

УДК 616-083.98-039.74:612.176

УСЕНКО Л.В., МУСЛИН В.П., МОСЕНЦЕВ Н.Ф., МОСЕНЦЕВ Н.Н.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины

КУ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова»

СПОСОБ НИВЕЛИРОВАНИЯ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ ПРИ ТЯЖЕЛЫХ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Резюме. В работе описан способ коррекции основного обмена в условиях экстремального состояния организма, когда включаются нефизиологические изменения метаболизма с активированием катаболизма белка и развитием глюконеогенеза, следствием чего является стресс-индуцированная гипергликемия. Этот процесс рассматривается как проявление общего метаболического ответа, который в настоящей работе освещается при острых состояниях с поражением различных жизненно важных органов и систем — сердечно-сосудистой и центральной нервной, термических поражениях, тяжелом сепсисе. С биохимическим обоснованием и клиническим подтверждением приведен способ нивелирования стресс-индуцированной гипергликемии путем применения экзогенной фруктозы в виде инфузии фруктозосодержащего раствора гликостерила Ф10 при тяжелом сепсисе и септическом шоке. Фруктоза — моносахарид, интрацеллюлярный транспорт которого является инсулин-независимым. Проведенные исследования показали преимущества включения фруктозы, метаболизация которой обеспечивает позитивную модуляцию не только нарушенного метаболизма глюкозы, но и гомеостаза организма в целом. **Ключевые слова:** глюконеогенез, гликолиз, гликогенез, фруктоза, гомеостаз, инсулин-независимый интрацеллюлярный транспорт.

Среди стресс-индуцированных нарушений гомеостаза особое место занимает стресс-индуцированная гипергликемия [1]. При экстремальном состоянии организма динамичность метаболических процессов столь значительна, что быстро формируется дефицит энергетических субстратов, главным образом мобильных. В свою очередь, прогрессирующий дефицит кислорода формирует условия, усугубляющие течение энергетического метаболизма, начало которого проявляется редукцией необходимой концентрации субстратов-энергоносителей, инициирующих активность ферментативных систем энергообеспечения клетки.

Известно, что источником энергии в организме являются углеводы и жиры [2, 3]. При этом резервные липиды составляют 10–12 % массы тела человека (~ 7 кг), что гипотетически выражается в 65 000 ккал. Общее энергетическое содержание углеводов в эквивалентном пересчете (относительно физиологических условий) составляет всего 1500 ккал [2]. И все же основная роль углеводов энергетическая [3, 4]. Катаболизм пула углеводов, как части единой системы основных энергоисточников, способен достаточно быстро оптимизировать условия энергообеспечения метаболических процессов клетки в критическом состоянии. При этом глюкоза является превалирующим энергетическим источником, доля которой в энергообеспечении организма в норме составляет 45–50 % [2]. Однако если рассматривать возможность включения энергетических резервов углеводов, то в первую очередь это касается катаболизма гликогена. В условиях стрессорного влияния одномоментно мобилизуется 36 % гликогена

(цит. по [2]), за счет которого покрываются энергетические нужды на период от нескольких часов до одних суток. Запасы углеводов истощаются примерно в течение 10–14 часов [2]. Тем не менее изначально глюкоза остается преобладающим и наиболее мобильным энергетическим источником [4, 61, 62].

Дальнейшее прогрессирование критического состояния характеризуется не только активированием процесса гликогенолиза (*катаболизмом гликогена*), но и повышением активности гликолиза. Следует отметить, что с прогрессированием дефицита кислорода меняется процесс окисления глюкозы с формированием специфического субстратно-дериватного дисбаланса, выражающегося, с одной стороны, подъемом лактат-пируватного соотношения более чем в 45 раз, с другой — снижением скорости утилизации глюкозы до 1,8–2 г/кг/ч относительно физиологических условий — 3 г/кг/ч [4].

Алгоритм последовательных преобразований энергетических субстратов проходит определенный каскад метаболических реакций, которые в целом можно охарактеризовать как последовательное формирование адапционно-приспособительного метаболизма с дальнейшим развитием феномена гиперметаболизма. При этом имеет место «срыв» эволюционно сложившихся механизмов сохранения энергетического метаболизма, который соответствует физиологическим

© Усенко Л.В., Муслин В.П., Мосенцев Н.Ф., Мосенцев Н.Н., 2013

© «Медицина неотложных состояний», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

условиям. Возникает патобиохимическая ситуация, когда при нарастающей потребности в кислороде и энергетических субстратах отсутствует адекватная их метаболизация, что вызывает включение «обходных» путей поддержания обменных процессов, в частности продукции основного энергоносителя глюкозы.

Развивается стойкая гипергликемия на фоне сохраняющегося метаболического ацидоза и прогрессирующей гипоксии ткани. В такой ситуации меняется баланс и слаженность гормональной регуляции метаболизма с выраженным преобладанием симпатoadренальной активности относительно влияния инсулина, что сопровождается повышенным уровнем катехоламинов, глюкокортикоидов и глюкагона. Совокупность перечисленных факторов определяется как превалирование роли контринсулярного комплекса [2, 4, 5]. В связи с этим включаются не свойственные физиологическим условиям механизмы продукции глюкозы — глюконеогенез. Одновременно активизируется процесс катаболизма гликогена — гликогенолиз, который свойственен лишь определенным типам гликогенсодержащих клеток (печень, поперечнополосатая мускулатура опорно-двигательной системы, ткань головного мозга, сердечная мышца). При этом не только редуцируется аэробный тип катаболизма энергетических субстратов, но и проявляется блокирование интрацеллюлярного транспорта регенерируемой глюкозы.

Таким образом, формирование комплекса перечисленных выше изменений энергетического метаболизма и особенностей его регуляции в условиях прогрессирования дефицита O_2 способствует развитию стойкой гипергликемии, которая в литературе обозначается термином «гипергликемический синдром» или «травматический диабет» [2, 5]. Кроме того, это состояние усугубляется развивающейся толерантностью к экзогенному инсулину [2] и блокированием продукции эндогенного инсулина [4] со значительным сокращением возможности адекватной метаболизации глюкозы, как основного в физиологических условиях энергетического субстрата, и редуцированием процесса образования гликогена (гликогенез).

В ходе глюконеогенеза основным источником глюкозы и субстратов для цикла трикарбоновых кислот являются аминокислоты преимущественно мышечной ткани [6, 7] и лактат — продукт анаэробного гликолиза, который преобразуется в глюкозу, проходя цикл Кори, а также менее значимый — глицерин, образующийся при расщеплении жиров. Все же катаболизм аминокислот из мышечной ткани (протеолиз скелетной мускулатуры) в связи с глюконеогенезом является ведущим при экстремальном состоянии организма [2, 4, 28].

Существенным подтверждением описанных изменений белкового катаболизма являются данные о снижении веса тела пациентов под влиянием факторов агрессии [4, 60].

В связи с усиленным протеолизом на фоне иницирования глюконеогенеза имеет место увеличение отрицательного азотистого баланса, поддерживаемого повышенной экскрецией азота с мочой — 15–30 г/сут (в норме — 9–13 г/сут) [2].

Согласно данным соответствующих расчетов, с преобладанием глюконеогенеза 56 г глюкозы образуется при катаболизме 100 г белка [2, 4]. Что касается превращения лактата, продуцирующегося в ходе анаэробного гликолиза в мышцах и других тканях, то одна его часть с кровью, попадая в печень через ряд биохимических реакций, превращается в глюкозу, а незначительная доля — в гидрокарбонат [6–8]. Однако при продолжающемся нарушении гемодинамики при критическом состоянии создаются условия дефицита доставки O_2 и вследствие этого — ишемия органов и тканей, поэтому большая часть лактата выступает в качестве носителя и донатора ионов H^+ , способствуя развитию метаболического ацидоза.

Таким образом, в динамике дальнейшего прогрессирования критического состояния имеет место последовательное наложение энергообеспечивающих процессов — гликогенолиз, гипергликолиз, глюконеогенез и в целом формирование гиперметаболизма на фоне гипоксии, метаболического ацидоза и довольно значимой гипергликемии.

Описанные процессы приобретают особую важность в клинике интенсивной терапии, так как обоснованное применение при критическом состоянии экзогенной фруктозы в виде фруктозосодержащего раствора может быть одной из возможностей поддержания динамичности энергетического метаболизма и разрешения стресс-индуцированной гипергликемии. Биохимические преобразования при включении фруктозы как альтернативного по отношению к глюкозе энергетического субстрата не изменяют последовательность реакций и течение гликолиза. В связи с этим обращает на себя внимание тот факт, что существование и устойчивость гликолиза остаются неизменными при любых условиях — от физиологических до агрессивных и стрессорных, равно как и при изменяющихся режимах оксигенации клеток. Именно гликолиз, вне зависимости от уровня его интенсивности, остается эволюционно неотъемлемой частью единого энергетического пути: гликолиз — цикл трикарбоновых кислот (путь Эмбдена — Мейергофа — Кребса) вплоть до гибели клетки, осуществляя свою соиздательную функцию — поддержание ее энергетического метаболизма.

С течением гликолиза связаны соответствующие субстрат-зависимые некоторые сопряженные процессы энергетического метаболизма:

— в физиологических условиях при адекватной оксигенации вариант с генерацией лактата составляет 10 % по совокупности всех процессов гликолиза, но завершение проявляется преимущественной продукцией пирувата; далее ацильная форма пирувата в качестве субстрата ацетил-S-КоА вступает в цикл Кребса и поддерживает его активность;

— интермедиаты гликолиза — фруктозо-6-фосфат и глицеральдегид-3-фосфат являются субстратами для пентозного пути обмена глюкозы (*или гексозомонофосфатный шунт — ГМФС*);

— функционирование глицерофосфатного челночного механизма осуществляется на уровне пары соединений: глицерол-3-фосфат, диоксиацетонфосфат, катализируемый глицеролдегидрогеназой;

— синтез гликогена, начинающийся на уровне образования глюкозо-6-фосфата (фруктозо-6-фосфата), появившегося под влиянием ключевого, запускающего фермента гликолиза — гексокиназы, если субстрат глюкоза, или фруктозо-6-фосфата; если в качестве субстрата фруктоза — продуктом реакции становится фруктозо-6-фосфат, поскольку гексокиназа (глюкокиназа) обладает относительной неспецифичностью к субстрату [7, 9].

Компенсаторная функция гликогенеза очевидна как возможность формирования энергетического резерва, что повышает энергетическую устойчивость клетки к экстремальным условиям. Компенсаторное значение ГМФШ или пентозного цикла в метаболизме клетки состоит в обеспечении сбалансированности, необходимой для регуляции путей процесса клеточного обмена в соответствии с условиями среды [9]. В отношении глицерофосфатного челночного механизма считается, что при сохраняющихся аэробных условиях течения гликолиза осуществляется передача восстановленных эквивалентов от цитоплазматического НАДН к внутримитохондриальной цепи переноса электронов при участии внутримитохондриального ФАД. Процесс катализируется на уровне цитоплазмы и в митохондриях глицеролдегидрогеназой с той лишь разницей, что цитоплазматический фермент имеет кофактор НАД⁺, а митохондриальный — ФАД⁺ [6, 7, 9].

В условиях увеличивающегося дефицита O₂ в первую очередь активируется гликолиз как цитоплазматический процесс основного обмена, биологическая целесообразность которого связана с поддержанием взаимоотношений внемитохондриальных (*реакции гликолиза*) с митохондриальными процессами (*цикл Кребса и окислительное фосфорилирование*). И даже когда при экстремальном состоянии организма начинает преобладать продукция лактата, то с активностью соответствующего фермента — лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и развития интрацеллюлярного лактат-ацидоза на фоне прогрессирования глюконеогенеза и гипергликемии продолжают сохраняться механизмы компенсаторно-приспособительной направленности. Эти механизмы связаны с поддержанием и активированием митохондриального цикла Кребса за счет появляющейся при активации ЛДГ окисленной формы кофактора НАД⁺. Последний сохраняет активирующее влияние, в то время как нуклеотидные кофакторы других ферментов уже находятся в восстановленной форме — НАДН, ФАДН и ингибируют все энергозависимые и энергопродуцирующие митохондриальные процессы.

Таким образом, исходя из его широкой значимости и участия в поддержании адаптивных реакций в целлюлярном метаболизме, «гликолиз должен осуществляться любой ценой, иначе клетки гибнут» [11].

Стресс-индуцированная гипергликемия может наблюдаться при различных критических состояниях, связанных с патологией сердца, головного мозга, при термических поражениях, сепсисе.

Гипергликемия при острой патологии сердца. Подъем уровня глюкозы выступает как значительный фактор риска при коронарной болезни сердца и рассматривается как предпосылка к увеличению смертности при кардиоваскулярной патологии и, в частности, при сер-

дечной недостаточности [12, 13]. Гипергликемия сопровождает развитие инфаркта миокарда и проявляется после больших кардиохирургических операций [14, 15], выступая наиболее грозным и весомым фактором риска. Некоторые авторы описывают появление персистирующей гипергликемии в связи с острым инфарктом миокарда [16, 17]. Возникновение данного процесса трактуется как практически основное условие возможного ухудшения или утяжеления состояния, вплоть до фатального исхода. Так, в первые сутки (24 часа) от момента проявления симптоматики при наличии переднего инфаркта миокарда левого желудочка, по достижении уровня глюкозы крови $\geq 8,9$ ммоль/л, появляется дисфункция левого желудочка со снижением фракции выброса менее или равным 40 % [17]. Кроме того, персистирующий характер гипергликемии — это предиктор возможного прогностического комплекса — повторного инфаркта, повторных коронарных событий, снижения фракции выброса левого желудочка менее 30 % и смертельного исхода [16]. Ввиду дифференцированной оценки электрофизиологических, клинических и морфологических особенностей определенным интересом представляет связь развития острой гипергликемии при инфаркте миокарда с элевацией ST-сегмента. При этом отмечался двукратный подъем комплексного показателя исхода клинического течения, который включал окклюзию артерии, имеющей отношение к зоне инфаркта, реинфаркт и смерть [14]. Примечательно, что наблюдаемые особенности регистрировались в течение ближайшего 30-дневного периода от начала проявления симптоматики в связи с инфарктом. Заслуживает внимания и то, что при аналогичном типе инфаркта уже в первые 24 часа после проявления кардиоваскулярных расстройств, с возникновением острой гипергликемии (у пациентов без диабета!) отмечались осложнения в виде сердечной недостаточности, злокачественной аритмии и остановки сердечной деятельности [18]. Следует отметить, что, по данным представленных исследований, показатели гипергликемии определялись на уровне от 11 ммоль/л и более [13].

В рамках рассматриваемой проблемы вызывают особый интерес объединенные результаты по данным исследований, представленных в MTDLINE по линии Scienс Citation Index, за период с 1980 г. по сентябрь 1992 г. в виде метаанализа [19]. Подъем уровня глюкозы крови при остром инфаркте миокарда трактуется как стрессорная гипергликемия. Наблюдались пациенты без диабета и с ранее установленным диагнозом. Существенное значение имеют определенные пороговые величины подъема концентрации глюкозы, которые также рассматриваются в связи с особенностями дальнейшего клинического течения. Так, значения уровня гипергликемии в пределах 6,1–8,0 ммоль/л соответствовали почти четырехкратному (3,9) подъему риска смерти пациентов, у которых гипергликемия не отмечалась. Дальнейшее возрастание гипергликемии до значений, превышающих 8,0–10,0 ммоль/л, ассоциировалось с увеличением риска сердечной недостаточности или кардиогенного шока, а более высокий уровень гипергликемии — 10–11 ммоль/л однозначно

сопровождался медленно нарастающим риском смерти. Анализируя полученные данные, авторы подчеркивают усугубляющее и утяжеляющее влияние стрессорной гипергликемии на течение постинфарктного периода, выражающееся в подъеме риска внутригоспитальной смертности, риска развития сердечной недостаточности и кардиогенного шока, значения расчетов которых были выше у пациентов без диабета.

Таким образом, при острой патологии сердца подъем уровня глюкозы крови, как бы он ни определялся исследователями — просто гипергликемия, персистирующая гипергликемия или стрессорная гипергликемия, — имеет стабильно однонаправленное влияние, которое создает условия прогрессивного ухудшения последствий однажды возникшей острой или в фазе обострения хронической кардиоваскулярной патологии, включая инфаркт миокарда.

Гипергликемия и острая патология мозга. Гипергликемия, появляющаяся при острой церебральной патологии, рассматривается как значительный патогенетический компонент, крайне утяжеляющий состояние организма и центральную нервную систему, практически являющийся маркером формирования гиперметаболизма и предвестником полиорганной недостаточности. В условиях, исключающих наличие диабета, это расценивается как стресс-индуцированный подъем уровня глюкозы крови или стресс-индуцированная гипергликемия.

Стресс-индуцированная гипергликемия способствует увеличению зоны ишемического повреждения головного мозга и ухудшает прогноз [20]. Она рассматривается как маркер сверхмощного поражения ткани мозга при ишемическом инсульте, способствуя переходу ишемической полутени в инфаркт [21]. В ряде работ гипергликемия без указания на наличие диабета при остром поражении мозга рассматривается как фактор, в целом усиливающий повреждающие процессы: интрацеллюлярный ацидоз, аккумуляцию внеклеточного глутамата, формирование отека мозга, прорыв гематоэнцефалического барьера, геморрагическую трансформацию инфаркта мозга [22, 23]. В этом отношении представляют определенный практический интерес критерии контроля уровня стресс-индуцированной гипергликемии с особенностями клинико-патогенетического течения острой патологии головного мозга. Отмечается, что колебания данного параметра в пределах 7–14,4 ммоль/л в первые 24 часа при тяжелом инсульте соответствуют исходу с тяжелой инвалидизацией в 39 % случаев против 21 % без стресс-индуцированной гипергликемии и диабета [23]. Гипергликемия выше 11 ммоль/л при тяжелой черепно-мозговой травме ассоциируется с неблагоприятным клиническим исходом, даже несмотря на удаление гематомы [20, 24]. Заслуживает внимания связь клинических показателей с динамикой ее роста при закрытой черепно-мозговой травме. Показано, что гипергликемия 9,4 ммоль/л соответствует уровню сознания по ШКГ 9–12 баллов, 11 ммоль/л — менее 8 баллов, при значениях, превышающих 13 ммоль/л, все пациенты умирали [25].

Таким образом, увеличение содержания глюкозы в крови пациентов или пострадавших, без

указания на наличие сахарного диабета в анамнезе, более 8–11 ммоль/л расценивается как стресс-индуцированная гипергликемия [20, 21, 25], где значение 11 ммоль/л считается критическим и/или пороговым, определяющим неблагоприятный клинический прогноз при инсульте и черепно-мозговой травме, вплоть до фатального исхода.

Гипергликемия при ожоговом шоке и термических поражениях. Подобно вышеописанным процессам, она характеризуется как первичная реакция организма на термическое поражение и проявляется стрессом, выражающимся метаболическим ответом на соответствующую активацию симпатического отдела нервной системы и гормонального комплекса. При этом выявляется нарушение баланса между высокой потребностью в O_2 и его доставкой. Неадекватная доставка кислорода благоприятствует развитию системной полиорганной недостаточности, в основе которой лежат соответствующие метаболические изменения, что в целом описывается как синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма [26]. Отмечается, что с развитием данного синдрома изменения характеризуются электролитным тканевым дисбалансом и нарушением обменных процессов. Такие изменения выражаются преимущественно интрацеллюлярным увеличением ионов натрия и потерей клетками калия, а также развитием гипергликемии и проявлением отрицательного азотистого баланса. В генезе послеожоговой гипергликемии большую роль играет продукция адренокортикотропного гормона, кортизола и других катаболических гормонов [27]. Обращает на себя внимание то, что гипергликемия в этот период связана с увеличивающейся потребностью в энергетических субстратах, но в то же время внутриклеточный дефицит глюкозы индуцирует процессы аминокислотного и белкового катаболизма на образование молекул глюкозы и продукцию глюкозы через преобразование лактата, происходящее в цикле Кори [28]. Создается своеобразный порочный круг взаимосвязанных патобиохимических изменений, усиливающих гипергликемию. Процесс подкрепляется недостаточным в этот период выбросом эндогенного инсулина и развитием резистентности к экзогенному инсулину. При развитии ожогового шока авторами зафиксирована гипергликемия, уровень которой составлял в среднем 7,59 ммоль/л, сопровождавшаяся умеренной гипопроотеинемией [27, 28].

Гипергликемия при сепсисе и септических процессах. При септических процессах, а тем более с развитием бактериемии, она также сопровождалась описанными выше метаболическими изменениями с формированием стресс-индуцированного повышения уровня глюкозы крови вне связи с диабетом.

Отмечается, что не только при тяжелом, но и при умеренном течении септических процессов наблюдается 150–200% увеличение скорости образования глюкозы, сопровождающееся выраженной гипергликемией [29]. При этом сохраняется достаточно высокий уровень глюкозы крови не только в условиях бактериемии и сепсиса, но и при септических осложнениях в периоперационном периоде. Так, у пациентов ортопедического профиля при септическом осложнении

(раневая инфекция, пневмонии, инфекция мочевыводящей системы, вплоть до развития бактериемии и сепсиса в периоперационном периоде) гипергликемия составляла не ниже 12 ммоль/л (220 мг/дл) [30]. У пациентов при тяжелом сепсисе показатель гипергликемии отмечался более или равный 11 ммоль/л (200 мг/дл) глюкозы крови [31]. Среди пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком, с инфекцией мягких тканей, абдоминальным сепсисом, инфицированным панкреонекрозом, с политравмой и септическими осложнениями и в случаях с признаками раннего нейрорегуляторного, воспалительного и метаболического стресса 73 % наблюдаемых имели показатели исходной гипергликемии более 6,1 ммоль/л [32].

Гипергликемия не в связи с диабетом или стресс-индуцированная гипергликемия выступает одним из существенных синдромов течения септических осложнений с развитием резистентности тканей к инсулину [2, 4]. Описанные изменения углеводного обмена сопровождаются выраженной активностью белкового катаболизма, причем с преимущественной потерей белковых компонентов скелетной мускулатуры (миолиз) и развитием глубокого отрицательного азотистого баланса, что имеет определенную связь с энергозатратами организма.

Таким образом, значимость появления стресс-индуцированной гипергликемии при развитии экстремального состояния организма бесспорна. Однако независимо от характера и особенностей специфики проявления такого состояния механизм формирования гипергликемического синдрома остается универсальным. Последнее особенно ярко прослеживается на биохимическом уровне. Именно сформировавшийся патобиохимический комплекс и является основным аспектом приложения соответствующей терапевтической стратегии.

Варианты компенсирования субстратной резистентности и коррекции патологического метаболизма при критическом состоянии организма. На настоящий момент известен ряд вариантов, касающихся возможности регуляции не только доступности энергетических ресурсов, но и их метаболизма в условиях критического состояния организма, тем более при развитии синдрома гиперметаболизма и гипергликемии на фоне прогрессирующего дефицита кислорода тканей.

Некоторые авторы, учитывая, что доля глюкозы в энергоснабжении организма в норме составляет 45–50 %, предлагают с достаточной осторожностью применять глюкозосодержащие растворы при тщательном контроле гликемии, которая не должна превышать 9–10 ммоль/л, а вводимая доза сохраняться на уровне 0,5 г/кг/ч [4]. Другие же авторы, учитывая наличие резких нарушений обменных процессов в условиях стресса, рекомендуют продолжать введение раствора глюкозы, но с уменьшенной в два раза дозой — 0,25 г/кг/ч [5]. Большинство авторов отвергают надобность инфузий раствора глюкозы при критическом состоянии из-за возможности усугубления метаболического ацидоза, церебрального ацидоза, а в связи с этим вероятности повреждения нейронов и структур головного мозга [33]. Несмотря на то, что глюкоза выступает

основным источником энергии и углеводов, а также имеет отношение к наиболее важным компонентам коррекции белкового обмена, в интенсивной терапии используются и другие энергетические субстраты. К таковым относятся: фруктоза, сорбитол, ксилитол [32, 33], инвертный сахар (инвертаза), этанол [5].

Этанол. При расщеплении экзогенно введенного этанола образуется 7,1 ккал/г алкоголя. Скорость окисления — 5–7 г/ч, пусковой механизм в организме связан с активностью специфического ключевого фермента алкогольдегидрогеназы. Вводится в смеси либо с глюкозой (10% раствор, 50–70 мл C_2H_5OH 96%), либо с фруктозой (10% раствор). Противопоказания: необратимый шок, поражение печени и прогрессирующая кома, возраст до трех лет. При гипергликемии, усилении метаболического ацидоза возможно усугубление биохимических изменений из-за нарастания уровня ацетальдегида, усугубляющего метаболический ацидоз.

Инвертный сахар (инвертаза) — равномолекулярная смесь глюкозы и фруктозы, продукт гидролиза сахарозы. Энергетическая ценность — 3,75 ккал/г, переносится и утилизируется лучше, чем глюкоза [5]. По составу — 50% глюкоза + 50% фруктоза. Наличие фруктозы создает преимущество данному соединению в плане возможности включения в процессы метаболизма на разных уровнях биохимической организации [10]. Все же метаболизм части глюкозы может усиливать ацидоз в ишемизированных тканях или способствовать увеличению уже развившейся гипергликемии.

В плане поиска отличных от глюкозы субстратов-энергоисточников в последнее время внимание intensivистов привлечено к веществам ряда многоатомных спиртов, растворы которых содержат разные величины концентраций сорбитола и ксилитола.

Ксилитол и сорбитол используются в качестве энергетической добавки в аминокислотные смеси [5, 35, 36]. На настоящий момент известны растворы, основные компоненты которых — ксилитол и сорбитол. Это, соответственно, лактосил и ксилат, реосорбилакт и сорбилакт. Однако отношение клиницистов к растворам многоатомных спиртов неоднозначное из-за возможных осложнений. Например, в связи с применением инфузионных сред, содержащих ксилитол, повышается риск развития оксалозов [37, 38]. Поражения носили не только локальный (мочевыводительной системы), но и генерализованный характер. Описаны клинические ситуации с летальным исходом [39]. Кроме того, применение ксилитола способствовало развитию дефицита витаминов B_6 и B_1 [40]. В последнее время из ряда субстратов-энергоисточников часто стали использоваться в интенсивной терапии сорбитол-содержащие растворы [41–43]. Сорбитол — органическое соединение, представляющее собой многоатомный спирт (полиол), включающий 6 атомов углерода (6С). Примечательно, что при формировании устойчивой гипергликемии при диабете наблюдается активация процесса внутриклеточного накопления сорбитола, с чем связывают развитие не только осмотического (гиперосмолярного) [44, 45], но и оксидного стресса [45–47] целлюлярной систе-

мы органов и тканей. Лечебный эффект применения сорбитол-содержащих инфузионных сред, с учетом особенностей метаболизма, по-видимому, рассчитан на проявление каталитической активности другого специфического фермента — сорбитолдегидрогеназы (Сорб.ДГ), вследствие чего происходит оксидация сорбитола до фруктозы с образованием НАДН [36, 49]. Положительное действие в связи с расщеплением сорбитола до фруктозы при дальнейшей метаболизации последнего отмечалось позитивным антикетогенным эффектом [36, 50]. Однако при этом наблюдалось снижение уровня пирувата, что нежелательно в условиях экстремального состояния, когда целесообразен расчет на стабилизацию аэробного гликолиза. Кроме того, при снижении интрацеллюлярного рН снижается активность Сорб.ДГ [51], уменьшается продукция фруктозы, имеет место интрацеллюлярное накопление сорбитола, что требует осторожности относительно использования сорбитол-содержащих растворов при тяжелых критических состояниях в условиях прогрессирующей гипоксии, нестабильности метаболических процессов с превалированием глюконеогенеза, стресс-индуцированной или диабетической гипергликемии и развития гиперметаболизма. При описанной ситуации, когда нецелесообразно введение растворов глюкозы, и появлении ограничений в применении сорбитол-содержащих инфузионных сред для поддержания, активации энергетического метаболизма и последующих биохимических преобразований имеет смысл применение фруктозы.

Фруктоза — это инсулин-независимый в отношении интрацеллюлярного транспорта моносахарид из ряда гексоз, отличающийся быстрой элиминацией из сосудистого русла, более быстрым, чем глюкоза, превращением в гликоген [5]. Еще в ранних работах отмечается сильный антикетогенный эффект по сравнению с глюкозой [52, 53] и более энергичное белок-сохраняющее и гепатопротекторное действие [27, 59].

В качестве лечебного средства применяется фруктозосодержащий раствор гликоستيрила Ф5 или Ф10. Указанный препарат рассматривается как экзогенный энергетический субстрат, метаболизм которого способен нивелировать биохимические изменения, связанные с формированием стресс-индуцированной гипергликемии.

Применение фруктозы как лекарственного средства диктуется сложившимися условиями развития энергетического метаболизма при критическом состоянии, когда имеют место крайне минимизированная регуляторная роль инсулина, супрессия транспорта глюкозы в ткани и прогрессирующий рост гипергликемии за счет возрастающей потребности в энергетическом субстрате и отсутствии возможности его адекватной метаболизации. Последнее усиливает катаболизм белков, создавая отрицательный азотистый баланс. Поэтому в условиях метаболизации фруктозы возможно достижение ингибирующего эффекта усиленного катаболизма белка за счет биохимического ингибирования глюконеогенеза.

Основная цель, достигаемая использованием фруктозы в условиях описанной ситуации, — это под-

держание течения гликолиза до конечного его продукта пирувата и активация гликогенеза, что расценивается как возможность разрешения гипергликемического синдрома с продолжением метаболизации глюкозы.

Применением альтернативного энергетического субстрата — фруктозы создаются условия экономичности метаболизма за счет избегания энергетических затрат на ряд процессов, связанных с запуском гликолитического пути (гликолиза), при этом:

- отсутствует инсулин-зависимое сопровождение интрацеллюлярного транспорта для молекулы фруктозы в тканях, где имеет место инсулиновая зависимость транспортных процессов глюкозы;

- отсутствует транспорт глюкозы, а вместе с тем и необходимость внутриклеточного активирования молекулы глюкозы фосфорилированием до глюкозо-6-фосфата;

- отсутствует необходимость участия фермента фосфогексоизомеразы для изомеризации глюкозо-6-фосфата во фруктозо-6-фосфат;

- начало гликолитического пути осуществляется сразу же с появления фруктозо-6-фосфата под влиянием лимитирующего гликолиз фермента гексокиназы (глюкокиназы), который обладает относительной неспецифичностью к субстрату (*глюкоза, фруктоза*) [7, 9].

Гликолиз начинается от реакции преобразования фруктозо-6-фосфата до фруктозо-1,6-бифосфата и далее соответственно эволюционно обусловленному течению метаболизации глюкозы, поскольку включение фруктозы не вносит и не искажает поток реакций гликолитического пути (рис. 1).

К тому же в связи с этим не изменяются последовательность и течение митохондриальных энергозависимых процессов. С включением фруктозы как альтернативного энергетического субстрата некоторое сокращение гликолитического потока создает условия, ускоряющие подключение смежных метаболических путей в местах пересечения с гликолизом.

Выражение энергетической экономичности течения гликолиза в связи с включением в терапию фруктозы также отражено на соответствующем рисунке (рис. 2).

Велика роль метаболизации фруктозы и в активации гликогенеза как варианта компенсации гликогенобразующей функции инсулина и дополнительной возможности разрешения гипергликемии, не связанной с диабетом. Для описания участия фруктозы в механизме образования гликогена (*гликогенез*) имеет смысл напомнить классическое представление об этом процессе. Биохимическая основа гликогена — это молекула глюкозы.

Соединение цепи молекул глюкозы образует полимерную структуру молекулы гликогена, которая описывается формулой: $(\text{Глюкоза})_n + 1$ [7, 9, 52]. Решающую роль в осуществлении гликогенеза играют два ключевых фермента — гексокиназа и гликогенсинтаза, которые настолько необходимы, что без первого не может быть начат процесс гликогенеза, а без второго не может быть завершен. Различия в ходе реакций данного процесса схематично представлены на рис. 3. Обращает на себя внимание тот факт, что в случае пре-

обладающей метаболизацией фруктозы возможно некоторое изменение в системе участия ферментов в отношении стехиометрических превращений в процессе гликолиза. Тогда на этапе превращения фруктозо-6-фосфата в глюкозо-6-фосфат дополнительно включается фермент глюкозофосфатизомеразы (рис. 3).

Кроме того, соединение фруктозо-1-фосфат, которое вне гликолиза образуется при активации фруктозой, специфическое только для ткани печени, фермента фруктокиназы, проявляет ингибирующее влияние на активность фермента фосфорилазы α , который активирует расщепление гликогена [52]. Дальнейшее превращение фруктозо-1-фосфата обеспечивает продукцию соединений, которые участвуют в реакциях гликолиза (глицеральдегид-3-фосфат и диоксиацетонфосфат) [7–9]. Таким образом, проявляется дополнительный, не прямой путь поддержания не только гликолиза (рис. 2), но и гликогенеза, инициированный фруктозой.

В отдельных экспериментальных и клинических исследованиях показан позитивный эффект применения фруктозы при острых состояниях организма. Доказана существенная значимость фруктозы в активации гексокиназы [53, 54], аккумуляции глюкозы-6-фосфата и особенности соотношения с уровнем внутриклеточного аденозинтрифосфата [55, 56].

В экспериментальном исследовании при интрапортальном введении фруктозы отмечено, что в условиях создания гипергликемии (до 12 ммоль/л) включение глюкозы при образующемся пуле гликогена достигало 69 % [56]. При этом авторы использовали метод радиоактивной метки по водороду в молекуле глюкозы [$3H^+$]. Авторы наблюдали значительное повышение уровня глюкозы печени и не отмечали его в условиях, исключающих инфузию фруктозы. Полученные результаты авторы связывали с активированием фруктозой гексокиназы (глюкокиназы), которая в условиях влияния фруктозы выступает мощной детерминантой в отношении захвата глюкозы печенью, а значит, и стимулирования гликогенеза.

Позитивный эффект влияния фруктозы, опосредующийся прямо или косвенно через активацию гексокиназы (глюкокиназы), показан на фоне септического процесса. Описаны усиление захвата глюкозы пече-

ню и связь с синтезом гликогена при развившейся резистентности к инсулину тканей по 2-му типу диабета или гипергликемии в связи с влиянием инфекционного или септического фактора [53]. В анализе полученных данных авторы прямо указывают на активацию фруктозой печеночной гексокиназы, предполагая при этом, для сохранения эффекта, возможность продолжительного введения фруктозы по типу парентерального питания. Заслуживают внимания данные экспериментальной работы, в которой показано нивелирование повышенной концентрации глюкозы крови инфицированных животных при длительной (до 5 дней) инфузии раствора фруктозы [57]. Данные описанных выше исследований [53, 57] имеют существенное значение для понимания роли фруктозы в коррекции углеводного обмена, нарушенного в связи с активированием глюконеогенеза под влиянием септического фактора, к тому же усиленного при этом доминированием контринсулярного комплекса.

Аналогичные результаты получены в клинике. Так, исследование с инфузией раствора фруктозы в режиме различного дозирования у пациентов с диабетом 2-го типа показало с высоким уровнем достоверности дозозависимый эффект снижения гипергликемии [54]. Результаты этого наблюдения выявили положительный эффект фруктозы относительно восстановления метаболизма глюкозы и активирования гексокиназы (глюкокиназы).

Важно подчеркнуть, что эффект влияния фруктозы не нарушает биохимизм основного обмена, но в результате проявляется положительная коррекция процесса метаболизма глюкозы.

Таким образом, описанные биохимические преобразования в связи с метаболизацией вводимой фруктозы как лекарственного средства при критическом состоянии организма обеспечивают, в сущности, метаболизацию глюкозы. При этом интрацеллюлярный транспорт включения фруктозы является инсулинонезависимым, а последующая ее метаболизация, с одной стороны, инициирует течение гликолиза, а с другой — активирует анаболический процесс углеводного обмена, которым является синтез гликогена, тем самым как бы компенсируя роль инсулина. Введение

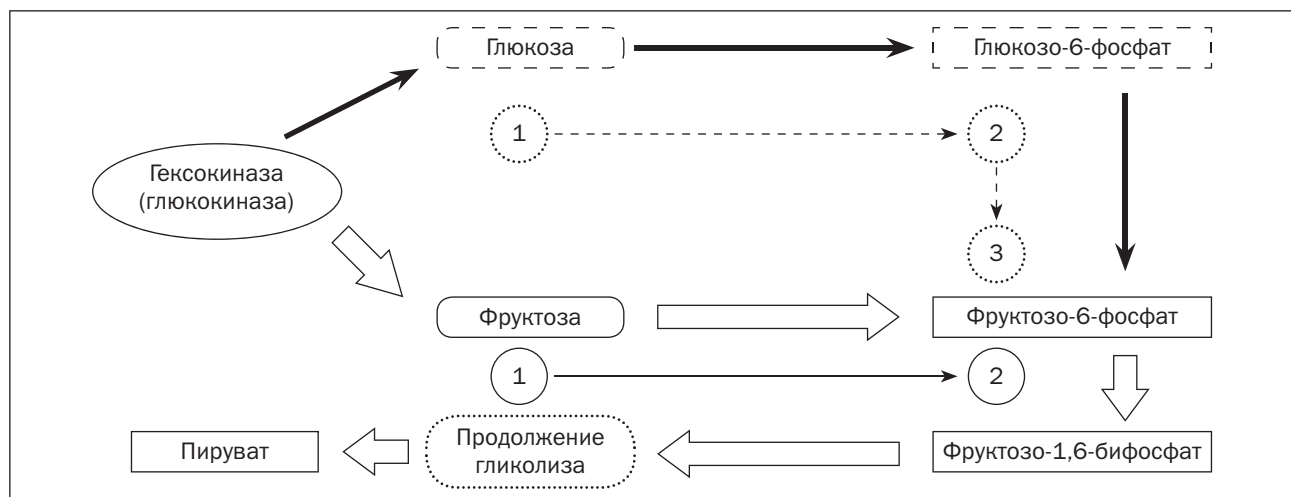


Рисунок 1. Экономичное включение гликолиза за счет катаболизма экзогенной фруктозы

экзогенной фруктозы создает возможность стабилизации, а далее — разрешения нарастания гипергликемии с ингибированием глюконеогенеза на основе конкурирующих отношений с активированием фруктозой гликолитического потока и индукции гликогенеза.

Собственные исследования охватывают 48 больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком в возрас-

те от 18 до 72 лет. Клиническое наблюдение с момента поступления продолжали до 28-го дня госпитализации в отделении.

Наблюдаемые пациенты были разделены на 2 группы по 24 человека: одна группа получала кристаллоидные и коллоидные растворы в соответствии с протоколом многокомпонентной терапии сепсиса (Multiple

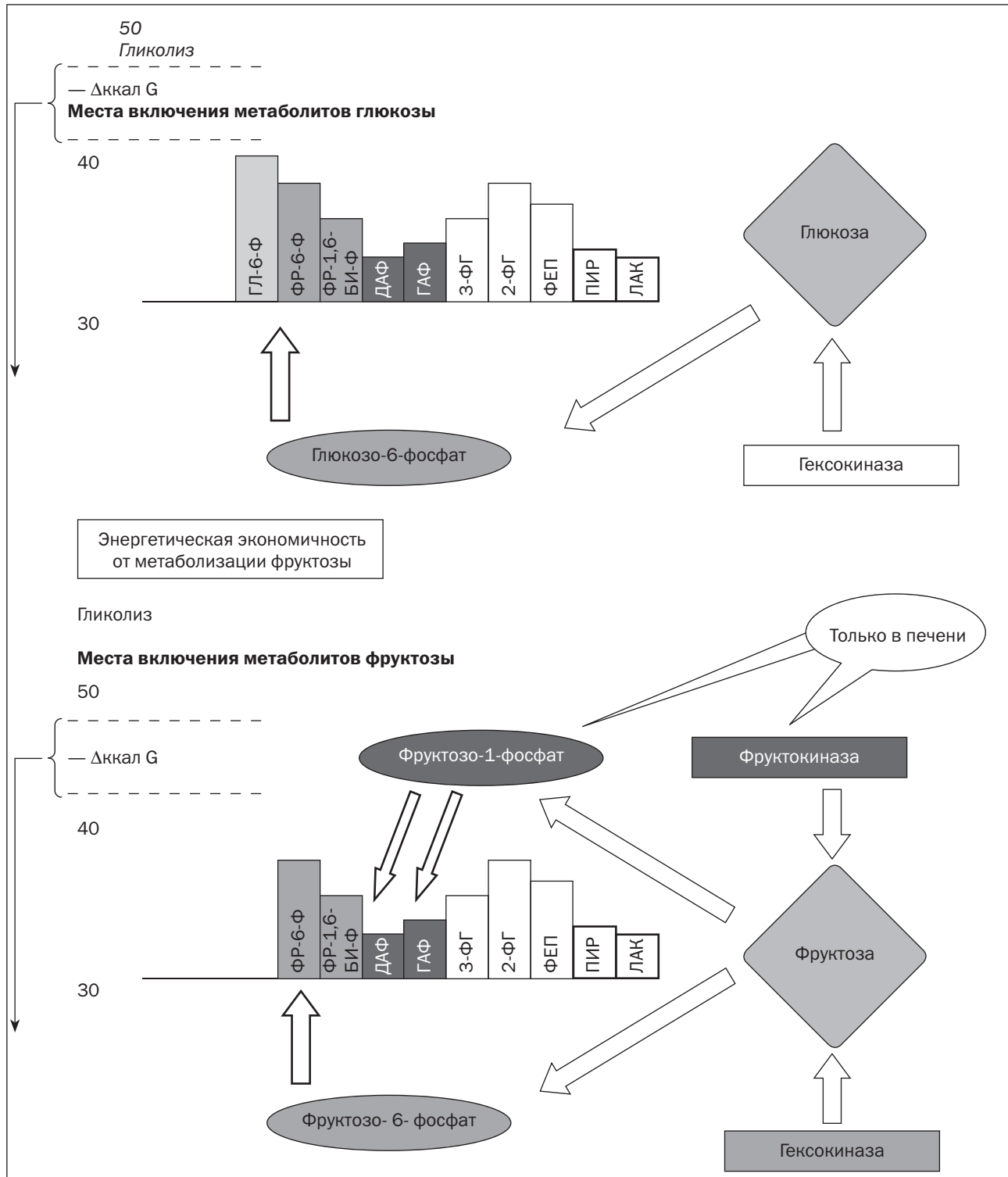


Рисунок 2. Изменение свободной энергии гликолитических реакций при метаболизации фруктозы и глюкозы в сравнительном аспекте (в модификации по А. Ленинджеру, 1976)
 Примечания: ГЛ-6-Ф — глюкозо-6-фосфат; ДАФ — диоксиацетонфосфат; ПИР — пируват; ФР-6-Ф — фруктозо-6-фосфат; ГАФ — глицеральдегид-3-фосфат; ЛАК — лактат; ФР-1,6-БИ-Ф — фруктозо-1,6-бифосфат.

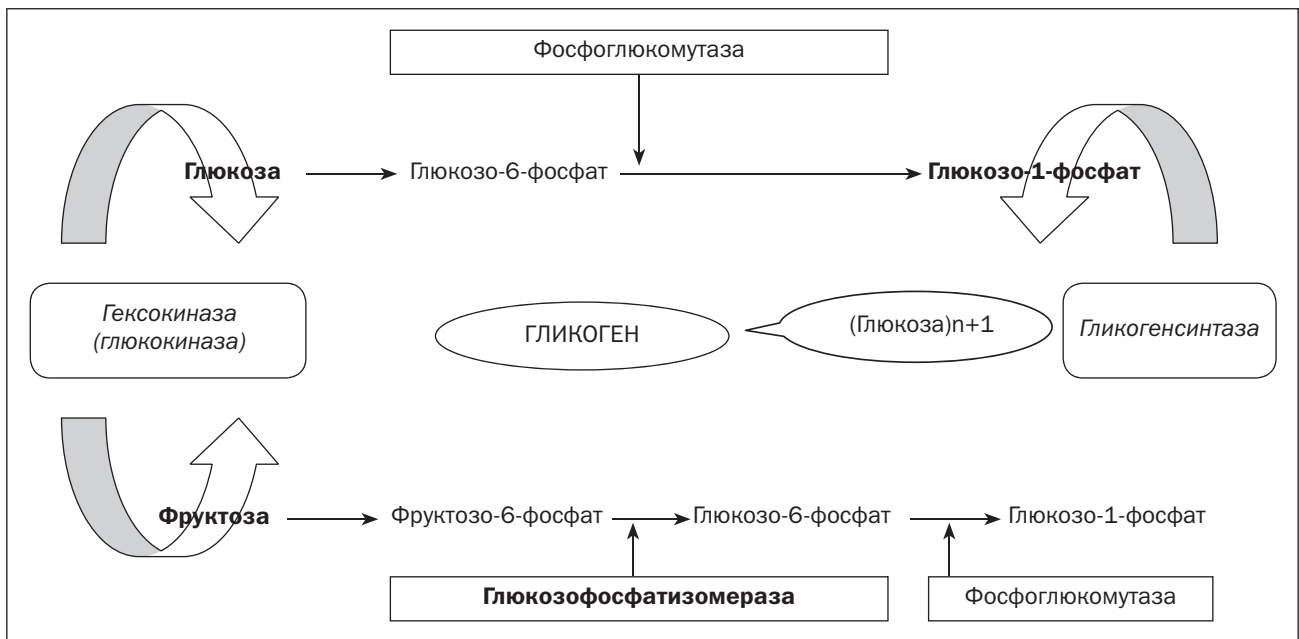


Рисунок 3. Схема синтеза гликогена в связи с метаболизмом фруктозы и глюкозы в сравнительном аспекте (в модификации Л.В. Усенко, Л.А. Мальцевой, Н.Ф. Мосенцева и др., 2006 [56])

Urgent Sepsis Therapies Protocol — The MUST Protocol) [58, 59], интенсивная терапия другой группы включала дополнительно к протоколу фруктозосодержащий раствор — гликостерил Ф10, вводимый из расчета 12–14 мл/кг/сутки в течение 12–24 часов вместо эквивалентного объема кристаллоидов. По демографическим и клиническим характеристикам больные обеих групп были сопоставимы.

Исходный уровень глюкозы крови у больных 1-й группы составил в среднем $10,98 \pm 5,21$ ммоль/л, во 2-й группе — $11,78 \pm 4,10$ ммоль/л.

Гликостерил Ф10 — инфузионный фруктозосодержащий раствор, имеющий сбалансированный полиионный состав основных электролитов, соответствующий составу плазмы крови: в 1 литре раствора содержится 136,89 ммоль/л Na^+ , 4 ммоль/л K^+ , 1,65 ммоль/л Ca^{++} , 1,25 ммоль/л Mg^{++} , 146,69 ммоль/л СГ, 100 г фруктозы (производство ЗАО «Инфузия», Украина, разрешенный к применению приказом МЗ Украина от 17.08.2005 г. № 412).

Эффективность включения в терапию гликостера Ф10 прослежена по динамике изменения ряда гомеостатических показателей, представленных в табл. 1. Как видно, у больных развивался синдром гиперметаболизма, когда исходно расход энергии составлял $1,39 \pm 0,12$ ккал/кг/ч, после включения в терапию гликостера Ф10 наблюдалось достоверное снижение, в среднем до $1,01 \pm 0,07$ ккал/кг/ч, с одновременным достоверным и отчетливым снижением лактат-пируватного соотношения — с $29,06 \pm 8,30$ ед. до $8,84 \pm 0,66$ ед. Также наблюдался эффект оптимизированной оксигенации в условиях метаболизации экзогенной фруктозы, что выражалось достоверным снижением уровня потребления (VO_2) кислорода при соответственно пропорциональном снижении лактат-пируватного соотношения в группе больных, где применялся раствор гликостера Ф10.

К концу наблюдения отмечалось заметное снижение уровня гипергликемии в группе с введением гликостера Ф10 — до $6,18 \pm 0,91$ ммоль/л (при исходном уровне $11,78 \pm 4,10$ ммоль/л; $p < 0,05$). Примечательно, что на период 3-часового наблюдения от момента инфузии гликостера Ф10 вначале отмечалось резкое повышение лактата и пирувата в крови (на 34,6 и 218 % соответственно) с последующим снижением лактата к 3-му часу наблюдения на 58,4 % от его максимальной концентрации при сохраняющейся повышенной концентрации пирувата.

Кроме того, учитывая возможность применения инсулинотерапии для коррекции гипергликемии, мы выявляли более чем двукратное снижение дозы инсулина — до 1,14 ЕД/ч (против 2,36 ЕД/ч в контрольной группе), что указывает на редукцию инсулиновой резистентности тканей к инсулину в группе, где использовался гликостерил Ф10. Первоначально проводилось струйное введение гликостера Ф10 в объеме 50–60 мл, гликостера Ф10 — 100–120 мл для быстрого достижения целевой каталитической концентрации фруктозы.

Поддержание целевой концентрации фруктозы достигалось сохранением на протяжении 12–24 часов соответствующей скорости инфузии — 60–75 мл/ч гликостера Ф10 и 120–150 мл/ч гликостера Ф5.

Полученные данные свидетельствуют о том, что модификация протокола (The MUST Protocol) путем включения сбалансированного полиионного раствора с инсулин-независимым относительно интрацеллюлярного транспорта метаболическим ингредиентом — фруктозой у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком сопровождается модуляцией метаболических изменений, что проявлялось достоверным регрессированием системного воспалительного ответа и полиорганных нарушений, более быстрым снижением степени тяжести больных

(табл. 2). Оценка эффективности лечения по конечным точкам показала снижение летальности с 25 до 16 % и длительности лечения в ОИТ с 9,3 до 6,3 дня. Побочные реакции при инфузии гликостерила отсутствовали.

Выводы

1. Нивелирование стресс-индуцированной гипергликемии при критических состояниях может быть достигнуто включением в комплекс интенсивной терапии метаболических субстратов с инсулин-не-

зависимым интрацеллюлярным транспортом, среди которых существенное значение имеют инфузионные среды, содержащие фруктозу.

2. Модификация протокола ранней целенаправленной терапии больных с тяжелым сепсисом путем включения сбалансированного полиионного раствора гликостерила Ф10 с инсулин-независимым относительно интрацеллюлярного транспорта ингридиентом — фруктозой инициирует модуляцию метаболического ответа, что проявляется снижением потребности в инсулине, нормализацией гликемии,

Таблица 1. Основные показатели гомеостаза в группах сравнения обследованных больных

Показатели	Группа I		Группа II	
	Исходные	После терапии, включающей The MUST Protocol	Исходные	После введения гликостерила Ф10
ЧСС, уд/мин	109,3 ± 9,7	93,8 ± 7,1	108,9 ± 8,6	84,1 ± 4,7*
САД, мм рт.ст.	71,3 ± 11,2	76,1 ± 9,3	70,9 ± 9,8	74,5 ± 8,8
ЦВД, мм рт.ст.	10,8 ± 3,1	103,7 ± 11,4	11,7 ± 4,8	101,4 ± 13,2
SvO ₂ , %	66,8 ± 9,8	73,1 ± 4,7	65,7 ± 9,1	71,9 ± 3,9
Дефицит ОЦК, %	26,8 ± 7,3	11,2 ± 1,7*	26,1 ± 6,9	9,33 ± 1,60*
СИ, л/мин/м ²	4,26 ± 0,38	4,24 ± 0,42	4,32 ± 0,34	3,28 ± 0,22*/**
DO ₂ , л/мин/м ²	568 ± 49	522,3 ± 41,0	564,3 ± 44,8	481,6 ± 36,0
VO ₂ , л/мин/м ²	181,3 ± 13,1	168,0 ± 11,3	178,2 ± 16,8	127,2 ± 13,7*/**
АРЭ, ккал/сут	2236 ± 173	1864 ± 108	2108 ± 131	1586 ± 79*/**
КИ, ед.	15,41 ± 4,1	12,7 ± 2,1	15,35 ± 3,70	6,78 ± 1,10*/**
Глюкоза, ммоль/л	10,98 ± 5,21	5,98 ± 1,33	11,78 ± 4,10	6,18 ± 0,91
Лактат, ммоль/л	4,41 ± 0,69	4,11 ± 0,54	4,36 ± 0,71	2,76 ± 0,55
Лактат/пируват, ед.	26,9 ± 7,3	19,1 ± 3,6	29,06 ± 8,30	8,84 ± 0,66*/**
Мочевая к-та, мкмоль/л	148,7 ± 13,1	167,3 ± 11,8	139,4 ± 13,1	317,3 ± 11,3*/**
pH, ед.	7,29 ± 0,11	7,34 ± 0,09	7,29 ± 0,09	7,36 ± 0,12
BE, ммоль/л	-4,80 ± 1,33	1,3 ± 0,9*	-4,91 ± 1,27	1,36 ± 0,88*
Осмолярность, мосм/л	301,0 ± 8,6	292,0 ± 8,1	298,3 ± 7,9	292,3 ± 6,4
Na, ммоль/л	139,8 ± 4,3	141,8 ± 3,3	141,3 ± 3,9	142,5 ± 3,7
K, ммоль/л	3,51 ± 0,84	4,16 ± 0,68	3,56 ± 0,79	4,24 ± 0,63
Хлор, ммоль/л	106,8 ± 3,6	108,1 ± 4,2	107,3 ± 2,3	107,4 ± 3,1
Анионная разница, ммоль/л	21,30 ± 0,93	16,8 ± 0,71	20,80 ± 0,86	11,03 ± 0,54*/**

Примечания: * — различия достоверны между этапами исследования ($p < 0,05$); ** — различия достоверны между группами исследования на идентичных этапах; ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — среднединамическое артериальное давление; ЦВД — центральное венозное давление; SvO₂ — сатурация O₂ в смешанной (венозной) крови; ОЦК — объем циркулирующей крови; СИ — сердечный индекс; DO₂ — доставка O₂; VO₂ — потребление O₂; АРЭ — актуальный расход энергии; КИ — катаболический индекс.

Таблица 2. Динамика показателей, отражающих состояние системного воспалительного ответа и степень тяжести больных

Показатели	Группа I		Группа II	
	Исходные	The MUST Protocol	Исходные	После введения гликостерила Ф10
С-реактивный белок, мг/л	148,0 ± 9,6	127,0 ± 7,3	151,0 ± 8,7	64,0 ± 6,1*/**
APACHE II, баллы	18,67 ± 2,30	12,3 ± 1,7	19,3 ± 2,7	8,10 ± 0,98*/**
SOFA, баллы	3,48 ± 0,86	2,16 ± 0,44	3,61 ± 0,93	1,12 ± 0,31*

Примечания: * — различия достоверны между этапами исследования ($p < 0,05$); ** — различия достоверны между группами исследования на идентичных этапах.

лактат-пируватного соотношения, торможением белкового катаболизма и гиперметаболизма, ограничением гипердинамической реакции гемодинамики.

3. Основные фармакодинамические характеристики сбалансированного полиионного фруктозосодержащего раствора гликостерил Ф10 свидетельствуют о его позитивном полимодальном влиянии на гомеостаз, выражающемся позитивным волемическим и гемодинамическим эффектом, саногенным изменением осмолярности, коррекции дисэлектrolитемии и кислотно-основного состояния.

4. Включение в комплекс интенсивной терапии больных тяжелым сепсисом и септическим шоком фруктозосодержащего раствора проявляется регрессированием системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности, более быстрым уменьшением степени тяжести больных, что обуславливает снижение летальности на 9 % и сроков пребывания больных в ОИТ на 3 суток.

Список литературы

- Обухова О.А., Кашия Ш.Р., Курмуков И.А., Салтанов И.А. Гипергликемия при критических состояниях: возможные пути решения проблемы // Медицина неотложных состояний. — 2011. — № 4. — С. 49-53.
- Рябов Г.А. Синдромы критических состояний. — М., 1994. — 368 с.
- Марино П. Интенсивная терапия. — М.: ГЭОТАР-Медцина, 1999. — 639 с.
- Шестопалов А.Е., Бутров А.В. К вопросу о роли парентерального питания в терапии интраоперационной массивной кровопотери: обзор // Российский медицинский журнал. — 2002. — № 26. — С. 1229-1234.
- Чепурина Н.Г. Парентеральное питание: Методические рекомендации. — Волгоград, 1999. — 28 с.
- Кольман Я., Рем К. Наглядная биохимия. — М., 2002. — 469 с.
- Ленинджер А. Биохимия. Молекулярные основы структуры и функций клетки. — М., 1976. — 956 с.
- Северин Е.С., Алейникова Т.Л., Осипов Е.В. Биологическая химия. — М., 2000. — 168 с.
- Марри Р.Б., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека. — М., 2004. — Т. 1. — 384 с.
- Лабори А. Регуляция обменных процессов. — М., 1970. — 384 с.
- Афанасьев В.В. Клиническая фармакология реамберина. — СПб., 2005. — 28 с.
- Kadawaki S., Okamura T., Hozawa A. et al. Relationship of elevated casual blood glucose level with coronary heart disease, cardiovascular disease and all-cause mortality in a representative sample of the Japanese population. NIPPON DATA80 // Diabetologia. — 2008. — V. 16. — P. 354-355.
- Varsheshet A., Garty M., Grossman E. et al. Admission blood glucose level and mortality among hospitalized nondiabetic patients with heart failure // Arch. Intern. Med. — 2006. — V. 166(15). — P. 1613-1619.
- Pinto D.S., Kirtane A.J., Pride Y.B. et al. Association of blood glucose with angiographic and clinical outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction (from the CLARITY-TIMI 28 study) // Am. J. Cardiol. — 2008. — V. 101(3). — P. 303-307.
- Hiesmayr M.J. Hyperglycemia and outcome after myocardial infarction and cardiac surgery: so what? // Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth. — 2006. — V. 10(3). — P. 220-223.
- Van der Horst I.C., Nijsten M.W., Vogelzang M., Zijlstra F. Persistent hyperglycemia is an independent predictor of outcome in acute myocardial infarction // Cardiovasc. Diabetol. — 2007. — V. 6. — P. 32-35.
- Kasuge M., Kimura K., Ishikawa T. et al. Persistent hyperglycemia is association with left ventricular dysfunction in patients with acute myocardial infarction // Circulation. — 2005. — V. 69(1). — P. 23-28.
- Zhao W., Hu D.Y. Registry of acute treatment in myocardial infarction investigators the impact of acute hyperglycemia on the prognosis of ST-segment elevation myocardial infarction // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. — 2007. — V. 46(10). — P. 820-823.
- 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. — V. 355(9206). — P. 773-778.
- Руднов В.С. Клиническая значимость и возможные пути коррекции гипергликемии при критических состояниях // Consilium Medicum. — 2006. — № 7. — С. 13-15.
- Віннічук С.М. Прогностичне значення стресової гіперглікемії після гострого ішемічного інсульту // Український медичний часопис. — 2003. — № 6(38). — С. 79-84.
- Kgansky N., Levy S., Knobler H. The role of hyperglycemia in acute stroke // Arch. Neurol. — 2001. — V. 58(8). — P. 1209-1212.
- Dietrich W.D., Alonso O., Busto R. Moderate hyperglycemia worsens acute blood — brain barrier injury after forebrain ischemia in rats // Stroke. — 1993. — V. 24. — P. 111-116.
- Rovilas A., Kotsou S. The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury // Neurosurgery. — 2000. — V. 46(2). — P. 335-342.
- Takanashi Y., Shinonaga M., Nakajama F. Relationship between hyperglycemia following head injury and neurological outcome // No To Shinkei. — 2001. — V. 53(1). — P. 61-64.
- Клизуненко О.М., Сорокіна О.Ю., Слінченков В.В., Мусліні В.П. і др. Компоненти інфузійно-трансфузійної терапії опікового шоку і рання нутритивна підтримка у пацієнтів з тяжкою термічною травмою // Науковий вісник Ужгородського університету. — 2006. — № 27. — С. 39-41.
- Клизуненко Е.Н., Слесаренко С.В., Сорокіна Е.Ю. і др. Использование субстратов с инсулин-независимым метаболизмом в период ожогового шока // Новости анестезиологии и реаниматологии. — 2007. — № 3. — С. 28-30.
- Сорокіна Е.Ю., Клизуненко Е.Н., Слінченков В.В. і др. Опыт использования гликостерила как компонента инфузионно-трансфузионной терапии у пациентов с тяжелой термической травмой // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2006. — № 1(а). — С. 93-95.
- Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. et al. American College of Chest Physicians/Society of critical Care medicine Consensus Conference: Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // Crit. Care Med. — 1992. — V. 20(6). — P. 864-74.
- Karunakar M.A., Stapler K.S. Does stress-induced hyperglycemia increase the risk of perioperative infectious complications in orthopaedic trauma patients? // J. Orthop. Trauma. — 2010. — V. 24(12). — P. 752-756.
- Leonidou L., Michalaki M., Leonardou A. et al. Stress-induced hyperglycemia in patients with severe sepsis: a compromising factor for survival // Am. J. Med. Sci. — 2008. — V. 336(6). — P. 467-471.
- Усенко Л.В., Мальцева Л.А., Мосенцев Н.Ф. і др. Теоретическіе і практическіе аспекты применения гликостерила при критических состояниях в период гемодинамической нестабильности. — 2006, Днепрпетровск. — 42 с.
- Ельскій В.Н., Кардаш А.М., Городник Г.А. Патофізіологія, діагностика і інтенсивна терапія тяжкої черепно-мозгової травми / Под ред. чл.-корр. АМН, проф. В.И. Черния. — Донецк, 2004. — 196 с.
- Основы инфузионной терапии: Руководство. — В. Браун, 2000. — 73 с.
- Черний В.И., Шраменко Е.К., Земляной И.В., Беренфус В.Я. Парентеральное и энтеральное питание в интенсивной терапии // Аналитическая анестезиология и интенсивная терапия. — Донецк, 2003. — Вып. 2(6). — С. 25-28.
- Гуменюк Н.И., Киркилевский С.И. Инфузионная терапия. Теория и практика. — Киев, 2004. — 207 с.
- Meier M., Nitschke M., Perras B., Steinhoff J. Ethylene glycol intoxication and xylitol infusion — metabolic steps of oxalate — induced acute renal failure // Clin. Nephrol. — 2005. — V. 63(3). — P. 225-228.
- Leidig P., Gerding W., Arns W., Ortman M. Renal oxalosis with renal failure after infusion of xylitol // Dtsch. Med. Wochenschr. — 2001. — V. 126(48). — P. 1357-1360.

39. Pfeiffer H., Weiss Fu., Karger B. et al. Fatal cerebro-renal oxalosis after appendectomy // *Int. J. Legal. Med.* — 2004. — V. 118(2). — P. 98-100.
40. Kuo L.W., Horton K., Fishman E.K. CT evaluation of multisystem involvement by oxalosis // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 2001. — V. 177(3). — P. 661-663.
41. Поліщук М.Є., Каменський О.А., Литвиненко А.Л. та ін. Застосування гіперосмолярного інфузійного препарату сорбілакт в клініці невідкладної нейрохірургії // *Український нейрохірургічний журнал.* — 2002. — № 2. — С. 94-96.
42. Гуменюк Н.И., Дзюблик Я.А., Морская Н.Д. и др. Предпосылки к применению гиперосмолярного инфузионного раствора сорбілакта у больных декомпенсированным хроническим легочным сердцем // *Український пульмонологічний журнал.* — 2003. — № 1. — С. 57-58.
43. Чепкий Л.П., Кононенко В.В., Павленко А.И. и др. Применение препарата «сорбілакт» при неотложных состояниях: Методические рекомендации. — К., 2005. — 32 с.
44. Galvez A.S., Ulloa J.A., Chiong M. et al. Aldose reductase induced by hyperosmotic stress mediates cardiomyocyte apoptosis: differential effects of sorbitol and mannitol // *J. Biol. Chem.* — 2003. — V. 278(40). — P. 384-394.
45. Chung S.S., Ho E.S., Lam K.S., Chung S.K. Contribution of polyol pathway to diabetes — induced oxidative stress // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2003. — V. 14(Suppl 3). — P. 233-236.
46. Obrosova I.G. Increased sorbitol pathway activity generates oxidative stress in tissue sites for diabetic complications // *Antioxid. Redox. Signal.* — 2005. — V. 7(11-12). — P. 1543-1552.
47. Han H.J., Lee Y.J., Park S.H. et al. High glucose-induced oxidative stress inhibits Na⁺/glucose cotransporter activity in renal proximal tubule cells // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* — 2005. — V. 288(5). — P. 988-996.
48. O'Brien M.M., Schofield P.J. Polyol — pathway enzymes of human brain // *Biochem. J.* — 1980. — V. 187. — P. 21-30.
49. Черній В.І., Шлапак І.П., Хіжнюк А.А. та ін. Місце сучасних багатоватомних спиртів (реосорбілакт, сорбілакт, ксилат) в медицині критичних станів (невідкладна хірургія, педіатрія, нейрохірургія, парентеральне живлення): Метод. реком. — Київ, 2006. — 57 с.
50. Гуменюк Н.И. Комплексные препараты на основе сорбітола — новое направление в инфузионной терапии // *Мистецтво лікування.* — 2004. — № 7 — С. 15-16.
51. Lindstad R.I., Köll P., McKinley-McKee J.S. Substrate specificity of sheep liver sorbitol dehydrogenase // *Biochem. J.* — 1998. — V. 330. — P. 479-487.
52. Николаев А.Я. Биологическая химия. — М., 2004. — 565 с.
53. McGuinness O.P., Cherrington A.D. Effect of fructose on hepatic glucose metabolism // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* — 2003. — V. 6(4). — P. 441-448.
54. Hawkins M., Gabriely I., Wozniak R. et al. Fructose improve the ability of hyperglycemia per se to regulate glucose production in type 2 diabetes // *Diabetes.* — 2002. — V. 51(3). — P. 606-614.
55. Shiota M., Galassetti P., Igawa K. et al. Inclusion of low amounts of fructose with an intraportal glucose load increases net hepatic glucose uptake in the presence of relative insulin deficiency in dog // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2005. — V. 288(6). — P. 1160-1167.
56. Nishi T., Kido Y., Ogawa A., Furuya E., Mori T. Effect of fructose on glycogen synthesis in the perfused rat liver // *Biochem. Int.* — 1990. — V. 20(2). — P. 329-335.
57. Donmoyer C.M., Lacy D.B., Zhang Y. et al. Impact of chronic fructose infusion on hepatic metabolism during TPN administration // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2002. — V. 283(6). — P. 1151-1158.
58. Мосенцев Н.Ф., Усенко Л.В., Мальцева Л.А. и др. Альтернативные компоненты коррекции микроциркуляторно-митохондриальной дисфункции у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком: Метод. реком. — 2006, Днепрпетровск. — 32 с.
59. Shapiro N.J., Nowell M., Talmor D. Blueprint for a sepsis protocol // *Academic Emergency Medicine.* — 2005. — V. 12. — P. 352-359.
60. Клизуненко Е.Н., Доценко В.В., Ехалов В.В. и др. Коррекция воды и электролитов и профилактика синдрома «капиллярной утечки» у больных в критических состояниях: Метод. реком. — 2006. — 24 с.
61. Москачев В.Г., Волхова Р.Ю. Парентеральное питание в терапевтической практике // *Лечащий врач.* — 2007. — № 2. — С. 16-18.
62. Ложкин С.Н., Свиридов С.В. Парентеральное питание. Новый подход к реализации парентерального питания — технология «три в одном» // *Consilium Medicum.* — 2005. — № 6. — С. 25-27.

Получено 18.01.13 □

Усенко Л.В., Муслин В.П., Мосенцев Н.Ф., Мосенцев М.М.
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня
ім. І.І. Мечникова»

СПОСІБ НІВЕЛЮВАННЯ СТРЕС-ІНДУКОВАНОЇ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ ПРИ ТЯЖКИХ КРИТИЧНИХ СТАНАХ

Резюме. У роботі описано спосіб корекції основного обміну в умовах екстремального стану організму, коли включаються нефізіологічні зміни метаболізму з активацією катаболізму білка та розвитком глюконеогенезу, наслідком чого є поява стрес-індукованої гіперглікемії. Цей процес розглядається як прояв загальної метаболічної відповіді, що в наведених роботі висвітлюється при гострих станах із ураженням різних життєво важливих органів і систем — серцево-судинної, центрально-нервової, термічних ураженнях та гострих септичних станах. З біохімічним обґрунтуванням і клінічним підтвердженням наведений спосіб нівелювання стрес-індукованої гіперглікемії шляхом використання екзогенної фруктози у вигляді інфузії фруктозовмісного розчину глікостерилу Ф10 при тяжкому сепсисі та септичному шоку. Фруктоза — моносахарид, інтрацелюлярний транспорт якого є інсулін-незалежним. Наведені дослідження показали переваги включення фруктози, метаболізація якої забезпечує позитивну модуляцію не тільки порушеного метаболізму глюкози, але й гомеостазу організму в цілому.

Ключові слова: глюконеогенез, гліколіз, глікогенез, фруктоза, гомеостаз, інсулін-незалежний інтрацелюлярний транспорт.

Usenko L.V., Muslin V.P., Mosentsev N.F., Mosentsev N.N.
State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy
of Ministry of Public Health of Ukraine»
Municipal Institution «Dnipropetrovsk Regional Clinical
Hospital named after I.I. Mechnikov»,
Dnipropetrovsk, Ukraine

METHOD OF LEVELING STRESS-INDUCED HYPERGLYCEMIA IN SEVERE CRITICAL STATES

Summary. This paper describes a method for correction of the basic metabolism in extreme condition of the body when unphysiological metabolic changes with the activation of protein catabolism and the development of gluconeogenesis are involved. This results in stress-induced hyperglycemia. This process is considered as a manifestation of the general metabolic response, which is covered for acute conditions with the defeat of various vital organs and systems — cardiovascular and central nervous, thermal injury, severe sepsis. From a biochemical rationale and clinical evidence, a way of leveling the stress-induced hyperglycemia by exogenous fructose in the form of infusion of glycosteril F10, fructose-containing solution, in severe sepsis and septic shock is described. Fructose — monosaccharide, intracellular transport of which is insulin-independent. Studies have shown the benefits of fructose including, which is metabolization provides not only a positive modulation of impaired glucose metabolism, but also and homeostasis of the organism as a whole.

Key words: gluconeogenesis, glycolis, glycogenesis, fructose, homeostasis, insulin-independent intracellular transport.