

О.Н. Исачкина¹, Л.И. Данилова²

Учреждение здравоохранения «10-я городская клиническая больница»¹. E-mail: isachkina_olga@mail.ru
Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»². E-mail: Larisa.dan@gmail.com

УДК 616.43

Ключевые слова: дисгликемия, стрессовая гипергликемия, сахарный диабет, критические состояния, гликемический контроль.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. О.Н. Исачкина, Л.И. Данилова. Дисгликемия критических состояний. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. 2018, Т. 2. № 2. С. 302–311.

Дисгликемия (в форме гипер- и гипогликемии, а также – неадекватной вариабельности параметров гликемии) развивается у большинства пациентов в критическом состоянии вне зависимости от наличия в анамнезе верифицированного диагноза сахарного диабета. Нарушения параметров гликемии у таких пациентов ассоциированы с возрастанием смертности и осложнений. Результаты наблюдений последних десятилетий подтверждают, что качественный гликемический контроль улучшает клинические исходы в этой группе пациентов. Многоцентровые исследования не подтвердили преимуществ «жесткого» контроля величин гликемии. И в настоящее время принято общее положение избегать гипергликемии (>10,0 ммоль/л) и тяжелой гипогликемии (<2,2 ммоль/л) у пациентов в критическом состоянии. В обзоре рассматриваются вопросы эпидемиологии, патофизиологии и коррекции дисгликемии у пациентов в критическом состоянии.

DYSGLYCEMIA OF CRITICAL CONDITIONS

O.N. Isachkina¹, L.I. Danilova²

10th Clinical Hospital¹
Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education²

Key words: dysglycemia, stress hyperglycemia, diabetes mellitus, critical illness, glycemetic control.

FOR REFERENCES. O.N. Isachkina, L.I. Danilova. Dysglycemia of Critical Conditions. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks*. 2018, vol. 2, № 2, pp. 302–311.

Dysglycemia develops in the form of hyperglycemia, hypoglycemia and marked glucose variability in critically ill adults whether they are known to have premorbid diabetes or not. Patients with such glucose dysregulation have increased morbidity and mortality. Substantial data obtained over the past decade provide evidence that quality glucose management in these individuals improves clinical outcomes. Multicentre trials did not confirm the benefits of tight control of blood glucose. The general consensus now is that excessive hyperglycemia (>10 mmol/L) and severe hypoglycemia (<2.2 mmol/L) should be avoided in critically ill adults. This review describes the epidemiology, pathophysiology and management of dysglycemia in critically ill patients.

Введение

Нарушение параметров гликемии у пациентов в критическом состоянии остается актуальной проблемой интенсивной терапии и диабетологии. Под критическим состоянием понимают массивные травмы, обширные оперативные вмешательства, любые острые заболевания и состояния, угрожающие жизни и требующие проведения интенсивной терапии [1]. Дисгликемия развивается у большинства пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), достигая 40–80 % вне зависимости от наличия в анамнезе верифицированного диагноза сахарного

диабета (СД) либо других нарушений углеводного обмена [2–5].

Дисгликемия – собирательный термин, объединяющий различные отклонения параметров гликемии от нормальных величин: гипер- и гипогликемию, а также чрезмерную вариабельность значений глюкозы крови в течение суток. Дисгликемия у пациентов в критическом состоянии ассоциирована с увеличением их смертности и числа осложнений [4, 5]. Накоплен достаточный мировой опыт, свидетельствующий, что контроль и адекватная коррекция нарушений параметров гликемии приводят к улучшению результатов лечения [6–9].



Настоящий обзор представляет оценку проблемы дисгликемии при критических состояниях и существующих подходов к контролю гликемии у данной категории пациентов.

Гипергликемия

Гипергликемия является одним из наиболее распространенных метаболических нарушений, развивающихся у пациентов в критическом состоянии. В стандартах диабетологической помощи 2018 года Американской Диабетологической Ассоциации (ADA) гипергликемия у госпитализированных пациентов рассматривается как повышение уровня глюкозы венозной плазмы крови более 7,8 ммоль/л [7].

Заболеваемость СД среди взрослого населения в мире составляет 8,5 % [7]. В то же время распространенность случаев СД среди пациентов ОПИТ может достигать 25–30 %. При этом около 40 % пациентов с СД не знают о своем заболевании [8]. Таким образом, значительное число случаев впервые выявленной гипергликемии в условиях ОПИТ составляют случаи не верифицированного ранее СД либо предиабета (нарушенной гликемии натощак и/или нарушенной толерантности к углеводам).

Гипергликемия у пациентов в критическом состоянии, выявленная при поступлении в стационар, независимо от наличия анамнеза СД, рассматривается в качестве независимого предиктора госпитальной летальности [7, 8]. Однако до сих пор не существует единого мнения, является ли гипергликемия только маркером тяжести критического состояния, либо представляет собой одно из слагаемых каскада патологических изменений. Ряд клинических исследований свидетельствует о наличии линейной зависимости между выраженностью гипергликемии и риском смертности у пациентов в критическом состоянии [9–11]. Наименьший риск летальности регистрировали в интервале значений гликемии между 3,9 ммоль/л и 8,0 ммоль/л. С увеличением средних величин гликемии возрастал и риск негативного исхода [12]. Важны данные, что при поддержании уровня глюкозы крови у пациентов ОПИТ без диабета в диапазоне 3,9–7,8 ммоль/л в течение длительного времени (более 80 %) – их выживаемость возрастала на 61 % по сравнению с пациентами, которые находились в целевом диапазоне гликемии меньший период времени [13]. Во всех исследованиях не было установлено какого-либо порогового уровня повышения глюкозы крови, после которого бы риск смертности прогрессивно возрастал (рисунок 1). Кроме того риск смертности для пациентов в критическом состоянии при развитии острой (стрессовой) гипергликемии значительно выше, чем при декомпенсации хронической гипергликемии.

Опубликованные результаты мета-анализа относительного риска госпитальной летальности у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) (2544 пациента) свидетельствуют, что в группе лиц без СД смертность пациентов с гипергликемией оказалась в 3,9 раза выше, чем в случае нормогликемии. В группе лиц с гипергликемией и анамнезом ранее

диагностированного СД – смертность была всего в 1,7 раза выше, чем у пациентов с отсутствием нарушений параметров гликемии [14].

Следует отметить, что в более ранних работах изучались группы пациентов с гипергликемией и установленным диагнозом СД, а также с впервые выявленной гипергликемией. В более поздних исследованиях акцент сделан на наличие у пациента либо хронической гипергликемии (ассоциированной с повышением HbA1c), либо острой гипергликемии, так как именно механизмы развития хронической гипергликемии, а не сам по себе установленный или нет диагноз СД, лежат в основе развития вышеописанных различий в исходах критического состояния [12].

Согласно регулярно обновляемым стандартам оказания диабетологической помощи ADA выделяют три группы лиц с гипергликемией в стационаре: с ранее верифицированным СД, с впервые выявленным СД (хроническая гипергликемия) и группу стрессовой (острой) гипергликемии [7] (рисунок 2).

Под стрессовой гипергликемией понимают острое транзитное повышение гликемии, возникающее во время критического состояния у пациентов без предсуществующего СД либо предиабета.

Эксперты Американской Диабетологической Ассоциации рекомендуют определять уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) всем пациентам ОПИТ

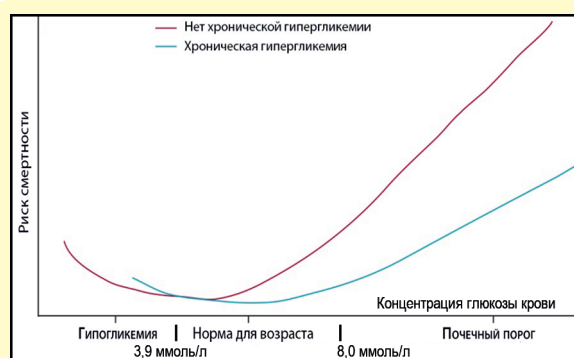


Рисунок 1 – Взаимосвязь между уровнем гликемии и риском смертности у пациентов в критическом состоянии (адаптировано из LANCET: Diabetes & Endocrinology, 2015 [12]).

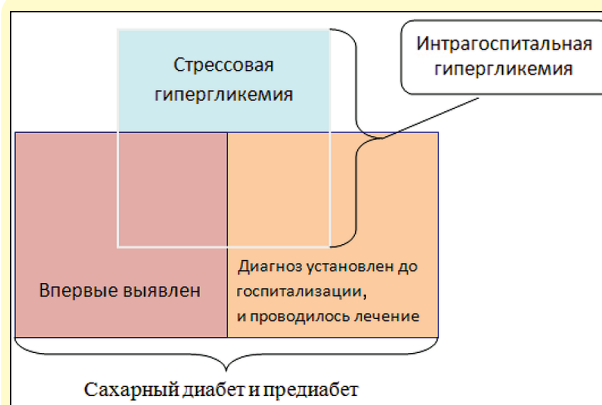


Рисунок 2 – Интрагоспитальная гипергликемия [3, 5].

с гипергликемией и/или СД (если его не определяли в течение 3 месяцев до поступления в стационар) для верификации СД (в случае отсутствия диагноза в анамнезе), а также определения уровня метаболической компенсации [7].

Уровень HbA1c $\geq 6,5$ % свидетельствует о наличии у пациента СД. Проведенные исследования выявили значительную взаимосвязь уровня гликированного гемоглобина HbA1c, определяемого в ОРИТ, с соответствующим показателем, определенным в течение месяца до госпитализации, и отсутствие такой взаимосвязи непосредственно с гипергликемией во время критического состояния [15]. Таким образом, показатель HbA1c может быть использован для достоверной оценки хронического гликемического контроля.

Определенные сложности для верификации хронических нарушений углеводного обмена составляют пациенты с впервые выявленной гипергликемией и уровнем HbA1c более 5,7 %, но менее 6,4 %, что свидетельствует о возможном наличии СД/предиабета. В связи с невозможностью использования показателей тощачковой гликемии и данных орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) в условиях острого заболевания рекомендуется проводить диагностику нарушений углеводного обмена перед выпиской и в течение 6–8 недель после выписки из стационара для уточнения диагноза и определения тактики ведения пациента [2, 8] (таблица 1).

Как известно, развитие хронической гипергликемии является результатом комплекса нарушений, включающих механизмы формирования инсулинорезистентности и нарушений секреции инсулина [16]. Повышение уровней глюкозы крови во время стресса представляет собой выработанный эволюцией защитный механизм для обеспечения потребностей организма в энергии во время тяжелого повреждения, а формирующаяся при этом инсулинорезистентность призвана обеспечить глюкозой в большей степени инсулиннезависимые ткани, чем инсулинозависимые. В то же время эта потенциально полезная и эволюционно оправданная реакция организма оказывает при своем чрезмерном развитии повреждающее действие на организм, особенно в условиях избыточного поступления растворов экзогенной глюкозы, как это часто бывает в ходе интенсивной терапии пациентов в критическом состоянии [16].

В основе развития стрессовой гипергликемии лежит ряд механизмов: активация контррегуляторных гормонов (катехоламинов, кортизола, гормона роста, глюкагона), провоспалительных цитокинов фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), нарушение инсулиновой рецепции из-за воспаления, нарушение секреторной функции β -клеток, экзогенное введение глюкокортикостероидов (ГКС), парентеральное питание и т. д. (рисунк 3) [16, 17].

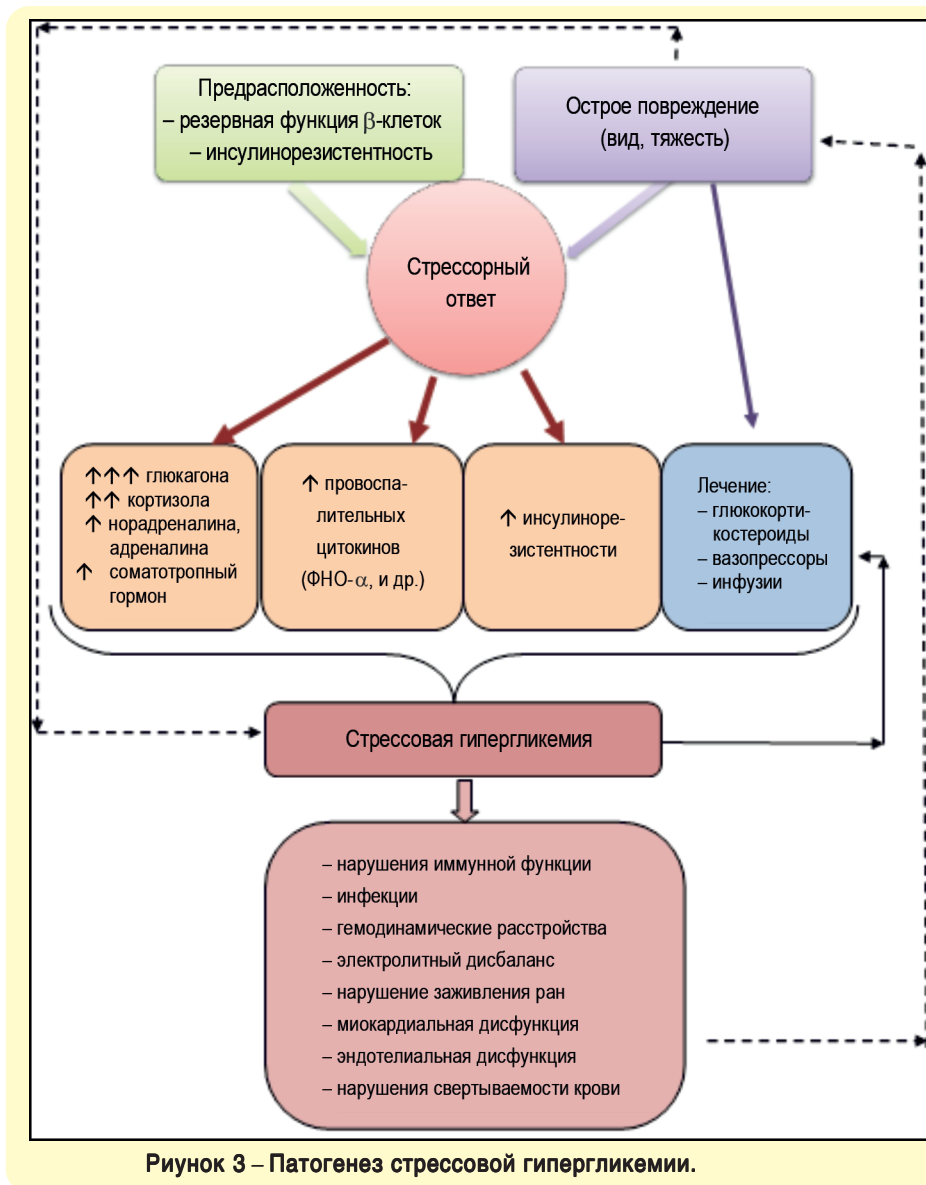
Схематично различия в эффектах острой и хронической гипергликемии объясняют несколькими факторами. Развитие стрессовой гипергликемии опосредовано влиянием гораздо более интенсивных провоспалительных и иммуногормональных изменений, чем при хронической гипергликемии. Обсуждаются

возможные механизмы клеточного прекодиционирования на фоне хронической гипергликемии, что позволяет уменьшить ущерб от острых подъемов гликемии [10]. Многочисленные исследования подтверждают отсутствие адекватного контроля параметров гликемии у лиц без установленного диагноза СД. Так, по данным исследования Umpierrez G, et al, только 35 % пациентов ОРИТ с гипергликемией, но отсутствием анамнеза диабета получали инсулинотерапию, в сравнении с 77 % пациентов ОРИТ с гипергликемией на фоне известного диагноза диабета [2].

Стрессовая гипергликемия, по аналогии с гестационным СД, развивается на фоне ранее существующих латентных нарушений секреции инсулина и/или чувствительности к инсулину. Об этом свидетельствует тот факт, что стрессовая гипергликемия чаще встречается у пациентов с семейным анамнезом СД и повышенным индексом массы тела, иными факторами риска СД 2 типа [17]. Согласно представленным в медицинской литературе данным, риск развития СД 2 типа у лиц со стрессовой гипергликемией аналогичен таковому у женщин с гестационным СД, что определяет целесообразность выделения группы пациентов со стрессовой гипергликемией как группы высокого риска по развитию СД 2 типа для проведения

Таблица 1 – Нарушения углеводного обмена, выявленные у пациентов с помощью ОГТТ после выписки из стационара [18–21]

Исследование	Число пациентов	Характеристика пациентов	Время обследования	НТУ	СД
Wallander et al(2008) [18]	122	ОИМ, гликемия при поступлении $< 11,1$ ммоль/л	При выписке Через 3 месяца Через 12 месяцев	31 % 42 % 33 %	34 % 27 % 35 %
Ishihara et al(2006) [19]	200	ОИМ	Через 1 неделю после выписки	39 %	27 %
Hashimoto et al(2005) [20]	134	Острый коронарный синдром (ОКС), тощачковая гликемия < 7 ммоль/л HbA _{1c} < 6 %	При выписке	37 %	10 %
Bartnik et al(2004) [21]	932	Острый коронарный синдром (ОКС)	В течение 2 месяцев после выписки	36 %	22 %



этих нарушений и развитию СД 2 типа [22]. Так, по данным Gornik et al., среди септических пациентов со стрессовой гипергликемией, но нормальной толерантностью к углеводам, оцененной при выписке из стационара, СД 2 типа развился у 15,2 % пациентов в течение 5-летнего периода наблюдения в сравнении с 4,2 % – среди случаев сепсиса с нормогликемией [2].

Гипогликемия

Гипогликемия у госпитализированных пациентов также, как и гипергликемия, ассоциирована с возрастанием риска летального исхода. В многочисленных исследованиях выявлено, что у пациентов в критическом состоянии риск смертности, связанный с гипогликемией, возрастает линейно с увеличением тяжести гипогликемии [23, 24]. Риск смертности в гипогликемическом диапазоне параметров гликемии развивается более резко, чем в диапазоне гипергликемии, что приводит к образованию J-образной кривой (рисунок 1) [25, 26, 27]. При падении величин средней концентрации глюкозы в крови ниже 3,9 ммоль/л, риск летального исхода существенно

О. Н. Исакина, Л. И. Данилова – Дисгликемия критических состояний

соответствующих скрининговых мероприятий в целях своевременного выявления и коррекции нарушений углеводного обмена (таблица 1) [17].

В настоящее время интернисты активно изучают не только ближайшие, но и отдаленные последствия интенсивной инсулинотерапии различного рода критических состояний и ищут пути улучшения исходов, повышения выживаемости пациентов.

В англоязычной медицинской литературе выделяют в качестве отдельного синдрома – синдром перенесенной интенсивной терапии (Postintensive care syndrome /PICS), включающий в себя вновь возникшие или усугубившиеся расстройства физического или психического здоровья в результате интенсивного лечения критического состояния. Некоторые интернисты полагают, что СД 2 типа может быть компонентом этого синдрома, а стрессовая гипергликемия не только отражает скрытые дефекты инсулиновой секреции и чувствительности к инсулину, но и способствует прогрессированию

венно возрастает. Это «отсекающее значение» соответствует широко применяемому порогу для определения гипогликемии у пациентов с СД, а также критерию «интрагоспитальной гипогликемии», по рекомендациям 2018 года ADA/Американской Диабетологической Ассоциации [7, 12, 28]. Согласно тем же рекомендациям, тяжелую гипогликемию трактуют как гипогликемию, ассоциированную с когнитивными нарушениями и необходимостью постороннего вмешательства, вне зависимости от непосредственного уровня глюкозы крови. Для проведения стандартизации в большинстве исследований тяжелая гипогликемия произвольно определяется как концентрация глюкозы крови ниже 2,2 ммоль/л, выявленная, по крайней мере, один раз. Тем не менее, этот порог в 2,2 ммоль/л не основывается на резком увеличении риска смертности в гипогликемическом диапазоне, что случается только при чрезвычайно низких концентрациях (<1,2 ммоль/л)[29].



С введением в клиническую практику интенсивного гликемического контроля значительно возросла частота ятрогенной гипогликемии среди пациентов ОРИТ [30, 31]. По данным различных авторов частота тяжелой гипогликемии у пациентов ОРИТ колеблется в широких пределах: от 5,1 % в группе хирургических пациентов, согласно исследованию «Leuven I», до почти 20 % – среди пациентов смешанных палат интенсивной терапии [32–36] (таблица 2). Среди интернистов широко обсуждалось, является ли ятрогенная гипогликемия независимым фактором риска и причиной неблагоприятного исхода. Результаты ряда многовариантных исследований, с коррекцией вклада факторов риска, порой определяли гипогликемию как независимый фактор высокого риска летального исхода [25, 26]. В других работах при введении поправки на тяжесть заболевания не было получено достоверной корреляции гипогликемии с риском летальности [29, 37]. В большом ретроспективном исследовании, включавшем анализ историй болезни около 17 тысяч лиц, госпитализированных с ОИМ, уровень смертности значительно возрастал при значениях гликемии менее 3,9 ммоль/л в сравнении с пациентами, имевшими нормогликемию (5,6–6,1 ммоль/л) [38]. При этом в рассматриваемом исследовании было выявлено, что именно спонтанная гипогликемия являлась предиктором смертности, в то время как ятрогенная гипогликемия не была отчетливо связана с интрагоспитальной летальностью.

Как следует из приведенных в таблице 2 данных, случаи гипогликемии преобладали среди пациентов ОРИТ группы интенсивного контроля параметров глюкозы крови. Известно, что длительная тяжелая гипогликемия, а также – короткие, но часто повторяющиеся эпизоды гипогликемических состояний, истощают запасы гликогена не только в печени, но и в астроцитах, ведут к гибели нейронов, приводя к необратимым изменениям в головном мозге [38]. Это особенно опасно для пациентов, исходно госпитализируемых с различной степенью нарушения сознания, а также – принимающих седативные препараты, вследствие

чего типичные клинические признаки гипогликемии могут быть стертыми. Знание указанных особенностей позволяет выделить группу лиц, нуждающихся в более тщательном мониторинге величин глюкозы крови с целью предотвращения эпизодов гипогликемии, особенно в случае старта инсулинотерапии.

Вариабельность параметров гликемии

Значительная вариабельность уровней гликемии с крайними точками в гипер- и гипогликемическом диапазоне – частое явление у пациентов ОРИТ, чему способствует ряд факторов: тяжесть и особенности критического состояния, применение определенных лекарственных средств (ГКС, вазопрессоров, некоторых антибиотиков и т. д.), включая – инсулинотерапию.

Опубликованные результаты ретроспективных исследований свидетельствуют, что значительная вариабельность гликемии (определяемая как стандартное отклонение от средних параметров концентрации глюкозы в крови) является независимым предиктором риска смертности (с поправкой на средний уровень гликемии) в группе пациентов ОРИТ [39, 40]. В исследовании J.S. Krinsley среди пациентов со средними величинами гликемии от 3,9 ммоль/л до 5,5 ммоль/л во время пребывания в ОРИТ и минимальной вариабельностью гликемии смертность составила 5,9 % против 30,1 % в группе с максимальными значениями этого показателя [41]. С другой стороны, в ряде работ утверждается, что значительная вариабельность гликемии не являлась независимым фактором смертности для пациентов ОРИТ с СД 2 типа – в связи с развивающимися на фоне хронических нарушений углеводного обмена компенсаторными механизмами, обеспечивающими защиту от клеточного повреждения при острых колебаниях параметров глюкозы крови [42, 43].

Большинство стандартных протоколов коррекции гипогликемии предполагает внутривенное введение концентрированных растворов глюкозы (например, согласно протоколу исследования «Leuven II» гликемия ниже 3,9 ммоль/л требовала введения 10 г глюкозы). Между тем, быстро повышая концентрацию глюкозы венозной крови, такой протокол может способствовать увеличению вариабельности параметров гликемии. Возможно, в тех исследованиях, где регистрировалась высокая частота гипогликемий – «Leuven study II» (18,7 %) и «VISEP trial» (17 %), именно высокая встречаемость ятрогенно обусловленной вариабельности глюкозы крови, а не непосредственно гипогликемия, – способствовала снижению потенциальных положительных эффектов от строгого гликемического контроля [33, 35].

Вариабельность гликемии остается наименее изученным показателем гликемического контроля (по сравнению с гипер- и гипогликемией), что частично обусловлено более коротким периодом изучения, а также тем, что значения этого показателя зависят от используемых критериев его оценки и частоты измерений гликемии [44]. Более точно определить вариабельность гликемии позволяет суточное мониторирование глюкозы крови, которое не всегда доступно в реальной клинической практике.

Таблица 2 – Частота случаев гипогликемии у пациентов ОРИТ (результаты ключевых исследований по изучению эффектов интенсивной инсулинотерапии) [32–36]

Исследование	Частота тяжелой гипогликемии (менее 2,2 ммоль/л)	
	Группа интенсивного контроля (%)	Группа традиционного контроля (%)
Leuven I [32]	5,1	0,7
Leuven II [33]	18,7	3,1
Glucontrol [34]	8,7	2,7
VISEP [35]	17,0	4,1
NICE-SUGAR [36]	6,8	0,5



Тем не менее, с учетом наличия определенной взаимосвязи между уровнем смертности и показателем гликемической вариабельности в настоящее время при проведении исследований, посвященных контролю гликемии, рекомендуется определять, наряду с показателями гипер- и гипогликемии, также и показатели вариабельности гликемии [45].

Влияние исходного контроля гликемии

Согласно недавним исследованиям, смертность среди пациентов ОРИТ с гипергликемией была значительно выше при более низких исходных значениях гликированного гемоглобина HbA1c по сравнению с более высокими значениями HbA1c [46]. Поэтому некоторые исследователи высказали предположение, что наибольшую пользу интенсивный контроль гликемии приносит пациентам с острой (стрессовой) гипергликемией или лицам с невысокими значениями HbA1c [47], но эти предположения не были подтверждены в более крупных рандомизированных исследованиях и не нашли отражения в современных рекомендациях по интрагоспитальному контролю гликемии.

Показатель гликированного гемоглобина HbA1c рассматривается в качестве предиктора качества гликемического контроля и ответа на инсулинотерапию у пациентов ОРИТ с СД 2 типа. Показано, что при назначении инсулинотерапии пациенты с высокими исходными уровнями HbA1c хуже достигают целевых значений гликемии, требуют больших суточных доз инсулина, но меньше подвержены развитию гипогликемии по сравнению с теми, кто имел значения HbA1c $\leq 7\%$ [48].

Результаты рандомизированных исследований контроля гликемии у пациентов в критическом состоянии

Одно из первых рандомизированных контролируемых исследований, посвященное эффектам строгого контроля гликемии в отделении интенсивной терапии, было опубликовано Van den Berghe G, et al. в 2001 году (Leuven I). Его результаты продемонстрировали, что интенсивная инсулинотерапия с целевыми значениями гликемии 80–110 мг/дл улучшает анализируемые исходы среди хирургических пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких. Абсолютное снижение смертности в ОРИТ составило 3,4 % (относительный риск [RR] – 42 %) и было еще выше – 9,6 % (RR – 48 %) – среди пациентов, находящихся в ОРИТ более 3-х дней [32]. В последующем исследовании «Leuven II» (в группе терапевтических пациентов) было продемонстрировано значительное снижение смертности при строгом контроле гликемии у пациентов, находящихся на лечении в ОРИТ более 5 дней [33]. Однако для практического использования эти данные имеют некоторые ограничения, так как заранее затруднительно предсказать длительность пребывания пациента в ОРИТ.

В многоцентровых исследованиях Glucontrol (European trial) и VISEP (German sepsis trail) были зафиксированы частые отклонения от протокола и высокая

частота случаев гипогликемии. Различия в смертности между группами традиционного и интенсивного контроля не были выявлены [34, 35]. Наконец, в наиболее часто публикуемом NICE-SUGAR trial – крупнейшем рандомизированном исследовании с оценкой данных более 6100 пациентов, строгий контроль гликемии (80–108 мг/дл) был ассоциирован с повышением показателя 90-дневной смертности по сравнению с группой умеренного контроля (144–180 мг/мл; 27,5 % против 24,9 % соответственно, OR 1,14; CI 1,02–1,28; $p=0,02$) вследствие сердечно-сосудистых причин (таблица 3) [36]. Кроме того, было зафиксировано, что тяжелая гипогликемия в обеих группах как традиционного, так и интенсивного контроля была ассоциирована с увеличением смертности. Поэтому одно из высказываемых объяснений увеличения смертности пациентов в группе интенсивного контроля – это большее число тяжелых гипогликемий (таблица 1).

Результаты исследования «NICE-SUGAR и Leuven II», оказались противоречивыми. Некоторые исследователи объясняют эти различия разницей в объемах парентерального питания, которое получали пациенты во время лечения (800 ккал против 1100 ккал), и делают вывод, что положительный эффект от интенсивной инсулинотерапии отмечался у тех пациентов, которые в основном получали парентеральное питание [49].

Эффективность интенсивного контроля гликемии у пациентов с ОИМ была впервые оценена в исследовании DIGAMI-1 [50]. Пациенты с ОИМ и гликемией при поступлении выше 11 ммоль/л (620 человек), включая лиц с известным анамнезом СД или без такового, были случайным образом распределены в группы интенсивного и традиционного контроля параметров глюкозы крови. Пациентам группы интенсивного контроля в течение первых 24 часов титровали дозу внутривенного инсулина в растворе 5 % глюкозы для поддержания уровня гликемии в диапазоне 7–11 ммоль/л. Затем в течение 3 месяцев контроль глюкозы крови осуществляли путем подкожных инъекций инсулина короткого действия 3 раза в день. Эту группу сравнивали с лицами группы традиционного контроля, в которой инсулинотерапию назначали по клиническим показаниям. Случаи гипогликемии были отмечены у 15 % пациентов группы интенсивной терапии в сравнении с отсутствием таковых в группе обычной терапии. Величины HbA1c в группе интенсивного контроля через 3 месяца были значительно ниже, чем в контрольной группе (7,0 % против 7,5 %, $p<0,01$). Различия в смертности между двумя группами при выписке и через 3 месяца после выписки из стационара оказались незначимыми. Тем не менее, последующие анализы показателей летальности в обеих группах через 1 год и 3,5 года наблюдений показали статистически значимое сокращение смертности в группе интенсивного контроля гликемии в сравнении с контрольной группой (через 1 год 18,6 % против 26,1 %, $p=0,027$; через 3,5 года – 33 % против 44 %, $p=0,011$). Эти преимущества для пациентов группы интенсивной инсулинотерапии сохранялись на протяжении всего 20-летнего периода наблюдения за лицами, участвовавшими в исследовании DIGAMI-1[51]. В профессиональных

кругах продолжаются дискуссии по поводу возможного вклада различных компонентов гликемического контроля в улучшение выживаемости пациентов из группы интенсивной инсулинотерапии: внутривенных инфузий глюкозо-инсулиновой смеси и подкожных инъекций инсулина короткого действия на протяжении 3 месяцев в амбулаторных условиях.

В более позднем исследовании DIGAMI-2 улучшение выживаемости в группе интенсивного контроля не было воспроизведено. Одно из вероятных объяснений такого несоответствия состоит в том, что у пациентов из исследования DIGAMI 1 величина HbA1c после лечения снизилась более существенно, чем в DIGAMI 2 [52]. В исследовании HI-5 эффект от инфузии 5–10 % раствора глюкозы с инсулином сравнивали с традиционным лечением лиц с инфарктом миокарда и гипергликемией. В этом исследовании, подобно DIGAMI-2, не удалось достичь существенного различия в средних значениях гликемии между группами интенсивного и традиционного контроля, и оно было прекращено досрочно из-за медленного набора пациентов [53]. Последнее исследование по гликемическому контролю при ОИМ – BIOMACS-2, в которое «случайным» образом было отобрано 294 лиц с острым коронарным синдромом и концентрацией глюкозы венозной крови в диапазоне от 7,0 до 16,0 ммоль/л на момент госпитализации. Все пациенты были распределены в группы интенсивного и традиционного контроля гликемии в течение 48 часов (с целевыми значениями глюкозы крови 4,0–7,0 ммоль/л или <16 ммоль/л соответственно). Величины параметров

гликемии в группе интенсивного контроля были значительно ниже, чем в контрольной группе через 6, 12, 24 и 36 часов, однако выровнялись спустя 72 часа после нахождения в стационаре. Существенных различий в уровне тропонина Т, как маркера величины зоны повреждения при инфаркте миокарда, между группами (1197 нг/л против 1354 нг/л, $p=0,41$) не было отмечено. Средний объем зоны поврежденной миокарда, оцененный с помощью сцинтиграфии, был сопоставим в обеих группах [54].

Таким образом, результаты вышеуказанных рандомизированных исследований свидетельствовали о нецелесообразности «жесткого» контроля параметров гликемии (4,0–6,1 ммоль/л) для большинства лиц в критическом состоянии. В то же время «умеренный» контроль гликемии в целевом диапазоне 7,8–10,0 ммоль/л – на настоящий момент остается «действующим» и достижимым для пациентов ОРИТ, уменьшая риски негативных исходов [7].

Новые открытия уникальных биологических функций инсулина в организме человека, включая головной мозг, понимание эпигеномных и молекулярно-метаболических последствий высоких концентраций глюкозы определили продолжающийся интерес к разработке оптимальных протоколов введения пациентов с критическими состояниями в ОРИТ [55–59]. Несмотря на действующие практические рекомендации, выступающие против интенсивной инсулинотерапии у лиц, госпитализированных в ОРИТ, основывающиеся на высокой частоте гипогликемий в проведенных исследованиях, преимущества жесткого контроля

Таблица 3 – Основные результаты ключевых исследований по интенсивной инсулинотерапии у пациентов ОРИТ [32–36]

Исследование	Пациенты	Целевые уровни гликемии (мг/дл)		Достигнутые средние уровни гликемии (мг/дл)		Отклонение от средних уровней гликемии (мг/дл)		Конечные точки	Результаты
		Интенс.	Конт-рольн.	Интенс.	Конт-рольн.	Интенс.	Конт-рольн.		
Leuven I (одноцентровое)	1548 хирургические	80–110	180–200	103	153	84–122	120–186	Смертность в ОРИТ	Лучшие в группе интенсивного контроля
Leuven II (одноцентровое)	1200 терапевтические	80–110	180–200	111	153	82–140	122–184	Интрагоспитальная смертность	Нейтральные (для всех), лучшие в группе длительно находящихся в ОРИТ пациентов
Glucontrol (мультицентровое, 21 центр)	1101 смешанная когорта	80–110	140–180	117	144	108–130	128–162	Смертность в ОРИТ	Нейтральные
WISEP (мультицентровое, 18 центров)	537 смешанная когорта, септические пациенты	80–110	180–200	112	151	94–140	118–184	28-дневная смертность	Нейтральные
NICE-SUGAR (мультицентровое, 42 центра)	6104 смешанная когорта	80–108	144–180	115	144	97–133	121–167	90-дневная смертность	Лучшие в контрольной группе



параметров гликемии для выживания пациентов продолжают изучаться. В 2018 году в журнале *Chest* публикуются результаты ведения кардиологических пациентов палат интенсивной терапии с использованием компьютеризированного протокола внутривенного введения инсулина с жесткими целевыми величинами глюкозы венозной крови (80–110 мг/дл вместо 90–140 мг/дл) и низким числом тяжелых гипогликемий [60]. Соответствовали критериям включения и вошли в это исследование достаточно большое число пациентов (1809). Для оценки их 30-дневной выживаемости был проведен современный регрессионный анализ с применением скорректированных поправок (OR, 0,65; 95 % CI, 0,43–0,98; P=0,04). Важное и многообещающее заключение этого исследования – достижение жестких параметров гликемии эффективно для увеличения выживаемости пациентов и при использовании современных компьютеризированных протоколов минимизирует риски гипогликемий.

Последний год характеризовался пересмотром требований ADA к проведению инсулинотерапии в отделениях/палатах интенсивной терапии, направленных на исключение письменных протоколов с формальным подбором дозы инсулина на основании шаблонных интервалов гликемии, что нашло отражение в стандартах оказания помощи госпитализированным пациентам в 2018 году [7, 61, 62]. Публикуются новые доказательства перспективности и возможности достижения «жестких» параметров гликемии с применением современных систем мониторинга гликемии и разрабатываемых компьютеризированных программ титрации дозы внутривенного инсулина [63, 64].

Заключение

Основные выводы для клинической практики:

- У пациентов в критическом состоянии при поддержании уровня гликемии в диапазоне 3,9–8,0 ммоль/л отмечается наименьшая летальность.
- Гипергликемия, гипогликемия и чрезмерная вариабельность параметров гликемии у пациентов в критическом состоянии ассоциированы с увеличением летальности и осложнений, поэтому в отделениях интенсивной терапии важно избе-

гать как гипергликемии (более 10,0 ммоль/л) и тяжелой гипогликемии (менее 2,2 ммоль/л), так и быстрых флуктуаций концентрации глюкозы крови.

- Целесообразно фиксировать все случаи умеренной (менее 3,9 ммоль/л) и тяжелой гипогликемии (менее 2,2 ммоль/л) – как спонтанной, так и ятрогенной, и начинать лечебные мероприятия для коррекции гипогликемии при значении глюкозы крови менее 3,9 ммоль/л.
- Инсулинотерапия у пациентов в критическом состоянии обязательна при гликемии 10 ммоль/л и более, независимо от наличия или отсутствия диагноза СД.
- В случае использования внутривенной инсулинотерапии рекомендуемый на сегодняшний момент целевой диапазон гликемии составляет 7,8–10,0 ммоль/л для большинства госпитализированных лиц в ОРИТ. У отдельных групп пациентов целевые значения глюкозы венозной крови могут быть ниже и находиться в диапазоне 6,1–7,8 ммоль/л, если это возможно достигать без нарастания риска гипогликемий. Для тяжелых пациентов (в терминальном состоянии и т. п.) допускаются более высокие целевые значения гликемии. На настоящий момент недостаточно доказательств преимуществ «жесткого» гликемического контроля в диапазоне значений глюкозы крови 4,0–6,1 ммоль/л для «критических» пациентов ОРИТ.
- Уровень гликированного гемоглобина HbA1c рекомендуется определять всем пациентам ОРИТ с гипергликемией и/или СД (если этот показатель не оценивали в течение 3 месяцев, предшествовавших поступлению в стационар, унифицированным стандартным методом) для верификации диагноза диабета (в случае отсутствия диагноза в анамнезе) или оценки качества метаболической компенсации.

Источник финансирования – личные средства авторов.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

References

- [1] Viana M.V., Moraes R.B., Fabbrin A.R., Santos M.F., Gerchman F. Assessment and treatment of hyperglycemia in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2014, vol. 26, № 1, pp. 71–76.
- [2] Smith F.G., Sheehy A.M., Vincent J.L., Coursin D.B. Critical illness-induced dysglycemia: diabetes and beyond. *Critical Care*, 2010, vol. 14, № 6, pp. 327–328. doi: 10.1186/cc9266.
- [3] Yaroshevich N.A., Danilova L.I., Ruckaya T.A. Osobennosti uglevodnogo i lipidnogo obmena u molody'h jensch'in, perenesshih infarkt miokarda [Features of carbohydrate and lipid metabolism in young women after myocardial infarction]. *Recept*, 2009, № 5, pp. 97–106. (in Russian).
- [4] Luz M. Hyperglycemia in-hospital management. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 2011, vol. 2, № 1, pp. 3–7.
- [5] Smirnova E.S., Mit'kovskaya N.P., Danilova L.I., Kartun L.V. Krupnoochagovy'y infarkt miokarda i giperglikemiya [Large-focal myocardial infarction and hyperglycemia]. *Vesci NAN Belarusi. Ser med navuk*, 2017, № 1, pp. 30–38. (in Russian).
- [6] Pittas A., Siegel R., Lau J. Insulin therapy and in-hospital mortality in critically ill patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2006, vol. 30, № 2, pp. 164–172.
- [7] American Diabetes Association. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*, 2018, vol. 41, № 1, pp. S144–S151. doi.org/10.2337/dc18-S014.
- [8] Kathleen M., Susan S., Preiser J-C. Stress hyperglycemia. *Lancet*, 2009, vol. 373, № 9677, pp. 1798–1807.
- [9] Falciglia M., Freyberg R.W., Almenoff P.L., D'Alessio D.A., Render M.L. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagno.sis. *Crit Care Med*, 2009, vol. 37, № 12, pp. 3001–3009. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b083f7.



- [10] Kosiborod M., Rathore S.S., Inzucchi S.E., Masoudi F.A., Wang Y., Havranek E.P., Krumholz H.M. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation*, 2005, vol. 111, № 23, pp. 3078–3086.
- [11] Egi M., Bellomo R., Stachowski E., French C.J., Hart G.K., Hegarty C., Bailey M. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes. *Crit Care Med*, 2008, vol. 36, № 8, pp. 2249–2255. doi: 10.1097/CCM.0b013e318181039a.
- [12] Mesotten D., Preiser J.C., Kosiborod M. Glucose management in critically ill adults and children. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, vol. 3, № 9, pp. 723–733. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00223-5.
- [13] Krinsley J.S., Preiser J.C. Time in blood glucose range 70–140 mg/dL >80 % is strongly associated with increased survival in non-diabetic critically ill adults. *Crit Care*, 2015, № 19, pp. 179–182. doi: 10.1186/s13054-015-0908-7.
- [14] Capes S.E., Hunt D., Malmberg K., Gerstein H.C. Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*, 2000, № 355, pp. 773–778.
- [15] Luethi N., Cioccarlari L., Tanaka A., Kar P., Giersch E., Deane A.M., Martensson J., Bellomo R. Glycated hemoglobin A1c levels are not affected by critical illness. *Crit Care Med*, 2016, vol. 44, № 9, pp. 1692–1694.
- [16] Schiffner L. Glucose management in critically ill medical and surgical patients. *Dimens Crit Care Nurs*, 2014, vol. 33, № 2, pp. 70–77. doi: 10.1097/DCC.000000000000025.
- [17] Ali Abdelhamid Y., Kar P., Finnis M.E., Phillips L.K., Plummer M.P., Shaw J.E., Horowitz M., Deane A.M. Stress hyperglycemia in critically ill patients and the subsequent risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, 2016, № 20, pp. 301–307.
- [18] Wallander M., Malmberg K., Norhammar A., Ryden L., Tenerz A. Oral glucose tolerance test: a reliable tool for early detection of glucose abnormalities in patients with acute myocardial infarction in clinical practice. *Diabetes Care*, 2008, № 31, pp. 36–38.
- [19] Ishihara M., Inoue I., Kawagoe T., Shimatani Y., Kurisu S., Hata T., Nakama Y., Kijima Y., Kagawa E. Is admission hyperglycemia in non-diabetic patients with acute myocardial infarction a surrogate for previously undiagnosed abnormal glucose tolerance? *Eur Heart J*, 2006, № 27, pp. 2413–2419.
- [20] Hashimoto K., Ikewaki K., Yagi H., Nagasawa H., Imamoto S., Shibata T., Mochizuki S. Glucose intolerance is common in Japanese patients with acute coronary syndrome who were not previously diagnosed with diabetes. *Diabetes Care*, 2005, № 28, pp. 1182–1186.
- [21] Bartnik M., Ryden L., Ferrarri R., Malmberg K., Pyörälä K., Simoons-Selander E., Soler-Soler J., Ohrvik J. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe: the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*, 2004, vol. 25, № 21, pp. 1880–1890.
- [22] Preiser J.-C., Caroline de Longueville. Could type 2 diabetes be a component of the post-intensive care syndrome? *Crit Care*, 2017, № 2, pp. 321–326.
- [23] Zaccardi F., Dhalwani N.N., Webb D.V., Davies M.J., Khunti K. Global burden of hypoglycaemia-related mortality in 109 countries, from 2000 to 2014: an analysis of death certificates. *Diabetologia*, 2018, vol. 61, iss. 7, pp. 1592–1602.
- [24] Scherthner G., Scherthner-Reiter M.H. Diabetes in the older patient: heterogeneity requires individualisation of therapeutic strategies. *Diabetologia*, 2018, № 61, iss. 7, pp.1503–1516.
- [25] Krinsley J., Schultz M., Spronk P., Harmsen R.E., van Braam Houckgeest F., van der Sluijs J.P., Mélot C., Preiser J.C. Mild hypoglycemia is independently associated with increased mortality in the critically ill. *Crit Care*, 2011, vol. 15, № 4, pp. R173–R177. doi: 10.1186/cc10322.
- [26] Egi M., Bellomo R., Stachowski E., French C.J., Hart G.K., Taori G., Hegarty C., Bailey M. Hypoglycemia and outcome in critically ill patients. *Mayo Clin Proc*, 2010, vol. 85, № 3, pp. 217–224. doi: 10.4065/mcp.2009.0394.
- [27] Bagshaw S., Bellomo R., Jacka M., Egi M., Hart G., George C. The impact of early hypoglycemia and blood glucose variability on outcome in critical illness. *Crit Care*, 2009, vol. 13, № 3, pp. R91–R98. doi: 10.1186/cc7921.
- [28] Cryer P.E. Preventing hypoglycemia: what is the appropriate glucose alert value? *Diabetologia*, 2009, vol. 52, № 1, pp. 35–37. doi: 10.1007/s00125-008-1205-7.
- [29] Arabi Y.M., Tamim H.M., Rishu A.H. Hypoglycemia with intensive insulin therapy in critically ill patients: predisposing factors and association with mortality. *Crit Care Med*, 2009, vol. 37, № 9, pp. 2536–2544. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181a381ad.
- [30] Csajbók E.A., Tamás T. Cerebral cortex: a target and source of insulin? *Diabetologia*, 2016, vol. 59, № 8, pp. 1609–1615.
- [31] Honiden S., Inzucchi S.E. Metabolic Management during Critical Illness: Glycemic Control in the ICU. *Semin Respir Crit Care Med*, 2015, vol. 36, № 6, pp. 859–869. doi: 10.1055/s-0035-1565253.
- [32] Van den Berghe G., Wouters P., Weekers F., Verwaest C., Bruyincinx F., Schetz M., Vlasselaers D., Ferdinande P., Lauwers P., Bouillon R. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*, 2001, vol. 345, № 19, pp.1359–1367.
- [33] Van den Berghe G., Wilmer A., Hermans G., Meersseman W., Wouters P.J., Milants I., Van Wijngaerden E., Bobbaers H., Bouillon R. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*, 2006, vol. 354, № 5, pp. 449–461.
- [34] Preiser J.-C., Devos P., Ruiz-Santana S., Mélot C., Annane D., Groeneveld J., Iapichino G., Lleverve X., Nitenberg G., Singer P., Wernerman J., Joannidis M., Stecher A., Chioléro R. A prospective randomised multicentre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med*, 2009, vol. 35, № 10, pp. 1738–1748. doi: 10.1007/s00134-009-1585-2.
- [35] Brunkhorst F.M., Engel C., Bloos F., Meier-Hellmann A., Ragaller M., Weiler N., Moerer O., Gruendling M., Opper M., Grond S., Olthoff D., Jaschinski U., John S., Rossaint R., Welte T., Schaefer M., Kern P., Kuhnt E., Kiehntopf M., Hartog C., Natanson C., Loeffler M., Reinhart K. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*, 2008, vol. 358, № 2, pp. 125–139. doi: 10.1056/NEJMoa070716.
- [36] Nice-Sugar Study Investigators, Finfer S., Chittock D.R., Su S.Y., Blair D., Foster D., Dhingra V., Bellomo R., Cook D., Dodek P., Henderson W.R., Hibert P.C., Heritier S., Heyland D.K., McArthur C., McDonald E., Mitchell I., Myburgh J.A., Norton R., Potter J., Robinson B.G., Ronco J.J. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*, 2009, vol. 360, № 13, pp. 1283–1297. doi: 10.1056/NEJMoa0810625.
- [37] Mowery N.T., Guillaumondegui O.D., Gunter O.L., Diaz J.J.Jr., Collier B.R., Dossett L.A., Dortch M.J., May A.K. Severe hypoglycemia while on intensive insulin therapy is not an independent predictor of death after trauma. *J Trauma*, 2010, vol. 68, № 2, pp. 342–347. doi: 10.1097/TA.0b013e3181c825f2.
- [38] Kosiborod M., Inzucchi S., Goyal A., Krumholz H.M., Masoudi F.A., Xiao L., Spertus J.A. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *JAMA*, 2009, vol. 301, № 15, pp 1556–1564. doi: 10.1001/jama.2009.496.
- [39] Egi M., Bellomo R., Stachowski E., French C., Hart G. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology*, 2006, vol. 105, № 2, pp. 244–252.
- [40] Eslami S., Taherzadeh Z., Schultz M., Abu-Hanna A. Glucose variability measures and their effect on mortality: a systematic review. *Intensive Care Med*, 2011, vol. 37, № 4, pp. 583–593. doi: 10.1007/s00134-010-2129-5.
- [41] Krinsley J. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med*, 2008, vol. 36, № 11, pp. 3008–3013.
- [42] Sechterberger M., Bosman R., Oudemans-van Straaten H., Siegelhaar S., Hermanides J., Hoekstra J., De Vries J.H. The effect of diabetes mellitus on the association between measures of glycaemic control and ICU mortality: a retrospective cohort study. *Crit Care*, 2013, vol. 17, № 2, pp. 52–59. doi: 10.1186/cc12572.



- [43] Krinsley J. Glycemic variability and mortality in critically ill patients: the impact of diabetes. *J Diabetes Sci Technol*, 2009, vol. 3, № 6, pp. 1292–1301.
- [44] Baghurst P., Rodbard D., Cameron F. The minimum frequency of glucose measurements from which glycemic variation can be consistently assessed. *J Diabetes Sci Tech*, 2010, vol. 4, № 6, pp. 1382–1385.
- [45] Finfer S., Wernerman J., Preiser J.-C., Cass T., Desai T., Hovorka R., Joseph J.I., Kosiborod M., Krinsley J., Mackenzie I., Mesotten D., Schultz M.J., Scott M.G., Slingerland R., Van den Berghe G., Van Herpe T. Clinical review: consensus recommendations on measurement of blood glucose and reporting glycemic control in critically ill adults. *Crit Care*, 2013, vol. 17, № 3, pp. 229–234. doi: 10.1186/cc12537.
- [46] Hoang Q., Pisani M., Inzucchi S., Hu B., Honiden S. The prevalence of undiagnosed diabetes mellitus and the association of baseline glycemic control on mortality in the intensive care unit: a prospective observational study. *J Crit Care*, 2014, vol. 29, № 6, pp. 1052–1056. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.06.007.
- [47] Lanspa M., Hirshberg E., Phillips G., Holmen J., Stoddard G., Orme J. Moderate glucose control is associated with increased mortality compared with tight glucose control in critically ill patients without diabetes. *Chest*, 2013, vol. 143, № 5, pp. 1226–1234. doi: 10.1378/chest.12-2072.
- [48] Pasquel F.J., Gomez-Huelgas R., Anzola I., Oyedokun F., Haw J.S., Vellanki P., Peng L., Umpierrez G.E. Predictive Value of Admission Hemoglobin A1c on Inpatient Glycemic Control and Response to Insulin Therapy in Medicine and Surgery Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 2015, vol. 38, № 12, pp. e202–e203. doi: 10.2337/dc15-1835.
- [49] Bogun M., Inzucchi S.E. Inpatient Management of Diabetes and Hyperglycemia. *Clin Ther*, 2013, vol. 35, № 5, pp. 724–732. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.04.008.
- [50] Malmberg K., Ryden L., Efendic S., Herlitz J., Nicol P., Waldenström A., Wedel H., Welin L. Randomized trial of insulin glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol*, 1995, vol. 26, № 1, pp. 57–65.
- [51] Ritsinger V., Malmberg K., Mårtensson A., Rydén L., Wedel H., Norhammar A. Intensified insulin-based glycaemic control after myocardial infarction: mortality during 20 year follow-up of the randomised Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI 1) trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, vol. 2, № 8, pp. 627–633. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70088-9.
- [52] Malmberg K., Ryden L., Wedel H., Birkeland K., Bootsma A., Dickstein K., Efendic S., Fisher M., Hamsten A., Herlitz J., Hildebrandt P., MacLeod K., Laakso M., Torp-Pedersen C., Waldenström A. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*, 2005, vol. 26, № 7, pp. 650–661.
- [53] Cheung N., Wong V., McLean M. The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care*, 2006, vol. 29, № 4, pp. 765–770.
- [54] De Mulder M., Umans V., Cornel J., van der Zant F.M., Stam F., Oemrawsingh R.M., Akkerhuis K.M., Boersma E. Intensive glucose regulation in hyperglycemic acute coronary syndrome: results of the randomized BIOMarker study to identify the acute risk of a coronary syndrome-2 (BIOMArCS-2) glucose trial. *JAMA Intern Med*, 2013, vol. 173, № 20 pp. 1896–1904. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.10074.
- [55] Constantino S., Ambrosini S., Paneni F. The epigenetic landscape in the cardiovascular complications of diabetes. *J Endocrinol Invest*, 2018, № 5, pp. 1–7. doi: 10.1007/s40618-018-0956-3.
- [56] Steinberg G.R. Cellular Energy Sensing and Metabolism-Implications for Treating Diabetes: The 2017 Outstanding Scientific Achievement Award Lecture. *Diabetes*, 2017, vol. 67, № 2, pp. 169–179. doi: 10.2337/dbi17-0039.
- [57] Reddy M.A., Zhang E., Natarajan R. Epigenetic mechanisms in diabetic complications and metabolic memory. *Diabetologia*, 2015, vol. 58, № 3, pp. 443–455. doi: 10.1007/s00125-014-3462-y.
- [58] Dong C.X. SCP4: a Small Nuclear Phosphatase Having a Big Effect on FoxOs in Gluconeogenesis. *Diabetes*, 2018, vol. 67, № 1, pp. 23–25.
- [59] Van Steen S.C., Woodward M., Chalmers J., Li Q., Marre M., Cooper M.E., Hamet P., Mancia G., Colagiuri S., Williams B., Grobbee D.E., DeVries J.H. Hemoglobin glycation index and risk for diabetes-related complications in the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Diabetologia*, 2018, vol. 61, № 4, pp. 780–789. doi: 10.1007/s00125-017-4539-1.
- [60] Hersh A.M., Hirshberg E.L., Wilson E.L., Orme J.F., Morris A.H., Lanspa M.J. Lower Glucose Target Is Associated with Improved 30-Day Mortality in Cardiac and Cardiothoracic Patients. *Chest*, 2018, pii: S0012-3692(18)30646-9. doi: 10.1016/j.chest.2018.04.025.
- [61] Rabinovich M., Grahl J., Durr E., Gayed R., Chester K., McFarland R., McLean B. Risk of Hypoglycemia During Insulin Infusion Directed by Paper Protocol Versus Electronic Glycemic Management System in Critically Ill Patients at a Large Academic Medical Center. *J Diabetes Sci Technol*, 2018, vol. 12, № 1, pp. 47–52.
- [62] Watkinson P.J., Barber V.S., Duncan Young J. et al. Outcome of Critically ill Patients Undergoing Mandatory Insulin Therapy Compared to Usual Care Insulin Therapy: Protocol for a Pilot Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc*, 2018, vol. 7, № 3, pp. e44–48. doi: 10.2196/resprot.5912.
- [63] Jamaludin U.K., Suhaimi F., Razak A.N. Md Ralib A., Mat Nor M.B., Pretty C.G., Humaidi L. Performance of Stochastic Targeted Blood Glucose Control Protocol by virtual trials in the Malaysian intensive care unit. *Comput Methods Programs Biomed.*, 2018, № 162, pp. 149–155. doi: 10.1016/j.cmpb.2018.03.001.
- [64] Lu M., Zuo Y., Guo J., Wen X., Kang Y. Continuous glucose monitoring system can improve the quality of glucose control and glucose variability compared with point-of-care measurements in critically ill patients: a randomized control trial. *Medicine (Baltimore)*, 2018, vol. 97, № 36, pp. e12138. doi: 10.1097/MD.00000000000012138.

Поступила 23.07.2018