

ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ КОНТРОЛЬ ГЛИКЕМИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ОПЕРАЦИИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ



© Е.З. Голухова, Н.И. Булаева, Л.С. Лифанова*, Я.В. Пуговкина

Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Согласно данным многочисленных исследований, периоперационная гипергликемия служит фактором риска развития различных осложнений, включая летальный исход, как у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2), так и у пациентов без диабета. В настоящее время весьма актуальным представляется поиск наиболее эффективного и безопасного метода контроля и коррекции периоперационной гипергликемии.

ЦЕЛЬ. Повышение эффективности периоперационного контроля гликемии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и СД2 при использовании системы непрерывного мониторингирования глюкозы (НМГ) и инфузии инсулина для снижения риска послеоперационных осложнений.

МЕТОДЫ. В проспективное исследование включены 97 больных стабильной ИБС и многососудистым поражением коронарного русла, которым была выполнена операция коронарного шунтирования (КШ). Всем больным проводился контроль гликемии в периоперационном периоде (72 ч) с помощью системы НМГ. Основная группа из 48 больных ИБС и СД2 была разделена на две подгруппы: в первой инфузия инсулина осуществлялась через систему помпы MiniMed Paradigm Veo 554/754 с учетом данных НМГ; во второй проводилось болюсное внутривенное введение инсулина по стандартному внутрибольничному протоколу в раннем послеоперационном периоде без учета данных НМГ. У всех больных проанализирован уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) перед операцией, через 1 ч, 12 ч и на 7-е сутки после операции. Конечными точками выбраны летальные исходы и осложнения в раннем послеоперационном периоде (до 7 сут): посткардиотомный синдром (ПКТС), пневмония, медиастинит, сепсис, острая почечная недостаточность, острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), нарушение ритма сердца, а также длительность пребывания в отделении реанимации и общая продолжительность госпитализации.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Выявлена стойкая гипергликемия (выше 10 ммоль/л) согласно данным НМГ в обеих группах пациентов (с СД2 и без диабета), которая сохранялась в течение 48 ч после операции, причем у больных СД2 уровень глюкозы был достоверно выше ($p < 0,05$). В подгруппе больных СД2 с помповой подачей инсулина с учетом данных НМГ в большинстве случаев (67%) отмечалось достижение целевого значения глюкозы (8,3 до 10,0 ммоль/л) в раннем послеоперационном периоде в течение 72 ч. У пациентов, которым осуществлялись внутривенные инъекции инсулина без учета данных НМГ, целевые значения были достигнуты лишь в 37% случаев. Не зарегистрировано ни одного эпизода гипогликемии в обеих подгруппах. При помповой подаче инсулина отмечалось снижение уровня вч-СРБ ($p < 0,05$) и частоты возникновения ПКТС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Мы показали эффективность и безопасность использования системы НМГ и инфузии инсулина у больных ИБС и СД2 при КШ в отношении контроля гипергликемии и снижения частоты развития ПКТС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемическая болезнь сердца; сахарный диабет 2 типа; помповая инсулинотерапия; посткардиотомный синдром; коронарное шунтирование

PERIOPERATIVE GLYCEMIC CONTROL IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND DIABETES MELLITUS TYPE 2 UNDERGOING CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING: RESULTS OF PILOT STUDY

© Elena Z. Golukhova, Naida I. Bulaeva, Liubov S. Lifanova*, Yaroslava V. Pugovkina

A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

BACKGROUND: According to different studies, diabetes mellitus type 2 (DM2) is associated with higher mortality after undergoing coronary artery bypass grafting (CABG). Perioperative hyperglycaemia, even in non-DM2 patients, is associated with adverse outcomes after CABG. Thus, successful perioperative blood glucose control (BGC) is mandatory to reduce the risk of death and postoperative complications. Nowadays, the most effective method for BGC in the operating room is still unknown.

AIMS: To assess the continuous glucose monitoring (CGM) efficacy in association with insulin pump therapy in patients with coronary artery disease (CAD) and DM2 undergoing CABG in intra- and early postoperative periods.



METHODS: The study involved 97 patients undergoing isolated CABG. Patients were divided into two groups: 48 patients with DM2 and 49 patients without DM2. In both groups of patients, we used CGM in intra- and early postoperative periods (72 hours). In some patients with DM2, CGM was associated with insulin pump therapy (MiniMed Paradigm Veo 554/754) to successfully control postoperative glucose level. Besides commonly used tests (such as HbA_{1c} and lipid profile), we analysed high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) levels before surgery, and then at 1 hour, 12 hours and 7 days after CABG in order to estimate their prognostic value.

RESULTS: During the 48 hours after CABG, there was a trend towards having higher glucose levels in both groups of patients with and without DM2 according to CGM. In patients with DM2, the glucose level was significantly increased ($p < 0,05$). Insulin pump therapy resulted in glycemic control improvement in early follow-up (72 hours). Moreover, there were no hypoglycaemic episodes in patients on insulin pump therapy and also in patients prescribed bolus insulin therapy. We revealed the trend towards lower rate of postpericardiotomy syndrome (PCTS) in patients on insulin pump therapy compared to patients prescribed bolus insulin therapy in the early postoperative period ($p = 0,1$). Hs-CRP level was lower in patients with DM2 who were on insulin pump therapy compared to patients prescribed bolus insulin therapy in the early postoperative period ($p < 0,05$). This most likely confirms that insulin pump therapy decreases systemic inflammatory response.

CONCLUSIONS: Thus, we demonstrated the CGM feasibility, safety and efficacy in association with insulin pump therapy in patients with DM2 undergoing CABG.

KEYWORDS: coronary artery disease; diabetes mellitus type 2; insulin infusion system; postpericardiotomy syndrome; coronary bypass

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему занимает лидирующую позицию в структуре причин смертности трудоспособного населения во всем мире. Однако, по данным Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации, показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний снизился с 2003 г. и за период январь-сентябрь 2018 г. составил 585 случаев на 100 тысяч населения, что на 30% ниже, чем за тот же период наблюдения в 2008 г. По мнению экспертов, подобная позитивная тенденция главным образом связана с увеличением охвата граждан диспансеризацией, повышением эффективности мер по ограничению потребления алкоголя и табака, а также доступностью медицинской помощи, в том числе высокотехнологичной. Как известно, сахарный диабет 2 типа (СД2) способствует прогрессированию коронарного атеросклероза и считается одним из основных сердечно-сосудистых факторов риска. В Российской Федерации общая численность пациентов с СД2 на начало 2018 г. составила 4,15 млн (3% населения РФ), что практически в два раза превосходит показатель 2007 г. [1]. Увеличение продолжительности жизни, урбанизация, малоподвижный образ жизни и изменение пищевого поведения играют определяющую роль в формировании подобного эпидемиологического тренда. У 70% пациентов с СД2 в течение первых 5 лет заболевания (в зависимости от качества компенсации) выявляют многососудистое поражение коронарного русла [2]. В основе патогенеза развития СД2 лежат многочисленные сложные нарушения углеводного и липидного обменов, которые способствуют возникновению хронической гипергликемии и реализации механизмов глюкозо- и липотоксичности, запуская целый каскад неблагоприятных реакций, приводящих к прогрессированию эндотелиальной дисфункции [3–5].

Стоит отметить, что сегодня около 50% пациентов, которым была проведена операция коронарного шунтирования (КШ), страдают СД2 [6]. Однако гипергликемия в послеоперационном периоде развивается и у больных без СД2 как стрессовая реакция организма на оперативное вмешательство. Безусловно, интенсивная инсулинотерапия у пациентов, подвергающихся оперативным

вмешательствам, в том числе кардиохирургическим, служит наиболее эффективной стратегией достижения и поддержания нормогликемии. При этом строгий гликемический контроль с узким целевым диапазоном повышает риск развития гипогликемических состояний и увеличивает смертность в этой группе больных. Необходимо отметить, что на фоне соблюдения привычных алгоритмов контроля гликемии один раз в 1–3 ч в периоперационном периоде гипогликемии могут оставаться нераспознанными и приводить к неадекватным действиям по коррекции терапии. Ввиду пристального внимания к аспектам безопасности стратегий гликемического контроля использование систем непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) становится все более распространенным методом и важной составляющей интра- и послеоперационного ведения пациентов как с СД2, так и без данного заболевания [7]. Также благодаря многообразию современных технологий можно не только регистрировать уровень глюкозы, но и с помощью специальных систем подачи инсулина поддерживать ее уровень в диапазоне допустимых значений без риска развития гипогликемии.

ЦЕЛЬ

Оценка эффективности периоперационного контроля гликемии у больных ИБС и СД2 при использовании системы НМГ и инфузии инсулина для снижения риска послеоперационных осложнений.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

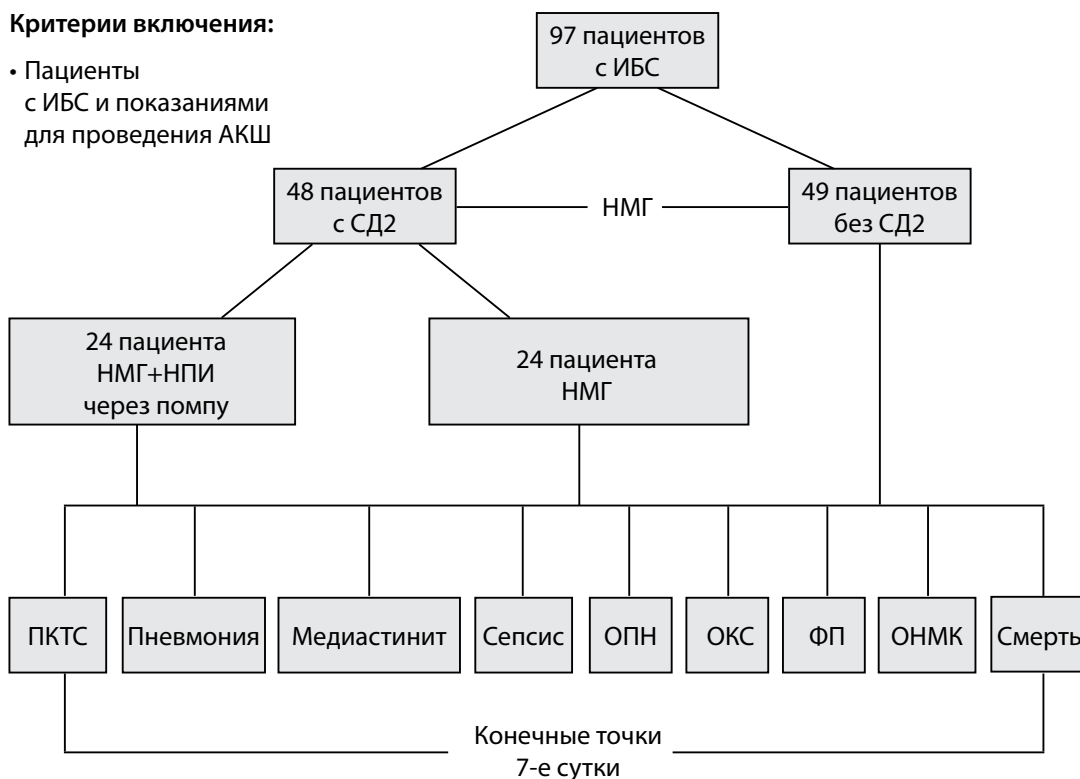
Проведено интервенционное неослепленное одноцентровое проспективное контролируемое нерандомизированное исследование с участием больных ИБС (рис. 1).

Критерии соответствия

В исследование включены больные стабильной ИБС с многососудистым поражением коронарного русла

Критерии включения:

- Пациенты с ИБС и показаниями для проведения АКШ

**Критерии исключения:**

- СД 1 типа (СД1)
- Активный гепатит любой этиологии
- ОНМК в течение последнего месяца
- Психические расстройства
- Тяжелые инфекционные заболевания
- Злокачественные новообразования, лейкоз
- Аллергические реакции на йодсодержащие контрастные препараты
- Кровотечения из ЖКТ в течение последнего месяца

Рис. 1. Дизайн исследования.

Примечания*: СД2 – сахарный диабет 2 типа; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АКШ – аортокоронарное шунтирование; НМГ – непрерывный мониторинг глюкозы; НПИ – непрерывная подача инсулина; ПКТС – посткардиотомный синдром; ОПН – острая почечная недостаточность; ОКС – острый коронарный синдром; ФП – фибрилляция предсердий; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

в возрасте от 41 до 77 лет, которым показано выполнение операции КШ согласно национальным и международным рекомендациям.

Критерии исключения: СД 1 типа, активный гепатит любой этиологии, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в течение месяца до момента включения, психические расстройства, тяжелые инфекционные заболевания, злокачественные новообразования, лейкоз, аллергические реакции на йодсодержащие контрастные препараты, кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в течение последнего месяца.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе одного центра – ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России Москва

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период с 2016 по 2018 гг. Анализ данных проведен в 2019 г.

Описание медицинского вмешательства

Всем больным до и после операции проводился комплекс неинвазивных исследований, включающий стандартную электрокардиографию (ЭКГ), холтеровское ЭКГ-мониторирование, трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ), а также лабораторные методы обследования: общий и биохимический анализы крови, основные показатели свертывающей системы крови. До операции всем пациентам выполнялось ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей,

а также селективная коронарография. В рамках предоперационной подготовки у пациентов с СД2 проводился контроль гликемического профиля и уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Достижение целевых значений HbA_{1c} было необходимым условием для выполнения КШ. Также в случае приема больным пероральных антигипергликемических препаратов (АГП) за 48 ч до оперативного вмешательства производилась отмена бигуанидов, а за 24 ч – препаратов сульфонилмочевины, после чего осуществлялся переход на инсулинотерапию в базисно-болюсном режиме под контролем эндокринолога. Операции КШ были выполнены на работающем сердце при подключении параллельного искусственного кровообращения (ИК) в условиях нормотермии и по методике OPCAB (off-pump coronary artery bypass) без использования ИК. У всех пациентов осуществлялся забор венозной крови до операции, через 1 ч, 12 ч и на 7-е сутки после операции для оценки уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ).

Всем больным проводился контроль гликемии в интра- и раннем послеоперационном периодах (в течение 72 ч) с помощью системы НМГ, интегрированной в инсулиновую помпу MiniMed Paradigm Veo 554/754. Сенсор (Medtronic Enlite), введенный подкожно за несколько часов до оперативного вмешательства в область трапециевидной мышцы спины слева от VII шейного позвонка, регистрировал значения гликемии в интерстициальной жидкости каждые 5 минут с последующей передачей данных через трансмиттер непосредственно на помпу. Основная группа пациентов была разделена на две подгруппы: в первой коррекция гликемии осуществлялась в непрерывном режиме с использованием короткого

инсулина через систему подачи инсулиновой помпы с учетом данных НМГ, получаемых в режиме реального времени (инфузия инсулина осуществлялась с момента поступления больного в отделение реанимации); во второй применялось внутривенное болюсное введение короткого инсулина с учетом уровней глюкозы в образцах венозной крови, получаемой по традиционному внутрибольничному протоколу 1 раз в 3 ч. Во второй подгруппе данные НМГ при введении инсулина во внимание не принимались; использовались для изучения особенностей дисгликемии. В группе контроля тактика ведения была аналогична второй подгруппе

Основной исход исследования

Конечными точками исследования выбраны летальные исходы и осложнения, развивающиеся в раннем послеоперационном периоде (до 7 сут): посткардиотомный синдром (ПКТС), пневмония, медиастинит, сепсис, острая почечная недостаточность (ОПН), острый коронарный синдром (ОКС), ОНМК, фибрилляция предсердий; а также длительность пребывания в отделении реанимации и общая продолжительность госпитализации.

Анализ в подгруппах

Исследуемые больные стабильной ИБС были разделены на две группы: группа пациентов с СД2 и группа контроля.

- В основную группу включены больные с верифицированным диагнозом СД2 согласно диагностическим критериям СД и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999–2013), которым была выполнена операция КШ.
- В контрольную группу включены пациенты без СД2, которым также была проведена операция КШ.

Дополнительно группу больных СД2 разделили на две подгруппы независимо от каких-либо факторов.

- В первой подгруппе коррекция гликемии осуществлялась с использованием системы подачи инсулина с помощью помпы с учетом данных НМГ.
- Во второй подгруппе применялось внутривенное болюсное введение инсулина короткого действия с учетом уровней глюкозы в образцах венозной крови, получаемой по традиционному внутрибольничному протоколу 1 раз в 3 ч; данные НМГ во внимание не принимались.

Методы регистрации исходов

В интра- и раннем послеоперационном периодах уровень глюкозы определялся двумя способами согласно дизайну исследования.

1. Глюкозооксидантный электрохимический метод на биохимическом анализаторе Synchron – CX7, исследовалась сыворотка венозной крови каждые 3 ч.
2. НМГ с помощью системы, интегрированной в инсулиновую помпу MiniMed Paradigm Veo 554/754, в течение 72 ч в режиме реального времени.

Калибровка системы НМГ осуществлялась при регулярном (каждые 8 ч) использовании портативного прибора OneTouchUltra.

Лабораторное исследование маркера системного воспаления – вч-СРБ производилось при взятии образцов периферической венозной крови. Пробы центри-

фугировались при комнатной температуре на скорости 3000 оборотов в течение 10 минут. В дальнейшем полученная сыворотка или плазма отделялась и замораживалась при температуре -40°C . Образцы размораживались непосредственно перед проведением анализа. Анализ вч-СРБ проводился высокочувствительным методом кинетической турбидиметрии – набор Beckmann culture.

Запись ЭКГ покоя проводилась по стандартной методике на 12-канальном электрокардиографе MWZ BIOSSET 8000 (Германия) со скоростью лентопротяжного механизма 25 мм/с. При регистрации ЭКГ использовались 12 стандартных отведений.

Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате PhilipsiE-33 (Philips Medical Systems, Bothell, WA) трансторакальным датчиком S5-1 (2-4MHz).

Этическая экспертиза

Согласно протоколу №2 заседания локального этического комитета ФГБУ «НЦССХ им. А.Н. Бакулева» от 21 марта 2016 г., исследование не нуждалось в проведении этической экспертизы. При поступлении в НЦССХ им. А.Н. Бакулева все пациенты в обязательном порядке подписывают документы правового характера – согласие на госпитализацию, инвазивную диагностическую процедуру, хирургическое вмешательство (все документы хранятся в архиве Центра).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы SPSS Statistics 21. Для количественных параметров были вычислены медианы, первый (Q1) и третий (Q3) квартили, для качественных данных рассчитаны частоты. Для анализа статистической значимости параметров использовался точный критерий Фишера и U-критерий Манна–Уитни. Обнаруженные отличия групп считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включены 97 пациентов со стабильной ИБС и многососудистым поражением коронарного русла (73 мужчины и 24 женщины) в возрасте от 41 до 77 лет ($62,3 \pm 6$), которым было показано выполнение операции КШ. В основную группу входили 48 больных ИБС и СД2, которым была выполнена операция КШ. Контрольную группу составили 49 пациентов с ИБС без СД2, которым также была проведена операция КШ. Обе группы были сопоставимы по основным демографическим и антропометрическим параметрам, характеру сопутствующей патологии, условиям выполнения операции КШ (табл. 1).

Основные результаты исследования

По предварительным результатам исследования мы выявили стойкую гипергликемию (выше 10 ммоль/л) согласно данным НМГ в обеих группах пациентов (с СД2 и без СД2), которая сохранялась в течение 48 ч после операции, причем у больных СД2 уровень глюкозы был значимо выше ($p < 0,05$) (рис. 2).

Таблица 1. Базовые клинико-инструментальные характеристики пациентов с ишемической болезнью сердца

Параметр	Основная группа (ИБС и СД2+) n=48	Контрольная группа (ИБС и СД2-) n=49	p
Возраст, лет	63,5 [60; 68]	62 [58,5; 64,5]	ns
Пациенты мужского пола, n	32	41	ns
ИМТ, кг/м ²	30,45 [28,4; 32,9]	28,7 [26,8; 31,7]	ns
Длительность ИБС, лет	4 [2; 11]	3,0 [1,0; 7,5]	ns
Постинфарктный кардиосклероз, %	64,6	53,1	ns
Артериальная гипертензия, %	93,8	81,6	ns
Острое нарушение мозгового кровообращения, %	10,4	2	ns
Хроническая ишемия нижних конечностей, %	6,3	6,1	ns
Фибрилляция предсердий, %	8,3	6,1	ns
Креатинин, мкмоль/л	81,9 [74,8; 101,1]	84,2 [77,0; 103,0]	ns
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	75,0 [62,8; 89,5]	87,0 [73,5; 93,5]	0,036
вч-СРБ, мг/л * >3 мг/л – высокий риск ССЗ	4,4 [0,08; 9,2]	4,2 [0,375; 6]	ns
Общий холестерин, ммоль/л	4,33 [3,69; 4,98]	4,5 [3,84; 5,27]	ns
Триглицериды, ммоль/л	1,79 [1,08; 2,31]	1,29 [0,91; 1,98]	ns
ЛПНП, ммоль/л	2,36 [1,79; 2,88]	2,7 [1,96; 3,21]	ns
ЛПВП, ммоль/л	1,06 [0,96; 1,12]	1,21 [1,0; 1,5]	ns
Глюкоза в плазме венозной крови, ммоль/л	7,09 [5,5; 8,7]	5,3 [4,8; 6,2]	0,002
Гликированный гемоглобин, %	6,7 [6,1; 7,65]	5,4 [5,15; 5,8]	0,0001
ФВ ЛЖ, %	60 [53,5; 64,0]	61 [56,85; 64,5]	ns
КДО, мл	129 [108; 160]	130 [116; 150,5]	ns
МЖП, мм	13 [12; 14]	13 [12; 14]	ns
ИК (%)	38,5	43,4	ns

Примечания*: СД2 – сахарный диабет 2 типа; ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КДО – конечный диастолический объем; МЖП – межжелудочковая перегородка; ИК – искусственное кровообращение.

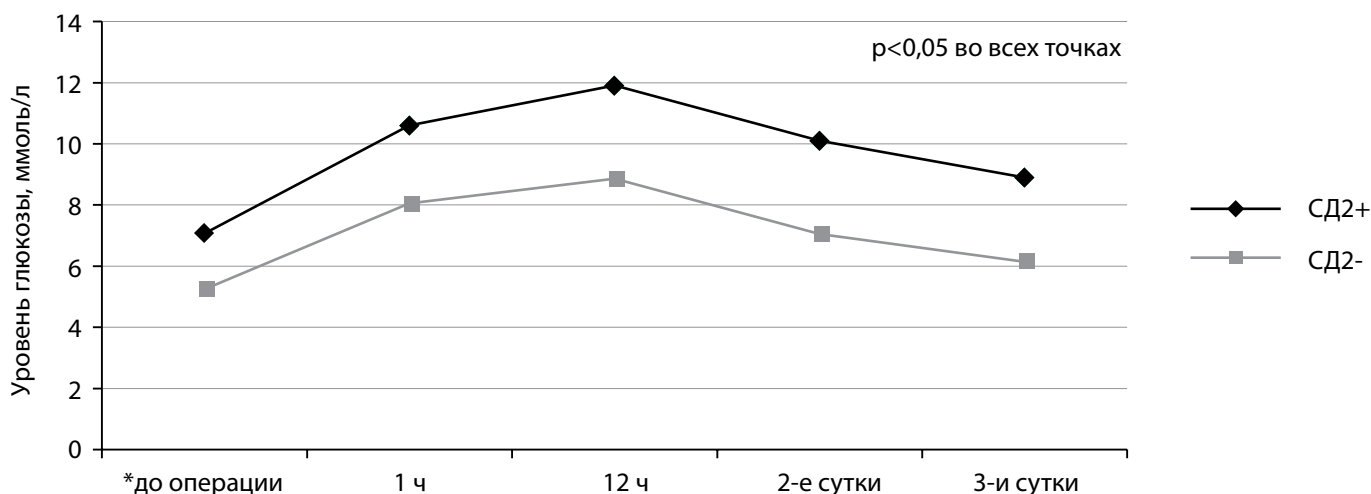


Рис. 2. Динамика уровня гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа и без него в периоперационном периоде согласно данным непрерывного мониторинга глюкозы.

Примечания*: уровень глюкозы (Me [Q25; Q75]) в группе больных сахарным диабетом 2 типа (СД2+) до операции – 7,08 [5,5; 8,6]; через 1 ч после операции – 10,6 [7,93; 13,2]; через 12 ч после операции – 11,9 [9,2; 14,55]; на 2-е сутки – 10,1 [7,93; 13,85]; на 3-и сутки – 8,9 [6,65; 10,15] ммоль/л. Уровень глюкозы составил в группе пациентов без диабета (СД2-) до операции – 5,25 [4,9; 6,4]; через 1 ч после операции – 8,05 [7,2; 9,35]; через 12 ч после операции – 8,85 [7,0; 11,05]; на 2-е сутки – 7,05 [6,03; 8,25]; на 3-и сутки – 6,15 [5,43; 7,48] ммоль/л. Статистически значимое различие между группами ($p < 0,05$) при расчете U-критерия Манна–Уитни достигнуто во всех точках.

В подгруппе больных СД2 при инфузии инсулина через систему помпы MiniMed Paradigm Veo 554/754 с учетом данных НМГ в большинстве случаев (67%) отмечалось достижение целевого значения глюкозы (от 8,3 до 10,0 ммоль/л) в раннем послеоперационном периоде (в течение 72 ч). Напротив, у пациентов, которым осуществлялись внутривенные инъекции инсулина по стандартному внутрибольничному протоколу без учета данных НМГ, целевые значения глюкозы были достигнуты лишь в 37% случаев. Стоит отметить, что нами не было зарегистрировано ни одного эпизода гипогликемии (уровень глюкозы менее 3,9 ммоль/л) у больных СД2 в обеих подгруппах (рис. 3).

В подгруппе больных, которым проводилось непрерывное введение инсулина через систему помпы MiniMed Paradigm Veo 554/754, отмечалось снижение уровня вч-СРБ ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами, которым осуществлялись внутривенные инъекции инсулина в раннем послеоперационном периоде, причем на 7-е сутки после операции концентрации вч-СРБ были сопоставимы в обеих подгруппах пациентов с СД2 (рис. 4).

Мы не выявили значимых отличий в отношении частоты развития таких осложнений, как ОКС, ОНМК, инфекционно-воспалительные заболевания (пневмония, медиастинит, сепсис), ОПН в обеих подгруппах боль-

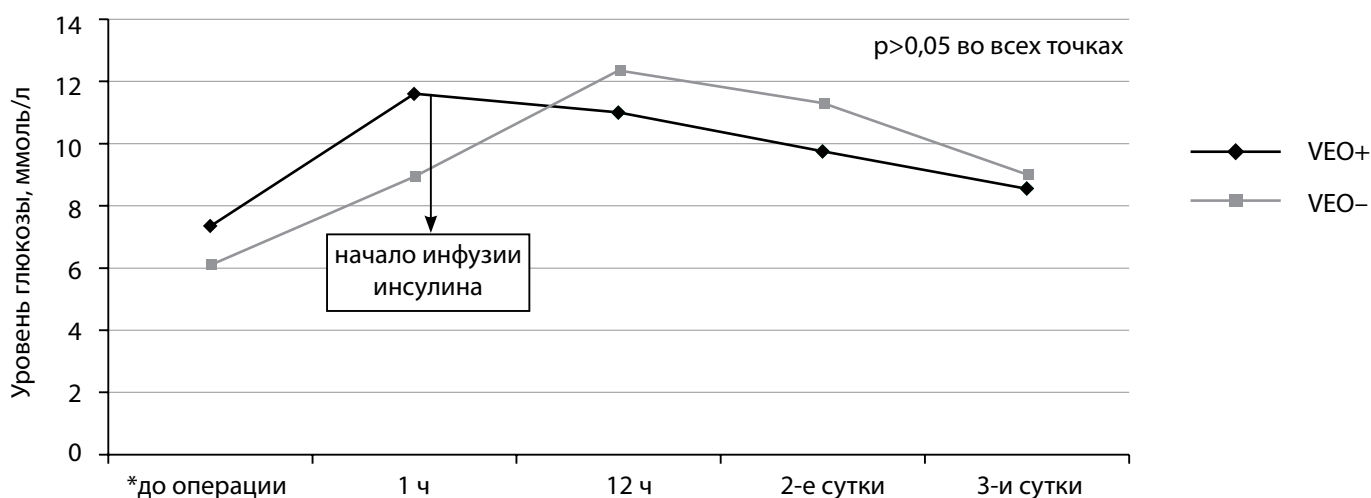


Рис. 3. Динамика уровня гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа при непрерывном введении инсулина через систему подачи помпы MiniMed Paradigm Veo 554/754 и при его внутривенном болюсном введении в периоперационном периоде согласно данным непрерывного мониторингирования глюкозы.

Примечания*: уровень глюкозы (Me [Q25; Q75]) в подгруппе больных, которым осуществлялась непрерывная инфузия инсулина с помощью помпы (VEO+), до операции – 7,35 [5,63; 9,15]; через 1 ч после операции – 11,6 [9,78; 15,1]; через 12 ч после операции – 11,0 [9,2; 14,2]; на 2-е сутки – 9,75 [7,73; 11,4]; на 3-и сутки – 8,55 [6,28; 9,89] ммоль/л. Уровень глюкозы в подгруппе больных, которым осуществлялись внутривенные болюсные инъекции инсулина (VEO–), до операции – 6,25 [4,9; 6,4]; через 1 ч после операции – 8,94 [7,34; 11,1]; через 12 ч после операции – 12,35 [8,73; 15,85]; на 2-е сутки – 11,3 [8,24; 14,15]; на 3-и сутки – 9,0 [7,45; 10,85] ммоль/л. Статистически значимое различие между группами при расчете U-критерия Манна–Уитни не достигнуто во всех точках.

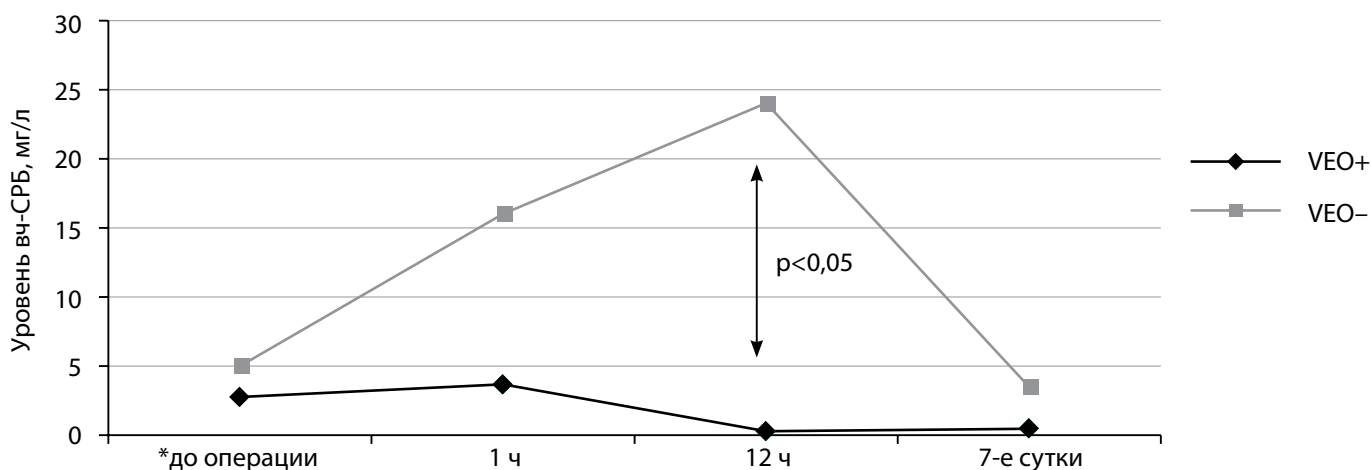


Рис. 4. Динамика уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) у больных сахарным диабетом 2 типа при непрерывном введении инсулина через систему подачи помпы MiniMed Paradigm Veo 554/754 и при его внутривенном болюсном введении в периоперационном периоде.

Примечания*: уровень вч-СРБ (Me [Q25; Q75]) в подгруппе больных, которым осуществлялась непрерывная инфузия инсулина с помощью помпы (VEO+), до операции – 2,77 [0,19; 4,4]; через 1 ч после операции – 3,67 [1,2; 5,1]; через 12 ч после операции – 0,3 [0,1; 0,7]; на 7-е сутки – 0,5 [0,3; 1,4] мг/л. Уровень вч-СРБ в подгруппе больных, которым осуществлялись внутривенные болюсные инъекции инсулина (VEO–), до операции – 5 [0,9; 6,1]; через 1 ч после операции – 16,0 [5,7; 19,1]; через 12 ч после операции – 24,0 [7,2; 28]; на 7-е сутки – 3,5 [0,4; 3,9] мг/л. Стрелкой указана точка, в которой достигнуто статистически значимое различие между группами ($p < 0,05$) при расчете U-критерия Манна–Уитни.

ных СД2 в раннем послеоперационном периоде. Нами не было зарегистрировано ни одного летального случая среди пациентов с СД2, а также достоверной разницы в длительности пребывания в отделении реанимации и общей продолжительности госпитализации среди больных СД2 обеих подгрупп (1 – пациенты, которым осуществлялась подача инсулина в помповом режиме с учетом данных НМГ; 2 – болюсное введение инсулина согласно внутрибольничному протоколу). Однако наблюдалось снижение частоты возникновения ПКТС в раннем послеоперационном периоде у больных с непрерывным введением инсулина через систему помпы MiniMedParadigmVeo 554/754 по сравнению с пациентами, которым проводились внутривенные инъекции инсулина. В отношении же частоты развития фибрилляции предсердий (ФП) зафиксирован противоположный тренд: увеличение случаев возникновения ФП в раннем послеоперационном периоде у больных с непрерывным введением инсулина через систему подачи помпы MiniMedParadigmVeo 554/754 по сравнению с пациентами, которым проводились внутривенные инъекции инсулина (рис. 5).

Нежелательные явления

Нежелательных явлений в ходе проведения исследования не возникло.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Согласно данным представленного пилотного исследования, использование системы НМГ в сочетании с подачей инсулина через помпу повышает эффективность контроля гликемии в периоперационном периоде и способствует снижению частоты развития ПКТС. Однако нам не удалось продемонстрировать преимущество применения данного подхода в уменьшении риска возникновения других, наиболее грозных, послеоперационных осложнений, прежде всего, инфекционно-воспалительных заболеваний.

Обсуждение основного результата исследования

Гликемия в интра- и раннем послеоперационном периоде: основные тенденции

Согласно данным нашего исследования, у всех больных независимо от наличия СД2 отмечалась стойкая гипергликемия (выше 10 ммоль/л) в течение 48 ч после операции согласно данным НМГ. Стоит отметить, что максимальное значение уровня глюкозы было зарегистрировано в первые 12 ч после операции, что, вероятнее всего, свидетельствует о развитии стрессовой гипергликемии как защитной реакции организма на оперативное вмешательство. Известно, что уровень гликемии коррелирует со степенью выраженности стрессовой реакции организма, и при высокой концентрации глюкозы в крови больного в периоперационном периоде чаще наблюдаются неблагоприятные исходы. В настоящее время поиск оптимального допустимого значения гипергликемии и метода ее эффективной коррекции в периоперационном периоде служит предметом многочисленных исследований во всем мире [8, 9].

Контроль гликемии: какой из подходов наиболее эффективен?

Как описано выше, в качестве альтернативного подхода к контролю гликемии в раннем послеоперационном периоде мы использовали систему помпы MiniMed Paradigm Veo 554/754 и сравнивали полученные данные с результатами применения стандартного внутрибольничного протокола. Прежде всего, на основании анализа ряда исследований мы выбрали целевое значение уровня глюкозы в диапазоне от 8,3 до 10,0 ммоль/л в раннем послеоперационном периоде (согласно рекомендациям Европейской ассоциации торакальных хирургов по периоперационному ведению больных при кардиохирургических вмешательствах). Согласно полученным данным, достижение вышеуказанного целевого значения глюкозы в раннем послеоперационном периоде (в течение 72 ч) при инфузии инсулина через систему помпы MiniMed Paradigm Veo 554/754 с учетом данных НМГ отмечалось в большем числе случаев, чем при использовании стандартного внутрибольничного протокола. На наш взгляд,

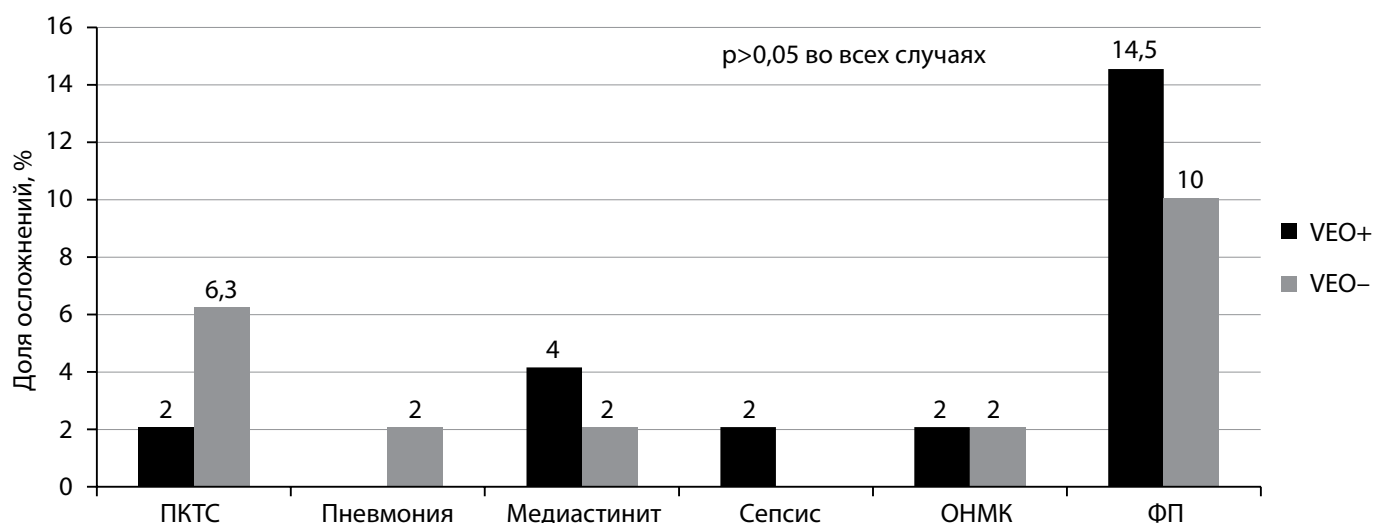


Рис. 5. Доля осложнений в раннем послеоперационном периоде среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от использования помпового контроля гликемии.

Примечания*: ПКТС – посткардиотомный синдром; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ФП – фибрилляция предсердий; VEO+ – использование инсулиновой помпы. Статистически значимое различие между группами при расчете точного критерия Фишера не достигнуто во всех случаях.

благоприятное прогностическое значение имеет тот факт, что при инфузии инсулина через систему помпы MiniMed Paradigm Veo 554/754 с учетом данных НМГ наблюдалось постепенное, без резких колебаний, снижение уровня глюкозы по сравнению с болюсным введением инсулина. Особенно важно подчеркнуть, что нами не было зафиксировано ни одного эпизода гипогликемии (уровень глюкозы менее 3,9 ммоль/л) в обеих подгруппах больных СД2, что доказывает безопасность инфузии инсулина как в помповом режиме с учетом данных НМГ, так и болюсного введения инсулина согласно внутрибольничному протоколу контроля гликемии.

Ранние послеоперационные осложнения: есть ли преимущества у одного из методов коррекции гипергликемии?

Как известно, один из механизмов действия инсулина в предотвращении неблагоприятных эффектов гипергликемии заключается в уменьшении провоспалительного ответа путем ингибирования ряда провоспалительных факторов. Таким образом, весьма интересным представляется анализ концентрации в4-СРБ как отражение системной воспалительной реакции при использовании одного из вышеописанных методов коррекции гипергликемии. Так, согласно полученным нами данным, у больных СД2 при непрерывном введении инсулина через систему подачи помпы MiniMed Paradigm Veo 554/754 в раннем послеоперационном периоде отмечалось значимое снижение уровня в4-СРБ по сравнению с пациентами, которым проводились внутривенные инъекции инсулина. Учитывая данные результаты, можно сделать предположение о вероятном преимуществе непрерывной подачи инсулина в уменьшении реакции системного воспаления, что, на наш взгляд, косвенно обосновывает снижение частоты развития ПКТС в раннем послеоперационном периоде в подгруппе больных СД2 с подачей инсулина в помповом режиме. Что же касается «больших» послеоперационных осложнений, таких как летальный исход, ОКС, ОНМК, инфекционно-воспалительные заболевания (пневмония, медиастинит, сепсис), ОПН, значимой разницы по частоте встречаемости в обеих подгруппах больных СД2 не выявлено. Безусловно, развитие тех или иных осложнений в послеоперационном периоде у больных СД2 обусловлено многочисленными факторами, но одним из определяющих служит качество контроля гликемии. Так, по данным Lorusso R. и соавт., при СД2 в более ранние сроки наблюдается ухудшение проходимости шунтов и более быстрое прогрессирование атеросклероза в нативных коронарных артериях, что во многом связано с плохим контролем гликемии [10]. Согласно последним рекомендациям Европейской ассоциации торакальных хирургов по периоперационному ведению больных при кардиохирургических вмешательствах, в том числе при выполнении КШ, не существует единого общепризнанного подхода в периоперационном контроле гликемии, а данные крупных рандомизированных исследований весьма противоречивы. Таким образом, перед нами стояла первостепенная задача выбора целевых значений уровня глюкозы, при достижении которых, с одной стороны, наблюдалась бы низкая частота развития послеоперационных осложнений, а с другой, безопасность в отношении гипогликемических состояний. Так, по результатам исследования GLUCO-CABG не было

выявлено значимого снижения частоты развития осложнений после проведения операции КШ при достижении целевого значения уровня глюкозы в диапазоне от 5,5 до 7,8 ммоль/л по сравнению с более мягким контролем гликемии (7,8–10,0 ммоль/л) в периоперационном периоде. В исследовании NICE-SUGAR продемонстрировано значительное увеличение смертности от всех причин в раннем послеоперационном периоде при жестком периоперационном контроле гликемии (уровень глюкозы 4,5–6,0 ммоль/л) по сравнению с более мягким подходом (уровень глюкозы 10,0 ммоль/л и менее) [11]. Несмотря на то что сопоставление мягкого и жесткого контроля гликемии не было целью нашего исследования, проанализировав предварительные результаты, мы пришли к выводу, что при более мягком контроле гликемии (8,3–10,0 ммоль/л) не отмечалось высокой частоты развития таких послеоперационных осложнений, как острый инфаркт миокарда, ОНМК, ОПН, инфекционно-воспалительные заболевания, и не было ни одного летального случая. Причем, как упоминалось выше, при использовании системы непрерывной инфузии инсулина целевые значения глюкозы были достигнуты в большинстве случаев.

Ограничения исследования

Вероятно, ввиду небольшого количества анализируемых послеоперационных осложнений различия между группами по госпитальным исходам не достигли статистической значимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предварительные результаты нашего исследования свидетельствуют о важности контроля гликемии в периоперационном периоде у всех больных вне зависимости от наличия СД2. Использование современных технологий позволяет повысить эффективность контроля и коррекции гипергликемии с достижением целевых значений уровня глюкозы в раннем послеоперационном периоде, а также снизить риск развития послеоперационных осложнений, в частности, ПКТС – наиболее часто встречающегося осложнения после проведения операции КШ. Для более ясного понимания механизмов метаболических нарушений в периоперационном периоде у больных ИБС и СД2, способов их коррекции, а также анализа отдаленных результатов планируется продолжить настоящее исследование.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование проводится при финансовом обеспечении ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Е.З. Голухова – концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста; Н.И. Булаева – концепция и дизайн исследования; Л.С. Лифанова – сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; Я.В. Пуговкина – анализ полученных данных, написание текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета // *Сахарный диабет*. – 2018. – Т. 21. – №3. – С. 144–159. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):144–159. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/DM9686>
2. Голухова Е.З., Чеботарева Г.Е., Завалихина Т.В., Магомедова Н.М. Коронарные интервенции у больных с сахарным диабетом II типа: эффективность и безопасность (обзор литературы) // *Креативная кардиология*. – 2008. – №1. – С. 55–66. [Golukhova EZ, Chebotareva GE, Zavalikhina TV, Magomedova NM. Koronarnyye interventsiy u bol'nykh s sakharnym diabetom II tipa: effektivnost' i bezopasnost' (obzor literatury). *Creative cardiology*. 2008;(1):55–66. (In Russ.))]
3. Wang CC, Hess CN. Clinical update: cardiovascular disease in diabetes mellitus: atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus – mechanisms, management, and clinical considerations. *Circulation*. 2016;133(24):2459–2502. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022194>
4. Rodriguez-Araujo G, Nakagami H. Pathophysiology of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Cardiovasc Endocrinol Metab*. 2018;7(1):4–9. doi: <https://doi.org/10.1097/XCE.0000000000000141>
5. Lazar HL. Glycemic control during coronary artery bypass graft surgery. *ISRN Cardiology*. 2012;2012:292490. doi: <http://dx.doi.org/10.5402/2012/292490>
6. Raza S, Blackstone EH, Houghtaling PL, et al. Influence of diabetes on long-term coronary artery bypass graft patency. *JACC*. 2017;70(5):515–524. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.061>
7. Umpierrez GE, Klonoff DC. Diabetes technology update: use of insulin pumps and continuous glucose monitoring in the hospital. *Diabetes Care*. 2018;41(8):1579–1589. doi: <https://doi.org/10.2337/dci18-0002>
8. Голухова Е.З., Чеботарева Г.Е., Магомедова Н.М., и др. Гипергликемия как независимый фактор риска осложнений и смерти у пациентов, подвергающихся сердечной хирургии. Современные методы диагностики и коррекции // *Креативная кардиология*. – 2008. – №2. – С. 34–46. [Golukhova EZ, Chebotareva GE, Magomedova NM, et al. Giperglikemiya kak nezavisimyy faktor riska oslozheniy i smerti u patsiyentov, podvergayushchikhsya serdechnoy khirurgii. Sovremennyye metody diagnostiki i korrektsii. *Creative cardiology*. 2008;(2):34–46. (In Russ.))]
9. Breithaupt T. Postoperative glycemic control in cardiac surgery patients. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2010;23(1):79–82. doi: <https://doi.org/10.1080/08998280.2010.11928586>
10. Бокерия Л.А., Аронов Д.М. Коронарное шунтирование больных ИБС: реабилитация и вторичная профилактика. Российские клинические рекомендации. – М., 2016. – 187 с. [Bokeriia LA, Aronov DM. Koronarnoye shchntirovaniye bol'nykh IBS: reabilitatsiya i vtorichnaya profilaktika. Rossiyskiye klinicheskiye rekomendatsii. Moscow, 2016. 187 p. (In Russ.)) Доступно по: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Project_Koronarnoe_shuntirovanie_pacientov_IBS_19.07.2016.pdf. Ссылка активна на 15.11.2019.
11. Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;53(1):5–33. doi: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx314>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Лифанова Любовь Сергеевна**, врач-кардиолог, м.н.с. [**Liubov S. Lifanova**, MD, junior research associate]; адрес: Россия, 121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135 [address: 135 Roublyevskoe Shosse, 121552 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5934-5244>; eLibrary SPIN: 3792-2664; e-mail: ljubovlifanova93@mail.ru

Голухова Елена Зеликовна, д.м.н., профессор, академик РАН [Elena Z. Golukhova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6252-0322>; eLibrary SPIN: 9334-5672; e-mail: egolukhova@yahoo.com

Булаева Наида Ибадулаевна, к.б.н., врач-кардиолог, старший научный сотрудник [Naida I. Bulaeva MD, PhD in Biology, senior research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5091-0518>; eLibrary SPIN: 8979-7098; e-mail: naida_bulaeva@yahoo.com

Пуговкина Ярослава Викторовна, врач-эндокринолог [Yaroslava V. Pugovkina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9359-2188>; eLibrary SPIN: 2966-8607; e-mail: viktorovna_y87@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Голухова Е.З., Булаева Н.И., Лифанова Л.С., Пуговкина Я.В. Периоперационный контроль гликемии у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа при выполнении операции коронарного шунтирования: результаты пилотного исследования // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №1. — С. 37-45. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10268>

TO CITE THIS ARTICLE:

Golukhova EZ, Bulaeva NI, Lifanova LS, Pugovkina YV. Perioperative glycemic control in patients with coronary artery disease and diabetes mellitus type 2 undergoing coronary artery bypass grafting: results of pilot study. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(1):37-45. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10268>