

## СТРЕССОРНАЯ ГИПЕРГЛИКЕМИЯ У ПАЦИЕНТОВ БЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Мануйлова Ю. А., Павликова Е. П., Потапенко А. В.,  
Труханова М. А., Клементьева А. Г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Медицинский научно-образовательный центр, Москва, Россия

**Контактная информация:**  
Мануйлова Юлия Александровна,  
МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова,  
пр. Ломоносовский, д. 27, корп. 10,  
Москва, Россия, 119192.  
E-mail: juliakolish@yahoo.com

*Статья поступила в редакцию  
15.02.2024 и принята к печати  
21.04.2024.*

### Резюме

Стрессорная гипергликемия — физиологический защитный механизм, проявляющийся в повышении гликемии при остром неблагополучии. Несмотря на то, что наличие этого феномена и его неблагоприятное воздействие на организм не подвергаются сомнению, до сих пор нет алгоритмов периоперационного ведения пациентов без сахарного диабета в анамнезе: обязательного контроля гликемии, частоты контроля, точки вмешательства для глюкозы, оптимального режима инсулинотерапии, методов нивелирования повышения уровня глюкозы. В данном обзоре обсуждаются дефиниции стрессорной гипергликемии, патогенез, влияние ее на организм человека, cut-off для глюкозы, предикторы гипергликемии и возможные способы предотвращения неблагоприятных последствий.

Поиск литературных источников проводился в системах Pubmed, E-library, Cochrane library с 1995 по 2023 гг.

**Ключевые слова:** инсулинотерапия, интраоперационная глюкоза, отрезная точка для глюкозы, стрессорная гипергликемия.

*Для цитирования: Мануйлова Ю.А., Павликова Е.П., Потапенко А.В. и др. Стрессорная гипергликемия у пациентов без сахарного диабета. Трансляционная медицина. 2024; 11(2): 191-200. DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-2-191-200. EDN: OFCIMQ*

## STRESS HYPERGLYCEMIA IN NON-DIABETIC PATIENTS

Yulia A. Manuylova, Elena P. Pavlicova, Anton V. Potapenko,  
Maria A. Truhanova, Anna G. Klementyeva

Medical Research and Educational Center of Moscow State University,  
Moscow, Russia

**Corresponding author:**

Yulia A. Manuylova,  
Medical Research and Educational Center of  
Moscow State University,  
Lomonosovsky ave., 27, building 10,  
Moscow, Russia, 119192.  
E-mail: juliakolish@yahoo.com

Received 15 February 2024; accepted  
21 April 2024.

### Abstract

Stress hyperglycemia is a physiological defense mechanism that manifests itself in an increase in glycemia in acute distress. Despite the fact that the presence of this phenomenon and its adverse effects on the body are not in doubt, there are still no algorithms for intraoperative management of patients without a history of diabetes mellitus: mandatory control of glycemia, frequency of control, intervention points for glucose, optimal insulin therapy regimen, methods for leveling glucose levels. This review discusses the definitions of stress hypoglycemia, pathogenesis, its effect on the human body, cut-off for glucose, predictors of hyperglycemia and possible ways to prevent adverse effects.

**Key words:** glucose cut-off point, insulin therapy, intraoperative glucose, stress hyperglycemia.

*For citation: Manuylova YuA, Pavlicova EP, Potapenko AV, et al. Stress hyperglycemia in non-diabetic patients. Translational Medicine. 2024; 11(2): 191-200. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-2-191-200. EDN: OFCIMQ*

Впервые обратил внимание на повышение гликемии у пациентов без сахарного диабета при обильной кровопотере Claude Bernard в 1877 году. В настоящее время появляется все больше и больше исследований, доказывающих наличие стрессорной гипергликемии при острых состояниях (травмах, хирургических вмешательствах, остром инфаркте миокарда, остром нарушении мозгового кровообращения) и ее неблагоприятного влияния на прогноз для пациента. Стрессорной гипергликемией называется повышение уровня глюкозы у пациентов в критическом состоянии, самостоятельно разрешающееся при купировании острого процесса. Этот феномен может выявляться как при наличии сахарного диабета, так и у пациентов с нормогликемией в анамнезе. Существуют различные критерии диагностики данного состояния: некоторые исследователи ориентируются на общие параметры, используемые

для подтверждения сахарного диабета (гликемия венозной плазмы выше 11,1 ммоль/л в любое время суток и выше 7 ммоль/л натощак) [1], многие исследования определяют острую гипергликемию при значениях выше 8,3 ммоль/л [2, 3], 7,8 ммоль/л [4] или 11 ммоль/л [5, 6]. Однако на сегодняшний день не существует ясного понимания, какой уровень глюкозы следует относить к стрессорной гипергликемии. Уточнение «отрезной точки» уровня глюкозы необходимо для принятия своевременных мер по нивелированию отрицательного влияния; cut-off должна определяться на основании риска увеличения частоты осложнений.

Острая гипергликемия имеет много неблагоприятных эффектов, таких как образование эндотелиального оксида азота со снижением вазодилатации, повышение образования эндотелиальных и лейкоцитных адгезивных молекул, снижение функции комплемента, ухудшение функции нейтрофилов

и увеличение синтеза цитокинов. Большинство этих процессов возникают при гликемии 10–11 ммоль/л. Например, в исследовании Lazzeri и соавторов (2010) [7] 252 пациента с острым инфарктом миокарда без анамнестических данных о сахарном диабете были разделены на три группы в зависимости от уровня гликемии: < 7,8 ммоль/л; 7,8–10 ммоль/л; > 10 ммоль/л. Смертность была значимо выше в группе пациентов с гликемией > 10 ммоль/л (15,9 %) по сравнению с двумя другими группами ( $p = 0,001$  и  $p = 0,034$  соответственно). Гипергликемия являлась независимым предиктором смертности у пациентов в отделении интенсивной терапии.

Еще в одном исследовании [8] также выявлены нежелательные явления на фоне гликемии выше 10 ммоль/л: были включены 3586 пациентов ( $n = 3586$ ), госпитализированных по поводу оперативного лечения артерий нижних конечностей. Гипергликемия (выше 10 ммоль/л) сопровождалась большей длительностью госпитализации (6,9 дней vs 5,1 дней,  $p < 0,0001$ ), большей частотой инфекций (23 % vs 14 %,  $p < 0,0001$ ), острых осложнений (электролитные нарушения, острая почечная недостаточность, респираторные осложнения) по сравнению с пациентами с более низким уровнем гликемии. Частота повторной госпитализации в течение 30 дней (то есть отсроченные осложнения) была сходна между группами (10,9 %). Большая частота инфекционных осложнений выявлялась и при меньшем уровне гликемии: 49 % из 3150 обследованных пациентов имели интраоперационно гипергликемию (выше 8,3 ммоль/л), и у 15 % из них возникли инфекционные осложнения. Пациенты с невыраженной (8,3–11,0 ммоль/л) и умеренной (11,1–16,6 ммоль/л) гипергликемией имели значимо больший риск инфекционных заболеваний в послеоперационном периоде по сравнению с лицами с нормальным уровнем гликемии [9]. Исследование, проведенное X. Xiong и коллегами (2023), подтверждает предыдущие выводы: у кардиологических больных риск инфекционных осложнений повышается при уровне интраоперационной гликемии выше 8,3 ммоль/л [10].

Если оценивать долгосрочные перспективы, то при интраоперационной гипергликемии 10 ммоль/л не было увеличения смертности и осложнений через 30 дней после оперативного вмешательства, однако при гликемии 250 мг/дл 13,8 ммоль/л такая закономерность уже прослеживалась [11].

В другом исследовании, Ishihara и соавторов (2005) [5], среди 1253 пациентов через 48 часов после острого инфаркта миокарда также отмечена большая частота смертности при гипергликемии >

11 ммоль/л, чем при нормальном уровне глюкозы (16 % vs 6 %,  $p < 0,01$ ). В этом исследовании не выявлено отличий между пациентами с сахарным диабетом или без него, однако, по данным других работ, получены различия в частоте осложнений между пациентами с предсуществующим сахарным диабетом и без такового. Было показано, что частота осложнений (сердечно-сосудистые заболевания, инфекции, острая почечная недостаточность, продолжительность пребывания в отделении реанимации и смертность) у пациентов с впервые выявленной стрессорной гипергликемией была в 18,3 раза выше, чем у лиц с нормогликемией, в то время как у пациентов с предшествовавшим сахарным диабетом всего в 2,7 раза [8]. Многие другие исследования подтверждают, что пациенты без сахарного диабета в критическом состоянии при гипергликемии имеют повышенный риск смерти, чего не наблюдается у больных с сахарным диабетом в анамнезе [12–16].

Оказалось, что помимо большей частоты осложнений и смертности у пациентов без сахарного диабета при стрессорной гипергликемии, уровень глюкозы крови, приводящий к увеличению частоты осложнений, у таких пациентов меньше, чем у больных с сахарным диабетом: 7,8 ммоль/л и более 10 ммоль/л соответственно [17].

Интраоперационная гликемия также влияет на возникновение послеоперационных осложнений: с помощью логистической регрессии было показано на выборке из 409 пациентов, подвергшихся кардиохирургическому вмешательству, что повышение интраоперационной гликемии на 1,1 ммоль/л связано с увеличением частоты осложнений (смертность, инфекции, острая почечная недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения, делирий, фибрилляция предсердий, пролонгирование времени искусственной вентиляции легких) более чем на 30 % (OR 1,34; 95 % ДИ 1,1–1,62) [28], риск несостоятельности анастомоза при колоректальных операциях был выше при интраоперационной гликемии более 7 ммоль/л [18]. Исследование 2019 г. [29] подтверждает влияние интраоперационной гипергликемии (в данном случае гипергликемией считался уровень глюкозы выше 8,3 ммоль/л) на когнитивные функции пациента. Показано отсутствие влияния на когнитивные функции в долгосрочной перспективе (3 мес.), однако выявлено увеличение частоты возникновения делирия в течение первых суток после операции (OR 3,86 [CI 95 % 1,13, 39,49],  $p = 0,044$ ).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что значимым повышением уровня гликемии, которое требует неотложных мероприятий для

уменьшения неблагоприятного воздействия, является 8–11 ммоль/л.

Частота стрессорной гипергликемии у пациентов в критических состояниях достаточно высока: по разным данным она колеблется от 9,9 % [6] до 75 % [19]. Такой разброс, возможно, обусловлен отсутствием четких диагностических критериев стрессорной гипергликемии и, соответственно, различиями в выборе уровня глюкозы для определения этого состояния.

Несмотря на самостоятельное разрешение острой гипергликемии, это состояние требует обязательного лечения, а в идеале — предотвращения возникновения, для чего необходимо выявление предикторов и способов минимизации инсулинорезистентности и гипергликемии. Во многих исследованиях было показано увеличение уровня смертности, частоты осложнений и продолжительности госпитализации при стрессорной гипергликемии [20, 21] у пациентов после операций на кишечнике [22, 23, 30], на желудке [24], после бариатрической хирургии [25], кардиологических [2, 26–28], ортопедических [59] и нейрохирургических вмешательств [31], острого инфаркта миокарда [4, 7, 5], острого нарушения мозгового кровообращения [32, 33]. Гипергликемия является независимым предиктором сердечно-сосудистого риска у пациентов без хирургического вмешательства, находящихся в отделении интенсивной терапии [34].

### Патогенез

Основным патогенетическим механизмом возникновения стрессорной гипергликемии является инсулинорезистентность. Хирургический стресс приводит к повреждению тканей, нарушению микроциркуляции и послеоперационным осложнениям, таким как сепсис.

Афферентные нервные импульсы к головному мозгу являются триггерами не только боли, но и продукции цитокинов. Провоспалительные (фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8)) и противовоспалительные (интерлейкин-10 (ИЛ-10), интерлейкин-4 (ИЛ-4)) цитокины участвуют в острофазном ответе: лихорадка, лейкоцитоз, синтез острофазных белков и активация иммунитета [35].

Секреция противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) увеличивается моноцитами при хирургических вмешательствах большого объема [36, 37].

Афферентный импульс из поврежденных тканей стимулирует не только синтез цитокинов, но и стрессорных гормонов (адреналин, кортизол, глюкагон), гормонов гипофиза и активацию симпатической

нервной системы [19], что способствует возникновению сердечно-сосудистого и метаболического ответов. Метаболический ответ делится на короткий (12–24 часа) и продолжительный. Продолжительная фаза ответа — катаболическая, длящаяся 3–8 дней, когда «опустошаются» запасы мышц и жирового депо. Затем следует анаболическая фаза, длящаяся несколько недель, во время которой восстанавливаются запасы жира, белка и масса тела [38]. В катаболическую фазу увеличивается продукция адреналина, усиливается мобилизация жира и белка, приводя к повышению экскреции азота с возникновением отрицательного азотистого баланса и потерей массы тела. Увеличивается продукция глюкозы вследствие гликогенолиза и глюконеогенеза. Увеличивается секреция инсулина, но снижается чувствительность к нему из-за ингибирующего действия адреналина и глюкагона. При инсулинорезистентности возникает липолиз. Свободные жирные кислоты усиливают инсулинорезистентность путем нарушения рецепторного ответа инсулина на периферии и синтеза гликогена. Эта липотоксичность, по аналогии с глюкозотоксичностью, усиливает процесс воспаления. В свою очередь, сочетание глюкозотоксичности, липотоксичности и воспалительного компонента способствует развитию эндотелиальной дисфункции. Все это приводит к повышению гликемии [38, 39]. Выраженность инсулинорезистентности пропорциональна величине повреждения, например, она меньше при лапароскопических операциях, чем при лапаротомических, и максимальна при больших по длительности и объему вмешательствах, например, колоректальной онкохирургии [40, 41]. Есть данные о снижении чувствительности к инсулину на фоне таких вмешательств: свыше 90 % по сравнению с дооперационным при операциях на кишечнике [39]. Зависимость нарушений углеводного обмена от объема оперативного лечения такая же, как и у инсулинорезистентности: меньше при лапароскопической по сравнению с «открытой» хирургией [21].

На периферии инсулинорезистентность реализуется 2 путями: уменьшение инсулинозависимого потребления глюкозы приводит к дефекту в пострецепторном инсулиновом сигнале и снижению регуляции глюкозного транспортера GLUT-4. Помимо этого снижается синтез гликогена. Чрезмерная секреция и кортизола, и эпинефринов уменьшает инсулинзависимое потребление глюкозы. Цитокины, такие как ФНОα и интерлейкин-1, ингибируют пострецепторный инсулиновый сигнал.

В свою очередь, сама гипергликемия усиливает выработку цитокинов, воспаление, оксидативный стресс, что создает замкнутый круг и приводит

к еще большему уровню гликемии. Разрешение гипергликемии способствует нормализации воспалительного ответа.

Кроме того, пациент-специфические факторы, некоторые терапевтические вмешательства, такие как инфузия катехоламинов, кортикостероидов, энтеральное и парентеральное питание, могут усиливать гипергликемию.

### Предикторы

Для снижения частоты смертности и осложнений необходимо выявлять предикторы стрессорной гипергликемии. В исследовании Garg и соавторов (2013) [2], изучавшем 1453 пациентов с развившейся стрессорной гипергликемией после кардиологических операций и 2205 пациентов с нормальной гликемией, выявлены следующие предикторы: возраст (пациенты с гипергликемией были старше), мужской пол, индекс массы тела (пациенты с гипергликемией имели больший индекс массы тела), наличие артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии. Многофакторный логистический регрессионный анализ показал независимые факторы гипергликемии: возраст, пол, индекс массы тела, уровень сывороточного креатинина до операции, фракция выброса левого желудочка, кардиологические операции в анамнезе, предоперационный кардиогенный шок ( $p < 0,05$  для всех параметров).

В другом исследовании [43] также отмечена корреляция частоты осложнений у пациентов после оперативного лечения с наличием артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний и ожирением.

Varunya Sermkasemsin с коллегами (2022) [44] называет следующие факторы-предикторы интраоперационной гипергликемии: длительность анестезии более 3 часов ( $p = 0,021$ ), интраоперационная гипотензия ( $p < 0,001$ ), введение глюкокортикоидов ( $p = 0,013$ ), гемотрансфузия ( $p < 0,001$ ), физический статус пациентов по классификации Американского общества анестезиологов (ASA physical status classification system) 3 ( $p < 0,001$ ).

У пациентов с предрасполагающим сахарным диабетом предиктором возникновения осложнений и увеличения смертности может служить гликированный гемоглобин, однако эти данные противоречивы. В одном исследовании [43] была показана большая частота осложнений (36 % vs 11 %) у пациентов с уровнем гликированного гемоглобина выше 6 %, смертность в обеих группах была сходна. Авторы делают предположение о большем уровне осложнений вследствие большей коморбидности (сердечно-сосудистая пато-

логия, ожирение). В другом исследовании [45] у пациентов с уровнем гликированного гемоглобина выше 6,5 %, подвергшихся хирургическому вмешательству на клапанах сердца, несмотря на преобладание в этой группе пациентов более старшего возраста (70 лет vs 66 лет), с большей частотой дислипидемии (83,5 % vs 57 %) и хронической сердечной недостаточности (39,5 % vs 27,8 %), отличий в уровне смертности и частоте осложнений выявлено не было. Вероятно, противоречивые данные и отсутствие различий в уровне смертности у этих пациентов связаны с низкой отрезной точкой гликированного гемоглобина (6–6,5 %). Следует ожидать более выраженные отличия при явной гипергликемии.

В связи с тем, что при одном и том же уровне гликемии у пациентов со стрессорной гипергликемией без сахарного диабета в анамнезе процент послеоперационных осложнений выше, чем у больных с сахарным диабетом, необходимо уточнение уровня гликемии, при котором требуется назначение сахароснижающей терапии.

Есть исследования, которые выявили связь инсулинорезистентности с низким уровнем фосфора у пациентов с острой гипергликемией в послеоперационном периоде. Инсулинорезистентность становилась менее выраженной при коррекции сывороточной гипофосфатемии [27].

Исследование S. Lee и коллег (2021) выявило еще один фактор риска: С-реактивный белок. Было показано, что сочетание интраоперационной стрессорной гипергликемии и повышенного уровня СРБ до операции увеличивает риск возникновения острого повреждения почек в послеоперационном периоде [46].

На уровень гликемии влияет и интраоперационная инфузионная терапия. В исследовании S. Maitra и соавторов (2013) [47] изучались две группы пациентов (по 100 человек) в возрасте 18–60 лет без сахарного диабета, подвергшихся какому-либо оперативному лечению (кроме кардиохирургии) с применением общей анестезии. В первой группе в интраоперационном периоде использовали раствор Рингера (группа А), во второй группе (группа В) — раствор, содержащий 0,9 % NaCl, 5 % декстрозы и 20 ммоль/л хлорида калия. Капиллярная глюкоза была исследована до начала инфузионной терапии и через час после окончания операции. При превышении гликемии 8,3 ммоль/л вводился инсулин внутривенно болюсно. В группе В у 63 % пациентов отмечался по меньшей мере 1 эпизод гипергликемии (больше 8,3 ммоль/л), в то время как в группе А только у 29 %. Для достижения нормогликемии в группе В требовалась боль-

шая доза инсулина. ОР гипергликемии в группе В составляло 2,172 (95 % ДИ 1,544–3,057).

Такие же результаты были получены при изучении влияния этих растворов во время абдоминальной хирургии длительностью более 90 минут на уровень гликемии [3]: гликемия исследовалась до начала инфузионной терапии и каждые полчаса до окончания операции, при повышении гликемии больше 8,3 ммоль/л вводился инсулин. Не было статистически значимых различий в уровне глюкозы до операции, однако во второй группе (р-р NaCl 0,9 % + р-р декстрозы + р-р KCl) уровни гликемии на 15, 30, 60, 90, 120 и 150 мин. были значимо выше, регистрировались эпизоды гипергликемии, в то время как в первой группе таких эпизодов не было.

При сравнении инфузионной терапии физиологическим раствором и лактатным раствором Рингера выяснилось: при введении последнего уровень интраоперационной гликемии оказывался значимо меньшим [48].

Введение раствора глюкозы во время операции также влияет на послеоперационный уровень гликемии. Так, повышение глюкозы крови на 10 мг/дл (0,56 ммоль/л) на фоне инфузии глюкозы повышает гликемию через 12 и 24 ч. на 2,6 мг/дл и 2,4 мг/дл соответственно. Купирование инсулином гипергликемии целесообразно проводить, начиная с ее уровня 140 мг/дл (7,8 ммоль/л): в этом случае послеоперационная гипергликемия не развивается. Если введение инсулина проводить при глюкозе 180 мг/дл (10 ммоль/л), то послеоперационная гипергликемия разовьется [49].

Помимо вышеназванных факторов, влияние оказывает и тип анестезии: общая анестезия сопровождается большей гликемией, чем местная или эпидуральная. Вероятно, такая закономерность связана с гиперсекрецией кортизола, катехоламинов и глюкагона на фоне общей анестезии [3].

Имеется много исследований и алгоритмов по интраоперационному контролю гликемии у пациентов с сахарным диабетом, однако практически не изучалась оптимальная частота контроля гликемии у лиц без сахарного диабета. Учитывая данные о большей частоте осложнений, в том числе смертности, у пациентов при стрессорной гипергликемии без сахарного диабета в анамнезе, чем у пациентов с этим заболеванием, экономически выгодно проводить контроль гликемии во время операции даже лицам без нарушения углеводного обмена, так как строгая регуляция гликемии способствует улучшению исходов, таких как продолжительность госпитализации, острое нарушение мозгового кровообращения, хроническая почечная недостаточность, смертность [3].

Выявление предикторов стрессорной гипергликемии позволит определить группу пациентов, которым необходимо обязательное исследование гликемии в пери-и послеоперационном периодах и при острых состояниях.

### **Профилактика стрессорной гипергликемии**

Во многих исследованиях показано уменьшение риска послеоперационной инсулинорезистентности и гипергликемии при углеводной нагрузке: пероральном приеме углеводов на предоперационном этапе [21, 50, 58] или внутривенном введении глюкозы [50]. Вследствие чего уменьшается частота осложнений (например, кардиологических рисков после открытой кардиологической операции [50]), заболеваемость, смертность [51] и время нахождения в стационаре (на 20 % [20]). Кроме того, углеводосодержащие напитки, принятые в предоперационном периоде, уменьшают такие неприятные ощущения до операции, как жажда, голод и тревога [50], а принятые *per os* за 2 часа до операции — положительно влияют на течение послеоперационного периода: минимизируют потерю белка, снижают инсулинорезистентность, уменьшают продолжительность госпитализации и ощущение «пустоты в желудке» [51].

Однако есть работы, которые не подтверждают лучший гликемический профиль при углеводной нагрузке до операции, но доказывают необходимость меньшего объема инфузии интраоперационно и уменьшение частоты возникновения тошноты и рвоты [53, 54].

Наблюдения подтверждают, что секреция цитокинов моноцитами уменьшается на фоне «углеводной нагрузки» и повышается на фоне голода.

У большого количества пациентов с сахарным диабетом 2 типа также возникает послеоперационная инсулинорезистентность и, соответственно, гипергликемия, однако нет достаточного количества работ, изучавших влияние «углеводной нагрузки» на предоперационном этапе на стрессорную гипергликемию, но есть публикации, доказавшие безопасность такой тактики [52].

### **Лечение**

Для принятия решения о коррекции гипергликемии интраоперационно требуется проводить контроль уровня глюкозы во время вмешательства. Однако далеко не во всех клиниках это делается у пациентов без сахарного диабета. Многие медицинские центры приняли решение об обязательном мониторинговании гликемии [55, 56]. Кроме обычного контроля изучается возможность использования непрерывного мониторинга гликемии [57].

Единственным оптимальным методом лечения стрессорной гипергликемии является инсулинотерапия. Применение инсулина показало снижение эндотелиальной активности, стимуляцию потребления глюкозы, протективное влияние на митохондрии печени, уменьшение маркеров воспаления [3].

В исследовании Weston и соавторов (2007) [6] 31 % пациентов со стрессорной гипергликемией на фоне острого коронарного синдрома получали инсулинотерапию. Смертность на 7-й и 30-й дни составила в группе больных на инсулинотерапии 11,6 % и 15,8 % соответственно, в группе без инсулина она была выше и составляла 16,5 % и 22,1 % соответственно. После поправки на возраст, пол и коморбидность пациенты, не получавшие терапию инсулином, имели относительный риск смерти 56 % на 7-й день и 51 % на 30-й день. Таким образом, инсулинотерапия при острой гипергликемии (выше 11 ммоль/л) уменьшает частоту смертности у больных с острым коронарным синдромом.

Способ введения и схема инсулинотерапии также имеют значение. Показано, что интенсифицированная инсулинотерапия с помощью внутривенной инфузии способствует снижению заболеваемости и смертности [50, 51]. В исследование Subramaniam и коллег (2009) [34] включались пациенты после периферической ревазуляризации, хирургического лечения аневризмы брюшной аорты или ампутации конечностей. Было показано, что продолжительная инфузия инсулина снижала частоту острого инфаркта миокарда, острой сердечной недостаточности и смертности по сравнению с группой, получавшей стандартный болюс инсулина. Частота гипо- и гипергликемий, инфекционных осложнений, острой почечной недостаточности, продолжительности госпитализации была сходна в обеих группах.

В другом исследовании [19] сравнивались два вида инсулинотерапии (традиционная и по оптимизированной программе) у пациентов со стрессорной гипергликемией после операций на гепатобилиарной системе и поджелудочной железе. Было показано более быстрое достижение целевых значений гликемии (7,8–10 ммоль/л) у больных на фоне оптимизированной инсулинотерапии. Частота гипогликемий и инфекционных осложнений была значимо ниже у пациентов, получавших инсулинотерапию по оптимизированной схеме.

### Заключение

За 150 лет накопилось немало данных о стрессорной гипергликемии. Не вызывает сомнения факт ее наличия у достаточно большого процента лиц

в остром состоянии или после оперативного лечения, а также ее негативное влияние на прогноз у таких пациентов. Однако, несмотря на длительное изучение этого состояния, остается масса вопросов, на которые пока нет адекватных ответов. Необходимы исследования пациентов без нарушения углеводного обмена, подвергшихся хирургическому лечению. Результаты подобных исследований позволят выделить группы больных с высоким риском периоперационной гипергликемии и необходимостью контроля глюкозы; установить уровень гликемии, при котором требуется инициация инсулинотерапии для уменьшения частоты осложнений; разработать способы предотвращения или уменьшения выраженности периоперационной гипергликемии. Полученные данные должны помочь в создании алгоритмов по оптимальному ведению пациентов при возникновении острой гипергликемии.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Tarasova IA, Shestakova AL, Nikola VV. Insulin resistance after surgical interventions. *Diabetes mellitus*. 2017; 20(2): 119–125. In Russian [Тарасова И.А., Шестакова А.Л., Никола В.В. Инсулинорезистентность после хирургических вмешательств. *Сахарный диабет*. 2017; 20(2): 119–125]. <https://doi.org/10.14341/7637>
2. Garg R, Grover A, McGurk S, Rawn JD. Predictors of hyperglycemia after cardiac surgery in nondiabetic patients. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; 145(4): 1038–7.
3. Khetarpal R, Chatrath V, Kaur J, et al. Impact of different intravenous fluids on blood glucose levels in nondiabetic patients undergoing elective major noncardiac surgeries. *Anesth Essays Res*. 2016; 10(3): 425–431. DOI: 10.4103/0259-1162.176411.
4. Lazzeri C, Valente S, Chiostrì M, et al. The glucose dysmetabolism in the acute phase of non-diabetic ST-elevation myocardial infarction: from insulin resistance to hyperglycemia. *Acta Diabetol*. 2003; 50(3): 293–300. DOI: 10.1007/s00592-011-0325-6.
5. Ishihara M, Kojima S, Sacamoto T, et al. Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *Am Heart J*. 2005; 150(4): 814–22. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.12.020.
6. Weston C, Walker L, Birkhead J. Early impact of insulin treatment on mortality for hyperglycaemic patients without known diabetes who present with an acute coronary syndrome. *Heart*. 2007; 93(12): 1542–1546. DOI: 10.1136/hrt.2006.108696.

7. Lazzeri C, Valente S, Chiostrì M, et al. In-hospital peak glycemia and prognosis in STEMI patients without earlier known diabetes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010; 17(4): 419–23. DOI: 10.1097/HJR.0b013e328335f26f.
8. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:978–82. DOI: 10.1210/jcem.87.3.8341.
9. Shanks AM, Woodrum DT, Kumar SS, et al. Intraoperative hyperglycemia is independently associated with infectious complications after non-cardiac surgery. *Anesthesiol.* 2018 Jul 19;18(1):90. DOI: 10.1186/s12871-018-0546-0.
10. Xiong X, Chen D, Cai S, et al. Association of intraoperative hyperglycemia with postoperative composite infection after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: A retrospective cohort study. *Front Cardiovasc Med.* 2023; Jan 13:9:1060283. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1060283.
11. Shah NJ, Leis A, Khetarpal S, et al. Association of intraoperative hyperglycemia and postoperative outcomes in patients undergoing non-cardiac surgery: a multicenter retrospective study. *BMC Anesthesiol.* 2020; May 7;20(1):106. DOI: 10.1186/s12871-020-01022-w.
12. Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. *Diabetes.* 2006; 55: 3151–59. DOI: 10.2337/db06-0855.
13. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, et al. Is admission hyperglycaemia in non-diabetic patients with acute myocardial infarction a surrogate for previously undiagnosed abnormal glucose tolerance? *Eur Heart J.* 2006; 27: 2413–19. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl271.
14. Cao JJ, Hudson M, Jankowski M, et al. Relation of chronic and acute myocardial infarction with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2005; 96: 183–86. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.03.040.
15. Fogelholm R, Murros K, Rissanen A, et al. Admission blood glucose and short term survival in primary intracerebral haemorrhage: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005; 76: 349–53. DOI: 10.1136/jnnp.2003.034819.
16. Nair BG, Neradilek MB, Newman S-F, et al. Association between acute phase perioperative glucose parameters and postoperative outcomes in diabetic and non-diabetic patients undergoing non-cardiac surgery. *Am J Surg.* 2019; Aug;218(2):302–310. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2018.10.024.
17. Krinsley JS. Glycemic control, diabetic status, and mortality in heterogeneous population of critically ill patients before and during the era of intensive glycemic management: six and one-half years experience at a university-affiliated community hospital. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2006; 18: 317–25. DOI: 10.1053/j.semtcvs.2006.12.003.
18. Reudink M, Huisman DE, van Rooijen SJ. Association Between Intraoperative Blood Glucose and Anastomotic Leakage in Colorectal Surgery. *J Gastrointest Surg.* 2021; Oct;25(10):2619–2627. DOI: 10.1007/s11605-021-04933-2.
19. Shi Z, Tang S, Chen Y, et al. Application of glycaemic control optimization programme in patients with stress hyperglycaemia. *Nurs Crit Care.* 2016; 21 (5): 304–10. DOI: 10.1111/nicc.12121.
20. Nygren J, Thorell A, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate nutrition: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2001; 4 (4): 255–9. DOI: 10.1097/00075197-200107000-00002.
21. Soop M, Nygren J, Thorell A, et al. Stress-induced insulin resistance: recent developments. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007; 10 (2): 181–6. DOI: 10.1097/MCO.0b013e32801481df.
22. Kiran RP, Turina M, Hammel J, et al. The clinical significance of an elevated postoperative glucose value in non-diabetic patients after colorectal surgery: evidence for the need for tight glucose control? *Ann Surg.* 2013; 258: 599–604. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182a501e3.
23. Kwon S, Thompson S, Dellinger P, et al. Importance of perioperative glycemic control in general surgery: a report from the surgical care and outcomes assessment program. *Ann Surg.* 2013; 257: 8–14. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31827b6bbc.
24. Fiorillo C, Rosa F, Quero G, et al. Postoperative hyperglycemia in nondiabetic patients after gastric surgery for cancer: perioperative outcomes. *Gastric cancer.* 2017; 20 (3): 536–542. DOI: 10.1007/s10120-016-0621-5.
25. McAlister F, Man J, Bistritz L, et al. Diabetes and coronary artery bypass surgery: an examination of perioperative glycemic control and outcomes. *Diabetes Care.* 2003; 26: 1518–24. DOI: 10.2337/diacare.26.5.1518.
26. Latham R, Lancaster A, Covington J, et al. The association of diabetes and glucose control with surgical-site infections among cardiothoracic surgery patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001; 22: 607–12. DOI: 10.1086/501830.
27. Garazi E, Bridge S, Caffarelli A, et al. Acute cellular insulin resistance and hyperglycemia associated with hypophosphatemia after cardiac surgery. *AA Case Rep.* 2015; 4(2): 22–5. DOI: 10.1213/XAA.0000000000000112.
28. Gandhi G, Nuttall G, Abel M, et al. Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Mayo Clin Proc.* 2005; 80 (7): 862–6. DOI: 10.4065/80.7.862.
29. Windmann V, Spies C, Knaak C, et al. Intraoperative hyperglycemia increases the incidence of postoperative delirium. *Minerva Anestesiol.* 2019 Nov; 85(11):1201–1210. DOI: 10.23736/S0375-9393.19.13748-0.

30. Shuford R, Miller-Ocuin JL. Hyperglycemia in the Perioperative Period. *Clin Colon Rectal Surg.* 2023; Jan 25;36(3):198–200. DOI: 10.1055/s-0043-1761153.
31. McGirt M, Woodworth G, Brooke B, et al. Hyperglycemia independently increases the risk of perioperative stroke, myocardial infarction, and death after carotid endarterectomy. *Neurosurgery.* 2006; 58: 1066–73. DOI: 10.1227/01.NEU.0000215887.59922.36.
32. Boysen G, Christensen H. Management of hyperglycemia and hypertension in acute stroke. [omtecm.com/CONY/Uploads/assets/abstracts/boysen.pdf](https://omtecm.com/CONY/Uploads/assets/abstracts/boysen.pdf)
33. Quinn T, Lees K. Hyperglycaemia in acute stroke — to treat or not to treat. *Cerebrovasc Dis.* 2009; 27 (1): 148–55. DOI: 10.1159/000200453.
34. Subramaniam B, Panzica P, Novack V, et al. Continuous perioperative insulin infusion decreases major cardiovascular events in patients undergoing vascular surgery: a prospective , randomized trial. *Anesthesiology.* 2009; 110 (5): 970–7. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181a1005b.
35. Carey D, Manas K, Roy, et al. Response to surgical trauma. *Surgical emergencies.* 1999: 25–36.
36. Hotamisligil G. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006; 44: 860–7. DOI: 10.1038/nature05485.
37. Guillou PJ. Adjuvant biological response modifiers after major surgery or trauma. *British Journal of Surgery.* 1995; 82: 721–23. DOI: 10.1002/bjs.1800820602.
38. Weledji E, Assob J. The systemic response to surgical trauma—a review. *East and Central Afr J of Syrgery;* 2012. 17(2) 3–13.
39. Ljungqvist O. Insulin resistance and outcomes in surgery. *J Clin Endocrin Metab.* 2010; 95: 4217–9. DOI: 10.1210/jc.2010-1525.
40. Brune I, Wilke W, Hensler J, et al. Downregulation of T helper type I immune response and altered pro-inflammatory and anti-inflammatory T cell cytokine balance following conventional but not laparoscopic surgery. *Am J Surg.* 1999; 177: 55–60. DOI: 10.1016/s0002-9610(98)00299-2.
41. Thorell A, Nygren J, Essen P, et al. The metabolic response to cholecystectomy; insulin resistance after compared with laparoscopic operation. *Eur J Surg.* 1996; 162: 187–191.
42. Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. Insulin resistance, a marker of surgical stress. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 1999; 2(1): 69–78. DOI: 10.1097/00075197-199901000-00012.
43. Jehan F, Khan M, Sakran J. Perioperative glycemic control and postoperative complications in patients undergoing emergency general surgery: what is role of plasma hemoglobin A1c? *J Trauma Avute Care.* 2018; 84 (1): 112–117. DOI: 10.1097/TA.0000000000001724.
44. Sermkasemsin V, Rungreungvanich M, Apinyachon W, et al. Incidence and risk factors of intraoperative hyperglycemia in non-diabetic patients: a prospective observational study. *sthesiol.* 2022 Sep 10;22(1):287. DOI: 10.1186/s12871-022-01829-9.
45. Bardia A, Khabbaz K, Mueller A, et al. The association between preoperative hemoglobin A1c and postoperative glycemic variability on 30-day major adverse outcomes following isolated cardiac valvular surgery. *Anesth Analg.* 2017; 124 (1): 16–22. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001715.
46. Lee S, Nam S, Bae J, et al. Intraoperative hyperglycemia in patients with an elevated preoperative C-reactive protein level may increase the risk of acute kidney injury after cardiac surgery. *J Anesth.* 2021; Feb;35(1):10–19. DOI: 10.1007/s00540-020-02849-w
47. Maitra S, Kirtania J, Pal S, et al. Intraoperative blood glucose levels in nondiabetic patients undergoing elective major surgery under general anaesthesia receiving different crystalloid solutions for maintenance fluid. *Anesth Essays Res.* 2013; 7(2): 183–8. DOI: 10.4103/0259-1162.118953.
48. Rahul Kurra Jr, Madhusudhana R. Impact of Different Crystalloids on the Blood Glucose Levels of Nondiabetic Patients Undergoing Major Elective Surgeries. *Cureus.* 2023 Jan 27;15(1):e34294. DOI: 10.7759/cureus.34294.
49. Nair BG, Horibe M, Neradilek MB. The Effect of Intraoperative Blood Glucose Management on Postoperative Blood Glucose Levels in Noncardiac Surgery Patients. *Anesth Analg.* 2016; Mar;122(3):893–902. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001100.
50. Ljungqvist O, Nygren J, Thorell A. Modulation of post-operative insulin resistance by pre-operative carbohydrate loading. *Proc Nutr Soc.* 2002; 61 (3): 329–36. DOI: 10.1079/PNS2002168.
51. Kratzung C. Pre-operative nutrition and carbohydrate loading. *Proc Nutr Soc.* 2011; 70 (3): 311–5. DOI: 10.1017/S0029665111000450.
52. Gustafsson U, Nygren J, Thorell A, et al. Pre-operative carbohydrate loading may be used in type 2 diabetes patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008; 52 (7): 946–50. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2008.01599.x.
53. Pasechnik IN, Smeshnoy IA, Timashkov DA. Elective surgery and oral carbohydrate loading. *Khirurgiia (Mosk).* 2020;(6):82–89. DOI: 10.17116/hirurgia202006182.
54. Rajan S, Rahman AA, Kumar L. Preoperative oral carbohydrate loading: Effects on intraoperative blood glucose levels, post-operative nausea and vomiting, and intensive care unit stay. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2021; Oct-Dec;37(4):622–627. DOI: 10.4103/joacp.JOACP\_382\_19.
55. Ruzycki SM, Harrison TG, Enns E. Quality gaps in screening and monitoring for postoperative hyperglycemia in a Canadian hospital: a retrospective cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021; Oct;9(1):e002445. DOI: 10.1136/bmjdr-2021-002445.

56. Zapf M, Patel D, Henson P, et al. PeRiOperative Glucose PRAgMatic (PROGRAM) trial protocol and statistical analysis plan for comparing automated intraoperative reminders to standardise insulin administration in surgical patients at high risk of hyperglycaemia. *BMJ Open*. 2023; Aug 24;13(8):e072745. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-072745.

57. Price CE, Fanelli JE, Aloji JA. Feasibility of intraoperative continuous glucose monitoring: An observational study in general surgery patients». *J Clin Anesth*. 2023; Aug;87:111090. DOI:10.1016/j.jclinane.2023.111090.

58. Rajan S, Rahman A, Kumar L. Preoperative oral carbohydrate loading: effects on intraoperative blood glucose levels, post-operative nausea and vomiting, and intensive care unit stay. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*. 2021; 37(4), 622–627. DOI: 10.4103/joacp.JOACP\_382\_19.

59. Ostanin P, Qeva E, Krivosheeva S. Determining the relationship between intraoperative hyperglycemia and infections during the 7-day postoperative period in orthopedic surgery. *Medical journal Astana*. 2019; 1(99), 240–244. In Russian [Останин П.А., Qeva E., Кривошеева С.В. Определение взаимосвязи между тяжелой интраоперационной гипергликемией и инфекциями в течение 7 дней послеоперационного периода в ортопедической хирургии. *Медицинский журнал Астана*. 2019; 1(99), 240–244].

#### **Информация об авторах:**

Мануйлова Юлия Александровна, к.м.н., заведующий отделением эндокринологии, старший научный сотрудник отдела внутренних болезней МНОЦ МГУ;

Павликова Елена Петровна, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по лечебной работе, заведующий отделом внутренних болезней МНОЦ МГУ;

Потапенко Антон Валерьевич, к.м.н., заведующий клинко-диагностическим отделением МНОЦ МГУ;

Труханова Мария Александровна, к.м.н., врач-реаниматолог МНОЦ МГУ;

Клементьева Анна Григорьевна, заведующий приемным отделением МНОЦ МГУ.

#### **Authors information:**

Yulia A. Manuylova, PhD, Head of the Department of Endocrinology, Senior Researcher at the Department of Internal Diseases of the Medical Research and Educational Center of Moscow State University;

Elena P. Pavlicova, MD, Professor, Deputy Chief Physician for Medical Work, Head of the Department of Internal Diseases, Medical Research and Educational Center of Moscow State University;

Anton V. Potapenko, PhD, Head of the Clinical and diagnostic Department, Medical Research and Educational Center of Moscow State University;

Mariya A. Truhanova, Candidate of Medical Sciences, resuscitator, Medical Research and Educational Center of Moscow State University;

Anna G. Klementyeva, Head of the Reception Department, Medical Research and Educational Center of Moscow State University.