



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.26.5.014>



Данилова Л.И.¹✉, Короленко Г.Г.¹, Лущик М.Л.¹, Романовский А.А.¹, Бурко И.И.¹, Исачкина О.Н.^{1,2}

¹ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

² 10-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Диабетическая гипогликемия и ее последствия в оценке качества ведения сахарного диабета

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Данилова Л.И. – идея статьи, план написания, написание разделов, редактирование статьи; Короленко Г.Г. – план написания, сбор данных, написание текста, редактирование и форматирование статьи; Лущик М.Л. – сбор данных, написание раздела, редактирование статьи; Романовский А.А. – сбор данных, написание раздела; Бурко И.И. – сбор данных, написание раздела; Исачкина О.Н. – сбор данных.

Публикация подготовлена в рамках гуманитарного образовательного проекта Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» и международной организации по развитию национального здоровья и подготовке методических рекомендаций «Авиценна».

Подана: 24.08.2023

Принята: 12.10.2023

Контакты: Larisa.dan@gmail.com

Резюме

В статье дается обзор основных положений, касающихся диабетической гипогликемии. Рассматриваются клинические проявления и причины гипогликемии и гипогликемической комы при сахарном диабете (СД). Приводятся классификации гипогликемий, предложенные Американской диабетической ассоциацией (ADA) и российскими «Алгоритмами специализированной помощи больным сахарным диабетом». Показана распространенность гипогликемий у пациентов с СД1 и СД2 по данным крупных международных исследований. Рассматриваются основные механизмы развития бессимптомной гипогликемии. Особый акцент делается на описании последствий гипогликемических состояний в оценке качества ведения сахарного диабета. На основании собственного клинического опыта описываются ситуации, в которых наиболее часто наблюдается симптомная гипогликемия 2–3-го уровня. Выделяются приоритеты при управлении гипогликемией.

Ключевые слова: гипогликемия, бессимптомные гипогликемии, кома, контроль, последствия, сахарный диабет, уровень глюкозы

Danilova L.¹, Korolenko G.¹, Lushchik M.¹, Romanovsky A.¹, Burko I.¹, Isachkina O.^{1,2}

¹ Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Educational Institution "Belarusian State Medical University", Minsk, Belarus

² 10th City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Diabetic Hypoglycemia and its Consequences in Assessing the Quality of Management of Diabetes Mellitus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Danilova L. – concept and design of the review, writing and editing of the manuscript, approval of the manuscript for publication; Korolenko G. – design of the review, data collection, writing, editing and formatting of the manuscript; Lushchik M. – data collection, writing of the section of the manuscript, editing of the manuscript; Romanovsky A. – data collection, writing of the section of the manuscript; Burko I. – data collection, writing of the section of the manuscript; Isachkina O. – data collection.

The publication was prepared within the framework of the humanitarian educational project of Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Educational Institution "Belarusian State Medical University" and the international organization for the development of national health and the preparation of methodological recommendations "Avicenna".

Submitted: 24.08.2023

Accepted: 12.10.2023

Contacts: Larisa.dan@gmail.com

Abstract

The article presents literature review on the problem of diabetic hypoglycemia. The symptoms and causes of hypoglycemia and hypoglycemic coma in patients with diabetes mellitus are considered. The classifications of hypoglycemia proposed by the American Diabetes Association (ADA) and Russian Standards of specialized diabetes care are given. The frequency of hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes is shown. The mechanisms involved in the development of asymptomatic hypoglycemia are described. Special attention is paid to consequences of hypoglycemic episodes in assessing the quality of management of diabetes mellitus. Risk factors for symptomatic level 2 and level 3 hypoglycemia are determined based on our own clinical experience. Priorities in the management of hypoglycemia are highlighted.

Keywords: hypoglycemia, asymptomatic hypoglycemia, coma, control, effects, diabetes mellitus, glucose range

В оценке качества ведения сахарного диабета всегда учитывают наличие у пациента даже легких гипогликемических состояний [1]. Такое внимание к колебаниям параметров гликемии обусловлено крайне серьезными последствиями для здоровья пациента и сложными механизмами запуска более агрессивного формирования диабетических микро- и макроангиопатий [2]. Обязательна фиксация в амбулаторной карте пациента упоминаний о гипогликемических состояниях, обязательны анализ их причин и коррекция протокола ведения.

Раскрытие молекулярно-генетических, метаболических и нейроэндокринных эффектов, ассоциированных с гипогликемией, а также ее вклада в потенцирование осложнений диабета привело к разработке целого ряда международных консенсусов и руководств, цель которых – минимизировать риски гипогликемических состояний у пациентов с сахарным диабетом (СД) и обратить внимание клиницистов и организаторов здравоохранения на серьезность этой проблемы [3].

Стратегия управления сахарным диабетом 1-го типа (СД1) состоит во введении экзогенного инсулина для поддержания уровня глюкозы как можно ближе к индивидуальному целевому диапазону, чтобы предотвратить развитие и прогрессирование осложнений диабета при минимизации эпизодов гипогликемии [1]. Важность управления гликемией была убедительно продемонстрирована в исследовании по контролю диабета и его осложнений (Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)) [2], результаты которого легли в основу рекомендаций по гликемическим целевым показателям для СД1 во всем мире. По данным DCCT, интенсивное лечение привело к двух-, трехкратному увеличению частоты тяжелых гипогликемий. В рекомендациях Консенсуса Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) за 2021 год ужесточаются цели гликемического контроля, согласно которым гликированный гемоглобин должен составлять (HbA1C) менее 7% для большинства пациентов, время нахождения в целевом диапазоне должно быть не менее 70%, при этом в отрезке времени регистрации по данным длительного мониторингирования значения гликемии менее 3,9 ммоль/л должны быть меньше 3%, а гликемия менее 3 ммоль/л – меньше 1% [1]. В стремлении соответствовать поставленным критериям компенсации СД развитие гипогликемических эпизодов неизбежно, поскольку гипогликемические состояния, как известно, являются частым осложнением инсулинотерапии при СД1.

Гипогликемия является распространенным явлением, затрагивающим почти две трети людей с диабетом, при этом еще 7,5% сообщают о тяжелой гипогликемии [4, 5]. В среднем пациенты с СД1 переносят две симптомные гипогликемии в неделю, тысячи эпизодов в течение жизни, ежегодно, по крайней мере в одном случае, происходит потеря сознания и требуется посторонняя помощь. Подсчитано, что 2–4% случаев смертельных исходов при СД имеют связь с гипогликемией [4, 5].

Гипогликемия связана с дистрессом у пациентов с диабетом и членов их семей, приводит к значительному ухудшению качества жизни. Во многих случаях боязнь пережить гипогликемическое состояние влияет на приверженность к лечению, приводит к недостижению поставленных целей гликемического контроля и прогрессированию сосудистых и неврологических осложнений. В случаях выраженных фобий может потребоваться помощь врача-психиатра.

Гипогликемия распространена и у пациентов с диабетом 2-го типа (СД2), особенно у тех, кто находится на инсулинотерапии. По данным Frier B.M., у 3–25% пациентов ежегодно наблюдается по крайней мере один тяжелый эпизод [6]. Частота развития тяжелой гипогликемии у пациентов с СД2, получающих инсулин более 5 лет, увеличивается и приближается к таковой у пациентов с СД1. Ежегодная распространенность тяжелой гипогликемии у пациентов, получающих препараты сульфонилмочевины, составляет 7% [7].

Гипогликемия представляет собой состояние, которое развивается у пациентов с сахарным диабетом при падении уровня гликемии ниже 3,9 ммоль/л или при очень быстром его снижении при нормальных или даже повышенных показателях. Гипогликемия, сопровождающаяся потерей сознания, является гипогликемической комой [8].

Следует помнить, что ЦНС реагирует не на абсолютную величину гликемии, а на ее резкие перепады, поскольку мозг не успевает приспособиться к извлечению глюкозы из менее концентрированного раствора. У длительно болеющих лиц с хронической гипергликемией симптомы гипогликемии могут наблюдаться при нормальных уровнях гликемии и при отсутствии абсолютного снижения уровня глюкозы. Такие состояния чаще возникают при значительных, быстро наступающих перепадах уровней гликемии (например, быстрое снижение с 18–19 до 7–8 ммоль/л).

Факторы, провоцирующие гипогликемию и гипогликемическую кому при СД

В качестве основной причины гипогликемии отмечается избыток инсулина в организме по отношению к поступлению углеводов извне (с пищей) или из эндогенных источников (продукция глюкозы печенью), а также при ускоренной утилизации углеводов (например, мышечная работа) [8, с. 74].

Факторы, провоцирующие гипогликемию и гипогликемическую кому при СД, связаны прежде всего с медикаментозной сахароснижающей терапией и с питанием [8].

К числу провоцирующих факторов, непосредственно связанных с медикаментозной сахароснижающей терапией, относятся следующие:

- 1) передозировка инсулина, препаратов сульфонилмочевины:
 - неисправность инсулиновой шприц-ручки;
 - ошибки глюкометра;
 - намеренная передозировка;
- 2) изменение фармакокинетики инсулина или пероральных сахароснижающих препаратов:
 - смена препарата;
 - почечная и печеночная недостаточность;
 - высокий титр антител к инсулину;
 - неправильная техника инъекций;
- 3) повышение чувствительности к инсулину:
 - длительная физическая нагрузка;
 - ранний послеродовой период;
 - надпочечниковая или гипофизарная недостаточность.

Пусковыми факторами развития гипогликемии при сахарном диабете, связанными с питанием, являются:

- 1) пропуск приема или недостаточное количество ХЕ, алкоголь, ограничение питания для снижения массы тела (без соответствующего уменьшения дозы сахароснижающих препаратов);
- 2) замедление опорожнения желудка (при автономной нейропатии), рвота, синдром мальабсорбции.

К провоцирующим факторам также относятся беременность (первый триместр) и кормление грудью [8].

Классификации гипогликемии

Существует ряд классификаций гипогликемий по различным признакам. Так, в «Алгоритмах специализированной помощи больным сахарным диабетом», которые являются национальными стандартами диагностики и лечения СД в Российской Федерации, приводится классификация гипогликемии по уровню гликемии [8, с. 74]:

- уровень 1: значения глюкозы плазмы от 3,0 до <3,9 ммоль/л (с симптомами или без) у пациентов с СД, получающих сахароснижающую терапию, указывают на риск развития гипогликемии и требуют начала мероприятий по купированию гипогликемии независимо от наличия или отсутствия симптомов;
- уровень 2: значения глюкозы плазмы <3,0 ммоль/л с симптомами или без – клинически значимая гипогликемия, требующая немедленного купирования;
- уровень 3: тяжелая гипогликемия – гипогликемия в пределах вышеуказанного диапазона с таким нарушением когнитивных функций (включая потерю сознания, то есть гипогликемическую кому), которое требует помощи другого лица для купирования.

Рабочая группа ADA предложила следующую клиническую классификацию гипогликемии по ее видам [9]:

- вероятная симптоматическая гипогликемия: событие, во время которого симптомы, типичные для гипогликемии, не сопровождаются определением уровня глюкозы в плазме;
- документированная симптоматическая гипогликемия: событие, во время которого типичные симптомы гипогликемии сопровождаются измеренной концентрацией глюкозы в плазме $\leq 3,9$ ммоль/л;
- относительная гипогликемия: событие, во время которого человек, страдающий диабетом, сообщает о любых типичных симптомах гипогликемии и интерпретирует их как признаки гипогликемии с измеренной концентрацией глюкозы в плазме $> 3,9$ ммоль/л;

- тяжелая гипогликемия: событие, требующее помощи другого человека для активного введения углеводов, глюкагона или других реанимационных мероприятий. Измерения уровня глюкозы в плазме могут быть недоступны во время такого события, но неврологическое восстановление, связанное с восстановлением уровня глюкозы в плазме крови, считается достаточным доказательством того, что событие было вызвано низкой концентрацией глюкозы в плазме;
- бессимптомная гипогликемия: событие, не сопровождающееся типичными симптомами гипогликемии, но с измеренной концентрацией глюкозы в плазме $\leq 3,9$ ммоль/л.

Клинические проявления гипогликемии

Проявление гипогликемии, как уже было отмечено ранее, является результатом реакции ЦНС на снижение уровня глюкозы в крови и угнетение обмена веществ головного мозга.

Первым на недостаток глюкозы в плазме циркулирующей крови реагирует кора головного мозга (развивается гипогликемическая аура, или предвестники гипогликемической комы), затем мозжечок (координация движений). Если не повысить в этот момент уровень глюкозы в крови, то за этими отделами следует реакция подкорково-диэнцефальных структур, и лишь в терминальной стадии гипогликемии процесс захватывает продолговатый мозг с его жизненными центрами и развивается кома. Таким образом, гипогликемическая кома представляет собой своеобразный венец запущенной гипогликемии.

При снижении уровня глюкозы включаются механизмы, направленные на выработку глюкозы организмом (гликогенолиз, глюконеогенез) и использование других источников энергии (мобилизация свободных жирных кислот, кетогенез). В этих механизмах участвуют норадреналин, адреналин, глюкагон, кортизол, гормон роста.

Клинические проявления гипогликемии обусловлены гиперadreналиемией и повышением активности симпатической нервной системы.

Симптоадреналовая стадия проявляется нейровегетативными симптомами, к которым относятся: повышенная возбудимость, беспокойство, нервозность, тремор рук, учащенное сердцебиение, потоотделение, чувство голода, парестезии.

Для глюкоэнцефалопенической стадии характерны нейрогликопенические симптомы: изменение поведения, спутанность сознания, нарушение памяти, повышенная утомляемость, слабость, изменение зрения, клонико-тонические судороги, потеря сознания, кома.

Бессимптомные гипогликемии

Иногда период предвестников симптоадреналовой стадии настолько мал, что гипогликемическое состояние, а затем и кома начинается практически внезапно – в течение нескольких минут наступает потеря сознания и даже паралич жизненно важных центров продолговатого мозга.

Данные непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) позволили рабочей группе по гликемии Американской диабетической ассоциации (ADA) сделать предположение о том, что бессимптомная гипогликемия является распространенным явлением: по крайней мере один эпизод гликемии менее 3,9 ммоль/л зарегистрирован у 77% и один эпизод гликемии менее 3 ммоль/л зарегистрирован у 52% пациентов с СД1 в течение 6-дневного периода наблюдения [10].

Гипогликемии и гипогликемические комы часто возникают у пациентов с длительно некомпенсированным сахарным диабетом, когда развивается гастропатия, энтеропатия, кардиопатия.

Бессимптомные гипогликемии характеризуются нарушением распознавания гипогликемии, или нарушением чувствительности к гипогликемии (impaired awareness of hypoglycemia (IAH)), и коррелируют с длительностью СД и продолжительностью лечения инсулином [11]. У пациентов с бессимптомными гипогликемиями отсутствуют вегетативные предупредительные симптомы, и, как следствие, они подвергаются риску развития тяжелой гипогликемии.

Возможные механизмы развития бессимптомной гипогликемии включают:

- адаптацию ЦНС вследствие хронического воздействия или периодического временного воздействия низкого уровня глюкозы в крови;
- нарушение регуляции ЦНС гомеостаза глюкозы из-за дефицита контррегуляции;
- дисфункцию периферической нервной системы вследствие периферической автономной нейропатии или снижения чувствительности периферических адренорецепторов.

Нарушение регуляции гомеостаза глюкозы из-за дефицита контррегуляции проявляется вегетативной недостаточностью, связанной с гипогликемией, – hypoglycemia-associated autonomic failure (HAAF) [12]. Вегетативная дисфункция является обратимым состоянием, патофизиологически отличающимся от классической диабетической автономной нейропатии, характеризующейся потерей нервных волокон [12]. Вегетативная дисфункция была описана американским исследователем M.D. Cryer и носит его имя – синдром Крайера [12]. Концепция HAAF при диабете предполагает, что недавняя предшествующая гипогликемия вызывает как дефект контррегуляции глюкозы, так и неосведомленность о гипогликемии во время последующей гипогликемии, тем самым создавая порочный круг рецидивирующей гипогликемии. У здоровых людей снижение уровня глюкозы в плазме ниже физиологического значения запускает защитные контррегуляторные реакции, которые восстанавливают эугликемию. К защитным контррегуляторным реакциям прежде всего относится адекватный выброс гликогена и приостановка секреции инсулина. При диабете отсутствуют полноценные механизмы защиты от гипогликемии, в частности, нарушен выброс глюкагона, продолжается введение инсулина. Работа Raju B. и соавт. позволила предположить, что β -клеточная дисфункция при СД приводит к неспособности модулировать уровни инсулина внутри островков Лангерганса и может быть причиной аглюкагонемического ответа на гипогликемию [13].

Предшествующие физические упражнения и сон вызывают сходные синдромы, тем самым связывая дефектную контррегуляцию глюкозы с хорошо известной повышенной уязвимостью к гипогликемии после физической нагрузки и во время сна [14].

Следует подчеркнуть, что компоненты синдрома вегетативной дисфункции обратимы все-го за 2–3 недели тщательного предотвращения ятрогенной гипогликемии. В настоящее время стандартной клинической практикой является рекомендация осторожного ослабления гликемического контроля и строгого предотвращения гипогликемии в качестве терапевтической стратегии у пациентов с рецидивирующей гипогликемией [15].

Рецидивирующая гипогликемия также влияет на специализированные клетки головного мозга, которые имеют решающее значение для регуляции гомеостаза глюкозы и контррегуляторной реакции на гипогликемию. Возбуждаемые и ингибируемые глюкозой нейроны скоординированно реагируют на высокие и низкие уровни глюкозы в крови соответственно. В данных клетках рецидивирующая гипогликемия инициирует ряд адаптаций, которые обеспечивают их большую устойчивость к последующей гипогликемии, что в свою очередь приводит к нарушению осознания гипогликемии и парадоксальному увеличению риска тяжелой гипогликемии. Ключевые этапы в процессе преобразования сигнала глюкозы в изменение частоты нейронных импульсов включают рецептор сульфонилмочевины 1 (SUR1), АТФ-чувствительные калиевые каналы, глюкокиназу и АМФ-активируемую протеинкиназу [16].

Падение уровня глюкозы приводит к подавлению возбуждаемых глюкозой нейронов и активации нейронов, ингибируемых глюкозой, что ведет к прогрессивной активации нижестоящих нейронов и контррегулирующей реакции. Исследования, проведенные на грызунах, обнаружили, что рецидивирующая гипогликемия приводит к увеличению активности транспорта глюкозы через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) за счет увеличения общего количества переносчика глюкозы GLUT1 и увеличения концентрации транспортера на поверхности нейронов [17]. Электрофизиологические исследования показали, что при частых гипогликемических эпизодах возбуждаемые глюкозой нейроны не гиперполяризуются до тех пор, пока уровень глюкозы не упадет дальше [17].

Таким образом, рецидивирующая гипогликемия может прямо или косвенно приводить к ряду адаптаций в специализированных чувствительных к глюкозе клетках ЦНС, конечным эффектом которых является снижение их чувствительности к последующей гипогликемии. Несмотря на тот факт, что данная реакция считается адаптивной и, по всей видимости, является механизмом, обеспечивающим устойчивость клеток к будущим периодам энергетического голода, при диабете она оказывается «неадаптивной», в основном из-за неспособности «выключить» постоянно присутствующий в организме экзогенный инсулин. Как следствие, рецидивирующая гипогликемия при диабете приводит как к нарушению осознания гипогликемии, так и к значительному увеличению риска развития тяжелой гипогликемии.

Кроме того, в исследовании Suh S.W. и соавт. было показано, что индуцированный гипогликемией окислительный стресс и гибель нейронов происходят преимущественно в период восстановления уровня глюкозы, а выработка супероксида и гибель нейронов возрастает с увеличением концентрации глюкозы в кровотоке [18]. На основании имеющихся данных было сделано предположение о том, что последствия гипогликемии в уязвимых областях мозга, таких как гиппокамп, зависят не только от степени гипогликемии, но также от качества предварительного гликемического контроля и степени рикошетной гипергликемии при восстановлении после эпизода гипогликемии. Отмечается, что хроническая гипергликемия истощает антиоксидантные реакции организма. Восстановление уровня глюкозы в результате гипогликемии представляет собой выраженный окислительный стресс, который может подавлять способность уязвимых областей мозга реагировать на него, что приводит к митохондриальной дисфункции, окислительному повреждению микрососудистого русла и нервных волокон. Полученные данные являются биохимической основой поражения мозга с выраженным когнитивным дефицитом при повторяющихся эпизодах гипогликемии [18].

При обсуждении гипогликемических состояний нельзя не коснуться аспекта постгипогликемической гипергликемии. С одной стороны, крайне сложно прогнозировать количество углеводов, которое необходимо принять внутрь, чтобы купировать гипосостояние без рикошетной гипергликемии. С другой стороны, гипогликемия сама запускает гормональный каскад защитных реакций, направленных на эндогенную выработку глюкозы. Рикошетная гипергликемия зачастую длится часами и требует неоднократных подколов инсулина для ее купирования. Иногда это похоже на своеобразные «качели» с непредсказуемым повторным гипосостоянием.

Последствия гипогликемических состояний

В исходе гипогликемической комы (тяжелой гипогликемии), особенно неоднократной, развивается постгипогликемическая энцефалопатия. Гипогликемия может вызывать преходящий очаговый неврологический дефицит, обычно разрешающийся после коррекции низкого уровня глюкозы. Исследования по нейровизуализации показали области, соответствующие ишемии после тяжелой гипогликемии [19, 20].

Часто повторяющиеся даже нетяжелые гипогликемии могут привести к ухудшению когнитивной функции головного мозга.

Общеизвестно, что гипогликемические состояния провоцируют развитие сердечно-сосудистых катастроф, особенно у пациентов более старших возрастных групп. Тяжелые гипогликемии могут закончиться развитием острого нарушения мозгового кровообращения или инфарктом миокарда.

Кроме острых осложнений гипогликемия оказывает множественное неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему, способствуя возникновению сердечно-сосудистой дисфункции. С одной стороны, данные крупномасштабных клинических исследований показали, что строгий гликемический контроль может уменьшить долгосрочные сердечно-сосудистые осложнения, тогда как, с другой стороны, гипогликемия может вызвать сердечно-сосудистую дисфункцию и способствовать развитию острых сердечно-сосудистых событий

[21, 22]. В развитии сердечно-сосудистой дисфункции, связанной с гипогликемией, у пациентов с сахарным диабетом задействовано несколько механизмов. К ним относятся гемодинамические изменения, ишемия миокарда, аномальная реполяризация сердца, сердечные аритмии, склонность к тромбообразованию, окислительный стресс и воспаление.

Гипогликемия активирует симпатoadреналовую систему, вызывая секрецию катехоламинов, оказывающих значительный гемодинамический эффект. В частности, активация симпатической системы приводит к увеличению частоты сердечных сокращений, систолического артериального давления, сердечного выброса и фракции выброса, а также снижению диастолического артериального давления. Важно отметить, что у пациентов с длительно существующим диабетом снижается эластичность крупных кровеносных сосудов. Прогрессирующее развитие артериальной жесткости приводит к тому, что отраженная волна артериального давления раньше возвращается в аорту и сердце, нарушая таким образом наполнение коронарных артерий и предрасполагая к ишемии миокарда [23].

Гипогликемия может первоначально вызывать синусовую тахикардию и удлинение интервала QT, за которыми следуют преждевременные сокращения предсердий и желудочков, атриовентрикулярная блокада первой степени и желудочковая тахикардия, развивающаяся до атриовентрикулярной блокады второй и третьей степени, и, наконец, брадикардия и остановка сердечно-легочной деятельности. Удлинение интервала QT увеличивает риск желудочковых аритмий и является сильным предиктором сердечно-сосудистой смертности [24].

Симпатoadреналовая активация и катехоламин-индуцированная гипокалиемия также могут быть ответственны за аритмогенные изменения [25].

Наблюдаемые различия в возникновении сердечных аритмий между дневной и ночной гипогликемией могут быть связаны с недостаточной контррегуляцией в ответ на гипогликемию во время сна [26]. Это может привести к увеличению продолжительности ночной гипогликемии, а также к ослаблению активации симпатoadреналовой системы и секреции катехоламинов. Ослабление симпатoadреналовой активности в ночное время вызывает компенсаторную активацию парасимпатической системы, что приводит к увеличению частоты брадикардии и риска развития желудочковых аритмий. Гипогликемия в течение дня также может увеличить риск аритмий, но они менее опасны для жизни [26].

Гипогликемия индуцирует прокоагулянтное и протромботическое состояние, включая усиление агрегации и активации тромбоцитов. Механизмы, лежащие в основе обоих процессов, опосредованы выбросом адреналина. Гипогликемия может вызвать воспалительную реакцию, включающую мобилизацию лейкоцитов. В ответ на гипогликемию количество лимфоцитов и моноцитов, а также уровень в крови С-реактивного белка и других воспалительных белков значительно увеличиваются и могут оставаться повышенными в течение нескольких дней у пациентов с СД [27].

В целом вызванные гипогликемией изменения свертываемости крови, воспалительной реакции, клеточной адгезии, высвобождения вазоактивных веществ и окислительного стресса способствуют развитию эндотелиальной дисфункции, которая является ранним маркером атеросклероза [28].

В работе Tattersall R.B. и соавт. была высказана гипотеза о связи между гипогликемией и неожиданной ночной смертью пациентов с СД1 без сердечно-сосудистых заболеваний, описываемой как синдром «мертвого в постели» [29]. Авторами был проведен ретроспективный анализ 50 внезапных ночных смертей у пациентов с СД1, и в 22 случаях причина не была обнаружена [29]. Все пациенты были молодого возраста (12–43 года) с ночной гипогликемией в анамнезе.

Считается, что синдром «мертвого в постели» вызван фатальной аритмией во время сна, обусловленной гипогликемией. В исследовании Secrest A.M. и соавт. имеются указания на десятикратное увеличение внезапной смерти у молодых пациентов с СД1 по сравнению с популяцией без диабета [30]. Важно отметить, что, хотя синдром «мертвого в постели» был описан

при СД1, фатальные аритмии, вызванные гипогликемией, также могут возникать у пациентов с СД2, получающих инсулин.

Общеизвестно, что диабетические микрососудистые заболевания тесно связаны с наличием хронической гипергликемии. Однако из клинических наблюдений также хорошо известно, что вариабельность гликемии и частые гипогликемические реакции приводят к возникновению и прогрессированию диабетической ретинопатии (ДР). Так, в исследовании DCCT было выявлено, что строгий гликемический контроль также был связан с ранним парадоксальным ухудшением ДР [31]. Авторы работы пришли к неожиданным результатам, согласно которым у 13,1% группы лечения, использующей интенсивную инсулинотерапию, наблюдалось ухудшение ДР по сравнению с 7,6% в группе лечения, использующей обычный режим инсулинотерапии. Хотя эти эффекты были обращены вспять через 18 месяцев, причина прогрессирования ДР в этом случае не была ясна [31].

По данным Johns Hopkins Medicine, низкие уровни глюкозы в клетках сетчатки человека и мыши вызывают каскад молекулярных изменений, которые могут привести к разрастанию кровеносных сосудов [32]. Поскольку глюкоза является основным источником энергии для большинства клеток и важным субстратом для многих биохимических реакций, временные эпизоды гипогликемии оказывают влияние на клеточный метаболизм. Метаболически активная нейросенсорная сетчатка особенно уязвима к эпизодам низкого уровня глюкозы из-за строгой зависимости клеток сетчатки от гликолиза. При исследовании глиальных клеток Мюллера, которые являются поддерживающими клетками для нейронов сетчатки и полагаются в первую очередь на глюкозу для производства энергии, было обнаружено, что в них увеличивается экспрессия гена переносчика глюкозы GLUT1. Исследователи обнаружили, что в ответ на низкий уровень глюкозы в клетках повышается уровень фактора транскрипции, индуцированного гипоксией, – hypoxia-inducible factor (HIF) 1 α . Данный фактор запускает клеточные механизмы, в том числе GLUT1, необходимые для улучшения их способности использовать доступную глюкозу, сохраняя ограниченный кислород, доступный для производства энергии нейронами сетчатки. Однако в средах с низким содержанием кислорода, как это происходит в сетчатке пациентов с ДР, нормальная физиологическая реакция на низкий уровень глюкозы вызывает приток белка HIF-1 α в ядро клетки, что, в свою очередь, приводит к увеличению выработки таких белков, как VEGF (vascular endothelial growth factor – сосудистый эндотелиальный фактор роста) и ANGPTL4 (angiotensin-related protein 4 – ангиопозтин-подобный белок 4), с которыми связывают рост аномальных кровеносных сосудов [32].

Из собственных наблюдений отметим, что наиболее часто симптомная гипогликемия 2–3-го уровня (по классификации Дедова И.И. и соавт. [8]) наблюдается в следующих ситуациях:

- при использовании препаратов глибенкламида у лиц пожилого возраста, особенно при сопутствующем поражении печени и почек;
- при использовании НПХ-инсулинов (протамин, протафан и т. д.) в позднее вечернее время без контроля гликемии перед сном, что приводит к поздней ночной гипогликемии в 1–2 часа ночи. Гликемия 6–7 ммоль/л, адекватная с точки зрения компенсации, непременно вызовет гипогликемию в указанные ночные часы, если не принять дополнительно углеводсодержащие продукты. На данном моменте, на наш взгляд, следует делать особый акцент при обучении в школе диабета;
- у некомпенсированных пациентов с длительным анамнезом СД и бессимптомными гипогликемическими реакциями. У таких пациентов требуется проведение ряда мероприятий, таких как перевод на аналоги инсулина, тщательный непрерывный мониторинг гликемии с анализом получаемых результатов и принятием соответствующих решений по дозе инсулина, а также повторное обучение по индивидуальной программе;
- у пациентов с беспорядочным приемом пищи и незапланированной физической нагрузкой. Незаменимым способом адекватного контроля гликемии у таких пациентов может стать только использование НМГ с коррекцией дозы инсулина по полученным результатам;
- у пациентов, поступающих в состоянии алкогольного опьянения.

Как управлять гипогликемией

После опубликования данных исследования DCCT определение три или более раза в день уровня глюкозы в капиллярной крови стало определяющим режимом контроля диабета. По мере появления новых инсулинов и технологий их введения разрабатывались и новые подходы к достижению оптимального гликемического контроля без гипогликемии. Появление и последовательное усовершенствование устройств для контроля гликемии сделали возможным непрерывный мониторинг уровней глюкозы без многократных ежедневных взятий крови из пальца и использование этой информации для изменения схемы введения инсулина в режиме реального времени.

Важность оптимального контроля диабета без гипогликемических состояний подчеркивается в основных Рекомендациях и Консенсусах ADA, EASD, Эндокринологического общества [1, 3, 8]. В обновленном Руководстве по клинической практике Эндокринологического общества «Ведение лиц с диабетом с высоким риском гипогликемий», опубликованном в 2022 году, заостряется внимание на широком применении систем НМГ вместо многочисленных заборов крови из пальца у пациентов как с СД 1-го типа, так и с СД 2-го типа на инсулинотерапии [3]. Акцент делается на использовании помп для введения инсулина при наличии такой возможности. При отсутствии таковой использование аналогов инсулина длительного и ультракороткого действия вместо НПХ-инсулинов и обычных инсулинов короткого действия является неременным условием для ведения пациентов без гипогликемических состояний.

Использование всех последних достижений науки и техники, разумеется, не приведет к успеху, если пациент не будет обучен пользованию системой НМГ, инсулиновой помпой, самостоятельной интерпретации и коррекции полученных результатов. В Руководстве подчеркивается необходимость структурированного обучения тому, как избежать повторных гипогликемий. Более того, указывается, что обучение должно проводиться опытными врачами-диабетологами [3].

Ключевые элементы программы должны включать следующие вопросы:

- как избежать гипогликемии;
- знание оптимальных методов лечения гипогликемии;
- распознавание индивидуальных факторов риска гипогликемии;
- улучшение способности человека распознавать более тонкие симптомы гипогликемии;
- сосредоточение внимания на методах снижения ночных гипогликемий;
- особое внимание согласно Руководству должно быть уделено лицам с высоким риском развития гипогликемии, к которым относятся:
 - лица, принимающие гипогликемизирующие препараты, вызывающие гипогликемию (инсулин, производные сульфонилмочевины, меглитиниды);
 - лица с нарушением функции почек или печени;
 - пациенты пожилого возраста;
 - дети дошкольного возраста;
 - лица с тяжелой гипогликемией в анамнезе;
 - лица с когнитивными нарушениями или умственной отсталостью, которые не способны реагировать на низкий уровень глюкозы в крови;
 - лица с бессимптомными гипогликемиями;
 - лица с более длительной продолжительностью диабета (включая тех, кто использует инсулин в течение ≥ 5 лет);
 - лица, употребляющие алкоголь;
 - лица с расстройствами пищевого поведения;
 - люди с нерегулярным графиком приема пищи;
 - лица, постящиеся по религиозным или культурным причинам;
 - лица с недостаточностью гипопиза, надпочечников или щитовидной железы в анамнезе [3].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наряду с соблюдением строгих требований к достижению целевых значений гликированного гемоглобина, препрандиальной и постпрандиальной гликемии, должны соблюдаться не менее жесткие требования по ограничению гипогликемических эпизодов. Оптимальными способами их минимизации являются использование современных средств самоконтроля и введения инсулина, современных препаратов инсулина, а также непрерывное обучение пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Holt R.G., DeVries J.H., Hess-Fischl A. The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2021;44(11):2589–2625. doi: 10.2337/dc21-0043
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan D.M., Genuith S. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977–986. doi: 10.1056/NEJM19930303291401
- McCall A.L., Lieb D.C., Gianchandani R. Management of Individuals With Diabetes at High Risk for Hypoglycemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline [published correction appears in *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Dec 22]. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(3):529–562. doi: 10.1210/clinem/dgac596
- McCoy R.G., Van Houten H.K., Ziegenfuss J.Y. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2012;35(9):1897–1901. doi: 10.2337/dc11-2054
- Heinemann L., Freckmann G., Ehrmann D. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10128):1367–1377. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30297-6
- Frier B.M. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(12):711–722. doi: 10.1038/nrendo.2014.170
- UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007;50(6):1140–1147. doi: 10.1007/s00125-007-0599-y
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. Standards of specialized diabetes care. 11th edition. *Diabetes mellitus*. 2023;26(25):1–231. Available at: <https://doi.org/10.14341/DM13042>. (in Russian)
- Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1245–1249. doi: 10.2337/diacare.28.5.1245
- Henriksen M.M., Andersen H.U., Thorsteinsson B. Asymptomatic hypoglycaemia in Type 1 diabetes: incidence and risk factors. *Diabet Med*. 2019;36(1):62–69. doi: 10.1111/dme.13848
- Impaired Awareness of Hypoglycaemia*. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781118695432.ch6> (accessed 10 April 2023).
- Dagogo-Jack S., Philip E., Cryer M.D. Seminal Contributions to the Understanding of Hypoglycemia and Glucose Counterregulation and the Discovery of HAAF (Cryer Syndrome). *Diabetes Care*. 2015;38(12):2193–2199. doi: 10.2337/diabetes.54.3.757
- Raju B., Cryer P.E. Loss of the decrement in intra-islet insulin plausibly explains loss of the glucagon response to hypoglycemia in insulin-deficient diabetes: documentation of the intra-islet insulin hypothesis in humans. *Diabetes*. 2005;54(3):757–764. doi: 10.2337/diabetes.54.3.757
- Banarier S., Cryer P.E. Sleep-related hypoglycemia-associated autonomic failure in type 1 diabetes: reduced awakening from sleep during hypoglycemia. *Diabetes*. 2003;52(5):1195–1203. doi: 10.2337/diabetes.52.5.1195
- Sequist E.R., Anderson J., Childs B. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1384–1395. doi: 10.2337/dc12-2480
- Sherwin R.S. Bringing light to the dark side of insulin: a journey across the blood-brain barrier. *Diabetes*. 2008;57(9):2259–2268. doi: 10.2337/db08-9023
- Simpson I.A., Appel N.M., Hokari M. Blood-brain barrier glucose transporter: effects of hypo- and hyperglycemia revisited. *J Neurochem*. 1999;72(1):238–247. doi: 10.1046/j.1471-4159.1999.0720238.x
- Suh S.W., Gum E.T., Hamby A.M. Hypoglycemic neuronal death is triggered by glucose reperfusion and activation of neuronal NADPH oxidase. *J Clin Invest*. 2007;117(4):910–918. doi: 10.1172/JCI30077
- Shirayama H., Ohshiro Y., Kinjo Y. Acute brain injury in hypoglycemia-induced hemiplegia. *Diabet Med*. 2004;21(6):623–624. doi: 10.1111/j.1464-5491.2004.01185.x
- Böttcher J., Kunze A., Kurrat C. Localized reversible reduction of apparent diffusion coefficient in transient hypoglycemia-induced hemiparesis. *Stroke*. 2005;36(3):e20–e22. doi: 10.1161/01.STR.0000155733.65215.c2
- Hanefeld M., Duetting E., Brummel P. Cardiac implications of hypoglycaemia in patients with diabetes – a systematic review. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:135. doi: 10.1186/1475-2840-12-135
- Rana O.A., Byrne C.D., Greaves K. Intensive glucose control and hypoglycaemia: a new cardiovascular risk factor? *Heart*. 2014;100(1):21–27. doi: 10.1136/heartjnl-2013-303871
- Sommerfield A.J., Wilkinson I.B., Webb D.J. Vessel wall stiffness in type 1 diabetes and the central hemodynamic effects of acute hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293(5):E1274–E1279. doi: 10.1152/ajpendo.00114.2007
- Cox A.J., Azeem A., Yeboah J. Heart rate-corrected QT interval is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in individuals with type 2 diabetes: the Diabetes Heart Study. *Diabetes Care*. 2014;37(5):1454–1461. doi: 10.2337/dc13-1257
- Frier B.M., Schernthaner G., Heller S.R. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care*. 2011;34(Suppl 2):S132–S137. doi: 10.2337/dc11-s220
- Chow E., Bernjak A., Williams S. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes*. 2014;63(5):1738–1747. doi: 10.2337/db13-0468
- Verhulst C.E.M., van Heck J.P., Fabricius T.W. Sustained proinflammatory effects of hypoglycemia in people with type 2 diabetes and in people without diabetes. *Diabetes*. 2022;71(12):2716–2727. doi: 10.2337/db22-0246
- Antoniu S., Naka K.K., Papadakis M. Effect of glycemic control on markers of subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus: A review. *World J Diabetes*. 2021;12(11):1856–1874. doi: 10.4239/wjdv12.11.1856
- Tattersall R.B., Gill G.V. Unexplained deaths of type 1 diabetic patients. *Diabet Med*. 1991;8(1):49–58. doi: 10.1111/j.1464-5491.1991.tb01516.x
- Secrest A.M., Becker D.J., Kelsey S.F. Characterizing sudden death and dead-in-bed syndrome in Type 1 diabetes: analysis from two childhood-onset Type 1 diabetes registries. *Diabet Med*. 2011;28(3):293–300. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.03154.x
- Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial [published correction appears in *Arch Ophthalmol* 1998 Nov;116(11):1469]. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(7):874–886. doi: 10.1001/archophth.116.7.874
- Guo C., Deshpande M., Niu Y. HIF-1α accumulation in response to transient hypoglycemia may worsen diabetic eye disease. *Cell Rep*. 2023;42(1):111976. doi: 10.1016/j.celrep.2022.111976