Е.Г. СТАРОСТИНА, д.м.н., профессор, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

ГИПОГЛИКЕМИЯ И ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ КОМА

Термин «гипогликемия» означает буквально «низкий сахар (глюкоза) крови». Единого определения гипогликемии не существует. У лиц, не страдающих сахарным диабетом (СД), гипогликемией считается снижение концентрации глюкозы крови до уровня менее 2,8 ммоль/л в сочетании с определенной клинической симптоматикой или до уровня менее 2,2 ммоль/л независимо от симптомов. Об особенностях определения гипогликемии у больных СД будет сказано далее.

Ключевые слова: сахарный диабет, концентрация глюкозы крови, гипогликемия

Гипогликемия может возникать в следующих ситуациях:

1. Под действием сахароснижающих (антидиабетических) ЛС, таких как инсулин и стимуляторы секреции инсулина – пероральные сахароснижающие препараты групп сульфонилмочевины и глинидов).
2. Под действием больших доз иных лекарственных средств, одним из побочных эффектов которых является снижение уровня глюкозы крови, например диэтилламина, некоторых противомаларийных препаратов, салицилатов, а также интоксикации этиловым спиртом.
3. При наличии инсулиномы – опухоли из бета-клеток островков поджелудочной железы, продуцирующих инсулин.
4. При гиперплазии островков поджелудочной железы (микроаденоматоз и незидиобластоз), также сопровождающейся гиперсекрецией инсулина.

■ Несмотря на высокую распространенность гипогликемий в целом, тяжелые гипогликемии занимают лишь 3–4% в структуре летальности при СД

5. При различных заболеваниях и синдромах, сопровождающихся изменением процессов глюконеогенеза в печени, утилизации глюкозы периферическими тканями или концентрации инсулина и/или инсулиноподобных факторов в крови, а именно:

- 5.1. Хронической сердечной, почечной, печеночной недостаточности.
- 5.2. Септическом шоке.
- 5.3. Гипофункции эндокринных желез (гипотиреозе, надпочечниковой, гипофизарной и эндокринной полигландулярной недостаточности).
- 5.4. Больших (обычно более 5 см в диаметре) опухолях, как доброкачественных, так и злокачественных, например при мезенхимальных опухолях, гепатоме, адренокортикобластоме, эпителиальных опухолях желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, лимфомах и др.

- 5.5. Синдроме инсулинорезистентности типа В (наличии аутоантител к рецепторам инсулина) и др.

6. При нарушении или замедлении всасывания углеводов пищи – после операций на желудке (демпинг-синдром), диабетический гастропарез.

7. При реактивной гипогликемии при употреблении богатой легкоусвояемыми углеводами пищи.

Клиническая картина гипогликемии и мероприятия по неотложной помощи сами по себе практически не зависят от вызвавшей ее причины. Чаще всего в повседневной практике приходится иметь дело с гипогликемиями у больных СД, которым и посвящена данная статья.

Определение гипогликемии, данное в начале статьи, не всегда применимо к больным СД. Некоторые из них не ощущают снижения гликемии даже до уровня менее 2 ммоль/л, в то время как другие, как правило длительно декомпенсированные, чувствуют симптомы гипогликемии при уровне глюкозы выше 4–5 ммоль/л; причины этого обсуждаются далее.

Гипогликемию, которую больному удастся самостоятельно купировать приемом углеводов, относят к *легкой*, вне зависимости от выраженности симптомов. *Тяжелой* считают гипогликемию, для выведения из которой потребовалась помощь другого лица в виде в/в введения глюкозы, или в/м или п/к введения глюкагона, или пероральной дачи углеводов пациенту, который не мог поесть самостоятельно.

Если больной СД получает медикаментозную сахароснижающую терапию и его целевой уровень гликемии установлен на близких к нормальным значениям, то при достижении целевого уровня гликемии полностью избежать гипогликемий не представляется возможным. У больных СД с хорошей компенсацией (показатель гликированного гемоглобина, или HbA1c менее 7,0%) легкие гипогликемии могут отмечаться 1–2 раза в неделю. Частота тяжелых гипогликемий у больных СД 1-го типа, имеющих HbA1c около 7,5%, составляет около 0,15 (диапазон 0,05–0,54) случая/больного в год. У пожилых больных СД 2-го типа, получающих инсулин, при уровне HbA1c 8,5% средняя частота тяжелых гипогликемий составляет 0,10 случая/больного в год. По нашим данным, частота тяжелых гипогликемий у российских больных СД 1-го типа (HbA1 9,2% – 12,3%) находится в диапазоне от

0,08 до 0,14 на 1 больного в год, у больных СД 2-го типа – от 0 до 0,2 случая/больного в год.

Несмотря на высокую распространенность гипогликемий в целом, тяжелые гипогликемии занимают лишь 3–4% в структуре летальности при СД. Основное клиническое значение гипогликемии заключается в том, что она является одним из главных препятствий для достижения близкого к нормальному уровня гликемии, необходимой для профилактики поздних сосудистых осложнений СД.

■ Основным фактором риска тяжелой гипогликемии является неимение при себе легкоусвояемых углеводов для незамедлительного купирования легкой гипогликемии (недостаточное обучение пациента)

■ ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Нормальная концентрация глюкозы в крови поддерживается в том случае, если поступление глюкозы в кровоток равно исчезновению глюкозы из крови.

Следовательно, главная причина гипогликемии – избыток инсулина в организме по отношению к поступлению глюкозы извне (с пищей) или из эндогенных источников (печень), а также по отношению к ускоренному поглощению глюкозы тканями (мышечная работа). Факторы, провоцирующие дисбаланс между количеством инсулина и глюкозы в крови, перечислены в *таблице 1*.

Наиболее частыми из них можно считать три: несоответствие дозы инсулина или пероральных сахароснижающих препаратов (из групп сульфонилмочевины и глинидов) принятому количеству углеводов, незапланированная физическая нагрузка выше обычного уровня и прием алкоголя. Другие пероральные препараты при монотерапии, как правило, не вызывают или крайне редко вызывают тяжелую гипогликемию.

Основным фактором риска *тяжелой* гипогликемии является неимение при себе легкоусвояемых углеводов для незамедлительного купирования легкой гипогликемии (недостаточное обучение пациента). Кроме того, риск тяжелой гипогликемии повышается у больных с повторными тяжелыми гипогликемиями в анамнезе, а также при отсутствии остаточной секреции инсулина, длительном течении СД, потере ощущения симптомов гипогликемии, терминаль-

ной диабетической нефропатии, в старческом возрасте и низкий социальный статус пациента.

В норме у здорового человека первые электрофизиологические признаки реакции головного мозга регистрируются при снижении гликемии до 3,8 ммоль/л, однако недостатка в глюкозе при этом мозг еще не испытывает. При гликемии около 3,8 ммоль/л начинает увеличиваться секреция контринсулярных гормонов, направленная на поддержание нормального уровня глюкозы. Увеличение секреции контринсулярных гормонов идет в следующем порядке: глюкагон, затем, при недостаточном эффекте глюкагона, адреналин. Гормон роста и кортизол реагируют лишь при более длительной гипогликемии. Активация вегетативной нервной системы при снижении глюкозы крови примерно до 3,3 ммоль/л проявляется т. н. вегетативными симптомами гипогликемии. При уровне около 2,7 ммоль/л возникают симптомы недостаточного поступления глюкозы в головной мозг (нейрогликопении). При очень быстром падении гликемии вегетативные и нейрогликопенические симптомы возникают одновременно.

У больных с непродолжительным СД вышеописанная система противорегуляции при гипогликемии функционирует

Таблица 1. Пусковые факторы развития гипогликемии при сахарном диабете

А. Непосредственно связанные с медикаментозной сахароснижающей терапией	
1. Передозировка инсулина, препаратов сульфонилмочевины или глинидов	<ul style="list-style-type: none"> ошибка больного (ошибка в дозе, отсутствие самоконтроля и обучения) неисправность инсулиновой шприц-ручки ошибка глюкометра (завышение показателей) ошибка врача (слишком низкий целевой уровень гликемии, слишком высокие дозы сахароснижающих препаратов) намеренная передозировка с целью суицида или манипуляции
2. Изменение фармакокинетики инсулина или пероральных препаратов	<ul style="list-style-type: none"> смена препарата инсулина замедленный клиренс (при почечной и печеночной недостаточности, при наличии антител к инсулину) неправильная техника инъекций инсулина (изменение глубины или неправильная смена места инъекции, массаж места инъекции или воздействие высокой температуры) лекарственные взаимодействия препаратов сульфонилмочевины
3. Повышение чувствительности к инсулину	<ul style="list-style-type: none"> длительная физическая нагрузка ранний послеродовой период сопутствующая надпочечниковая или гипопитарная недостаточность
Б. Связанные с питанием	
1. Пропуск своевременного приема пищи или недостаточное количество углеводов	
2. Кратковременные незапланированные физические нагрузки (без приема углеводов до и после нагрузки)	
3. Прием алкоголя	
4. Преднамеренное снижение массы тела или голодание (без соответствующего уменьшения дозы сахароснижающих препаратов)	
5. Замедление опорожнения желудка (при вегетативной диабетической нейропатии желудочно-кишечного тракта), рвота	
6. Синдром мальабсорбции (например, при недостаточности ферментов поджелудочной железы)	
7. Беременность (первый триместр) и кормление грудью	

так же, как у здоровых лиц. При длительном СД эта функция может нарушаться: в первую очередь уменьшается секреция глюкагона, позднее – адреналина, что повышает риск тяжелых гипогликемий. Система противорегуляции может не функционировать при высокой концентрации инсулина в крови. В силу этих причин больные СД никогда не должны ожидать самостоятельного прекращения гипогликемии – всегда следует принимать активные и неотложные меры для ее купирования.

Выброс контринсулярных гормонов вызывает относительную инсулинорезистентность после гипогликемии, ведущую к повышению уровня глюкозы в крови (феномен Сомоджи). Его клиническое значение как причины утренней гипергликемии переоценивается. На самом деле феномен Сомоджи выражен не слишком резко: он повышает гликемию не более чем на 1,1–4,4 ммоль/л и отмечается лишь у пациентов с адекватно функционирующей контринсулярной системой, т. е. у хорошо компенсированных, с небольшой длительностью СД. Напротив, при декомпенсации СД и нарушенной противорегуляции феномен Сомоджи почти никогда не возникает. Чаше постгипогликемическая гипергликемия развивается из-за приема избытка углеводов во время гипогликемии. Ошибкой при этом является введение дополнительного количества инсулина, который может вызвать повторную гипогликемию. Еще чаще утренняя гипергликемия возникает из-за недостаточного эффекта вечерней дозы инсулина продленного действия, поскольку потребность в инсулине с 5 до 8 ч утра увеличивается под влиянием физиологического суточного ритма секреции контринсулиновых гормонов («утренняя заря»).

При гипогликемии отмечается компенсаторное усиление мозгового кровотока в 2–3 раза, поэтому большинство случаев легких гипогликемий не сопровождается необратимыми последствиями недостатка глюкозы в клетках коры головного мозга. В отличие от легкой, тяжелая гипогликемия повышает риск сердечно-сосудистых, нейропсихических и иных осложнений, хотя и при тяжелой гипогликемии, даже повторной, они развиваются далеко не всегда. Вопреки распространенному мнению, гипогликемии не являются причиной и не утяжеляют течение диабетических микроангиопатий, в частности ретинопатии. Так, в основополагающем исследовании компенсации диабета и его осложнений (DCCT) длительное поддержание близкого к нормальному уровня гликемии достоверно замедляло появление и прогрессирование микроангиопатий, хотя и сопровождалось повышением частоты тяжелых гипогликемий.

КЛИНИКА

К вегетативным симптомам (симптомам-предвестникам) гипогликемии относят сердцебиение, дрожь, бледность кожи, усиленную потливость, тошноту, сильный голод, беспокойство, агрессивность, мидриаз, ощущение покалывания (обычно губы, язык, кончики пальцев). *Нейрогликопенические* симптомы включают слабость, нарушение концентрации, головную боль, головокружение, парестезии, чувство страха, дезориентацию, речевые, зрительные, поведенческие нару-

шения, амнезию, нарушение координации движений, спутанность сознания, кому, судороги. Далеко не все симптомы возникают при каждой гипогликемии; ее картина может меняться у одного и того же пациента. К особенностям алкогольной гипогликемии относятся трудность ее распознавания пациентом и окружающими за счет большого сходства субъективных и объективных симптомов гипогликемии и опьянения, отсроченное возникновение и затяжное течение и возможность повторных гипогликемий. Три последних признака характерны и для гипогликемии, вызванной продолжительной физической нагрузкой.

**■ Далеко не все симптомы
возникают при каждой гипогликемии;
ее картина может меняться
у одного и того же пациента**

Чем быстрее снижается уровень глюкозы в крови, тем ярче обычно проявляются симптомы. Индивидуальный порог гликемии, при котором появляются вегетативные и нейрогликопенические симптомы, может меняться. Так, при длительной декомпенсации СД пациенты могут ощущать гипогликемию при 5–7 ммоль/л, т. е. в отсутствие истинной гипогликемии. После постепенного улучшения компенсации порог ощущения гипогликемии у таких больных нормализуется. С другой стороны, к снижению восприятия гипогликемии может приводить постоянно слишком низкий уровень глюкозы; в этом случае снижение ощущения гипогликемии также обратимо, если избегать гипогликемий. Бывают изначально бессимптомные гипогликемии, которые либо проходят самостоятельно, либо заканчиваются «внезапной» потерей сознания.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Поскольку клиническая картина гипогликемии неспецифична и изменчива, ее диагноз нуждается в лабораторном подтверждении. Это особенно касается ночной гипогликемии; основывать ее диагноз на косвенных признаках (потливость, тревожный сон, «пищевые» или кошмарные сновидения) недостаточно. Лабораторное подтверждение особенно важно и потому, что нередко пациенты с очень высокой гипергликемией, т. е. имеющие выраженную инсулиновую недостаточность, испытывают сильный голод (глюкоза не поступает в клетки из-за дефицита инсулина), могут жаловаться на потливость и сердцебиение (при вегетативной диабетической нейропатии, при длительно декомпенсированном СД). Без лабораторного контроля гликемии эти клинические признаки ошибочно трактуют как гипогликемию и уменьшают дозу инсулина вместо ее увеличения. Анализ крови на глюкозу во время судорожного приступа и плановая ЭЭГ обязательны для дифференциального диагноза между тяжелой гипогликемией с судорожным синдромом и эпилепсией; возможно сочетание двух этих форм патологии. Еще одной «маской» легкой гипогликемии с клинически не различимой вегетативной симптоматикой являются панические

атаки, здесь дифференциальный диагноз невозможен без определения гликемии в период наличия симптомов. После пролонгированных тяжелых гипогликемий показано неврологическое обследование, включая компьютерную или магнитно-резонансную томографию.

ЛЕЧЕНИЕ

Легкую гипогликемию купируют приемом простых углеводов в количестве 1,5–2 хлебных единиц (ХЕ) (1 ХЕ равна 10–12 г углеводов). Это количество углеводов можно принять в виде сахара (12–20 г, лучше растворить в воде или в чае), или меда, или варенья (1,5–2 ст. л.), или 200 мл сладкого фруктового сока, или 100 мл лимонада (либо пепси-колы, фанты и т. д.), или 5 больших таблеток глюкозы (удобный вариант – упаковка из 10 таблеток по 3 г в виде конфеты).

Больной, получающий инсулин, препараты сульфонилмочевины или глиниды, должен постоянно иметь при себе легкоусвояемые углеводы. Прием 2 ХЕ повысит гликемию до уровня не менее 5 ммоль/л, т. е. до полной нормы. Это важно знать, чтобы не съесть больше необходимого количества ХЕ. Однако следует помнить, что чем больше доза инсулина, вызвавшего гипогликемию, тем больше углеводов нужно для нормализации уровня глюкозы. До 3–4 ХЕ потребуется в том случае, если гипогликемия развилась утром натощак или после длительной физической нагрузки, т. к. в этих случаях содержание гликогена в печени невелико, следовательно, его «вклад» в купирование гипогликемии будет крайне малым. Если гипогликемия вызвана действием инсулина продленного действия, особенно ночью, то после ее купирования дополнительно нужно съесть еще 1 ХЕ медленноусвояемых углеводов (кусоч хлеба, 2 столовые ложки каши и т. д.) для «подстраховки» повторной гипогликемии в ночное время.

При тяжелой гипогликемии потерявшего сознание пациента следует уложить на бок и освободить полость рта от остатков пищи; нельзя вливать в полость рта сладкие растворы (риск аспирации и асфиксии). Внутривенно струйно вводится 40% глюкозы в количестве 20–30 мл (максимум – до 100 мл), до восстановления сознания. Альтернативой, особенно в домашних условиях до приезда медицинской бригады, является подкожное или внутримышечное введение 1–2 мл (1–2 мг) препарата глюкагона, который выпускается в виде заполненных раствором шприц-тюбиков. Ввести препарат глюкагона должны родственники или близкие больного, что значительно упрощает и ускоряет выведение больного из бессознательного состояния. Один миллиграмм глюкагона повышает гликемию в среднем на 8,5 ммоль/л; сознание обычно восстанавливается через 5–10 мин после введения. Глюкагон стимулирует эндогенную продукцию глюкозы печенью, поэтому для его эффекта необходимо наличие гликогена в печени. Он будет неэффективен при алкогольной гипогликемии и гипогликемии, вызванной массивной передозировкой инсулина или препаратов сульфонилмочевины. В первом случае продукция глюкозы печенью будет заблокирована этанолом, во втором – инсулином.

Если сознание не восстанавливается после внутривенного введения 100 мл 40%-ной глюкозы, то начинают внутривенное капельное введение 5–10%-ной глюкозы и госпитализируют больного. Другими показаниями к госпитализации являются отсутствие явной причины гипогликемии, передозировка препаратов сульфонилмочевины, ночная тяжелая гипогликемия, признаки неврологического дефицита. Если первые мероприятия по купированию тяжелой гипогликемии не восстанавливают сознание, необходимо исключить массивную передозировку сахароснижающих препаратов, интоксикации (алкоголем, седативными и снотворными препаратами) и другие причины потери сознания, которые могли быть спровоцированы гипогликемией, прежде всего сердечно-сосудистые, инсульт, черепно-мозговую травму. Если сознание не восстанавливается свыше 4 ч, весьма вероятен отек мозга и неблагоприятный исход.

Гипогликемическая кома может быть протрагированной, если она вызвана избыточным приемом алкоголя, передозировкой инсулина продленного действия и препаратов сульфонилмочевины с большой продолжительностью действия (например, глибенкламида), особенно у больных старческого возраста или при сопутствующем нарушении функции почек. Внутривенное капельное введение 10%-ной глюкозы, чередуя с 40%-ным раствором во избежание перегрузки жидкостью, необходимо продолжать столько, сколько необходимо для нормализации гликемии. При передозировке препаратов сульфонилмочевины необходимо сделать промывание желудка и назначить энтеросорбенты, при массивной передозировке инсулина выполняют хирургическое иссечение места инъекции (это целесообразно сделать, если после передозировки прошло не более 2–3 ч).

■ Гипогликемическая кома может быть протрагированной, если она вызвана избыточным приемом алкоголя, передозировкой инсулина продленного действия и препаратов сульфонилмочевины с большой продолжительностью действия

Основные ошибки в диагностике и лечении гипогликемий связаны с отсутствием их лабораторного подтверждения. Ошибкой также является неопределение гликемии любому больному с внезапно возникшими нарушением сознания, парезом, судорожным приступом, вычурным или агрессивным поведением. Если измерить гликемию невозможно, показано эмпирическое внутривенное введение 40% глюкозы и другие мероприятия, исходящие из предполагаемого диагноза гипогликемии. При гипогликемии они окажутся адекватными, а при других состояниях, в т. ч. диабетическом кетоацидозе или гиперосмолярном гипергликемическом состоянии, это количество глюкозы не ухудшит состояние пациента.

Введение тиамин (витамина В1) при тяжелой гипогликемии как таковой у больного СД патогенетически не обосновано.

вано и не имеет доказанного клинического значения. Тиамин в дозе 100 мг показан лишь тем пациентам с тяжелой гипогликемией, у которых имеется высокая вероятность авитаминоза В1 и развития энцефалопатии Вернике, а именно: а) при хроническом алкоголизме и наличии не менее чем одного симптома энцефалопатии Вернике (рвота, нистагм, односторонняя офтальмоплегия, атаксия, лихорадка); б) в регионах, где встречается болезнь бери-бери – авитаминоз В1; в) при наличии недостаточности питания (алиментарно-го истощения).

■ Основные ошибки в диагностике и лечении гипогликемий связаны с отсутствием их лабораторного подтверждения

Адреналин или глюкокортикоиды при затяжных тяжелых гипогликемиях не показаны, и вот почему. Как уже отмечалось, каждые 15–20 г глюкозы повышают гликемию на 3,8 ммоль/л. Следовательно, 60–100 мл 40% глюкозы (24–40 г глюкозы) повысят гликемию на 4–7 ммоль/л и должны восстановить сознание у любого пациента с неосложненной тяжелой гипогликемией. Если этого не происходит, остается предположить либо сопутствующую негипогликемическую причину потери сознания (тогда адреналин или кортикостероиды для повышения гликемии не показаны даже теоретически), либо то, что тяжелая гипогликемия вызвана массивной передозировкой сахароснижающих препаратов. В таком случае адреналин и кортикостероиды также не повысят гликемию, поскольку их механизм действия – стимуляция про-

дукции глюкозы печенью, а при массивной передозировке печень полностью заблокирована и не может выбросить в кровь дополнительное количество глюкозы даже при стимуляции адреналином и стероидами. Дексаметазон может вводиться при затяжных тяжелых гипогликемиях только для профилактики отека мозга при подозрении на сопутствующую внутричерепную катастрофу, но никак не для купирования самой гипогликемии.

■ ПРОФИЛАКТИКА

Каждый больной СД, получающий сахароснижающие препараты (особенно инсулин, препараты сульфонилмочевины, глиниды), должен знать симптомы гипогликемии, ее причины, пусковые факторы, правила купирования и предотвращения. Еще во время пребывания в стационаре больные, которым впервые назначается инсулин, должны испытать легкую гипогликемию, чтобы знать, какие симптомы при этом возникают. Гипогликемию можно целенаправленно вызвать, например физической нагрузкой перед приемом пищи.

Важнейший показатель адекватного поведения больного по отношению к диабету – постоянное наличие при себе легкоусвояемых углеводов. Углеводы считаются в наличии только в том случае, если больной может непосредственно предъявить их врачу при опросе. Для формирования и поддержания этого навыка рекомендуется, чтобы при каждом амбулаторном визите врач неизменно просил пациента *показать* углеводы, который тот имеет при себе на случай гипогликемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бергер М., Старостина Е., Йоргенс В., Дедов И. Практика инсулинотерапии. Шпрингер, Берлин-Гейдельберг, Германия. 1995.
2. Потемкин В.В., Старостина Е.Г. Руководство по неотложной эндокринологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2008.
3. Старостина Е.Г. Острые осложнения сахарного диабета // Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. С. 25–58.
4. Bledsoe B.E. No more coma cocktails. Using science to dispel myths & improve patient care // J. Emerg. Med. Serv. 2002. №27(11). P. 54–60.
5. DCCT Research Group: Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial // Am. J. Med. 1991. №90. P. 450–459.
6. Mühlhauser I., Overmann H. et al. Risk factors of severe hypoglycemia in adult patients with Type 1 diabetes – a prospective population based study // Diabetologia. 1998. №41. P. 1274–1282.
7. Mühlhauser I. Hypoglykämie // Berger M. Diabetes Mellitus. 2 Aufl. Urban & Fisher, Muenchen-Jena. 2000. P. 370–386.