

ГИПОГЛИКЕМИЯ

КАК ФАКТОР ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ

Гипогликемия является частым и нередко неизбежным побочным эффектом сахароснижающей терапии. При попытке добиться лучшего гликемического контроля следует помнить о возможных последствиях гипогликемического синдрома для пациента: риске несчастных случаев, развитии когнитивного дефицита, жизнеугрожающих аритмий, инфаркте миокарда, психологической травме, утрате контроля над своими действиями, коме и даже смерти.

Ключевые слова:

гипогликемия
острые осложнения
сахарный диабет

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – одно из наиболее распространенных заболеваний в мире, встречающееся у каждого 11 взрослого, по данным Всемирной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF) на 2015 г. [20]. Согласно прогнозу его распространенность увеличится в полтора раза к 2040 г. Каждые 6 сек осложнения СД становятся причиной летального исхода, что составляет 12,3% всех смертей в год. Следует отметить, что в России 30–40% из них происходит в возрасте моложе 60 лет [20]. Основная доля причин смертельных исходов приходится на сердечно-сосудистые заболевания как результат диабетической макроангиопатии [10], а наибольшее количество научных публикаций посвящено лечению и профилактике поздних осложнений СД. Благодаря реализации Федеральной целевой подпрограммы «Сахарный диабет» в России в последние годы произошло снижение распространенности как микрососудистых, так и макрососудистых осложнений [1]. Однако ведущей причиной летальных исходов среди детей и подростков с диабетом в мире по-прежнему являются кетоацидотические и гипогликемические состояния [17], они же ассоциированы с фатальными кардиоваскулярными событиями у людей с диабетом в старшей возрастной группе [16] и являются основной причиной экстренной госпитализации [19].

Гипогликемия является наиболее частым побочным эффектом сахароснижающей терапии, в среднем возникает с частотой 2 раза в неделю у пациентов, находящихся на инсулинотерапии, и 1 раз в несколько недель или месяцев у тех, кто получает таблетированные сахароснижающие препараты. За жизнь люди с диабетом переносят тысячи эпизодов гипогликемии, и по крайней мере в одном из этих случаев возникает потеря сознания и требуется посторонняя помощь. Посчитано, что 2–4% смертельных исходов при СД имеет связь с гипогликемией [7]. Таким образом, несмотря на внедрение новых лекар-

ственных средств и способов непрерывного мониторингования гликемии, гипогликемия остается реальной угрозой в повседневной практике.

ПРИЧИНЫ ГИПОГЛИКЕМИИ

Основной причиной гипогликемии является 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 (мышечная работа) [5].

Провоцирующие факторы разделяются на [8]:

1) непосредственно связанные с медикаментозной сахароснижающей терапией:

- передозировка инсулина, препаратов сульфонилмочевин или глинидов: ошибка больного (ошибка в наборе дозы, слишком высокие дозы, отсутствие самоконтроля и обучения), неисправность инсулиновой шприц-ручки или глюкометра, намеренная передозировка; ошибка врача (слишком низкий целевой уровень гликемии, слишком высокие дозы);

- изменение фармакокинетики инсулина или пероральных препаратов: смена препарата, почечная и печеночная недостаточность, высокий титр антител к инсулину, неправильная техника инъекций (внутримышечное введение, неправильная ротация мест инъекций, массаж места инъекции), лекарственные взаимодействия препаратов (в т. ч. применение бета-блокаторов и препаратов из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента);

2) связанные с питанием:

- пропуск приема пищи или недостаточное количество углеводов;

- прием алкоголя;

- ограничение питания для снижения массы тела (без соответствующего уменьшения дозы сахароснижающих препаратов);

- замедление опорожнения желудка (при автономной нейропатии);

- рвота, синдром мальабсорбции;

3) повышение чувствительности к инсулину: длительная физическая нагрузка, ранний послеродовой период;

4) беременность (первый триместр) и кормление грудью.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГИПОГЛИКЕМИИ

Гипогликемия – клинический синдром, проявляющийся активацией симпатической нервной системы в сочетании с нарушениями центральной нервной системы. В течение многих лет клинический синдром гипогликемии документируется триадой Whipple, предложенной в 1938 г.: симптомы, низкий уровень глюкозы плазмы и исчезновение симптомов после нормализации уровня глюкозы [5]. Клинические проявления гипогликемического синдрома в отдельных случаях трудно диагностировать, т. к. они отличаются полиморфизмом и неспецифичностью, поскольку снижение гликемии может сопровождаться не только реакцией центральной нервной системы, но и автономной нервной и эндокринной систем. Клинические признаки гипогликемии подразделяют на две группы [5]. Автономные симптомы обусловлены активацией автономной нервной системы и возникают при быстром снижении гликемии: слабость, тремор, потливость, мидриаз, тахикардия, раздражительность, тревожность, чувство голода, тошнота, рвота, парестезии. Часть из них адренергические, часть – холинэргические. Нейрогликопенические симптомы обусловлены недостаточным снабжением глюкозы центральной нервной системы: заторможенность, спутанность сознания, оглушенность, ощущение тепла, головная боль, снижение остроты зрения, судороги, амнезия, кома. Секретция контринсулярных гормонов (в первую очередь, глюкагона и адреналина) и активация автономной нервной системы начинается при снижении гликемии до 3,9 ммоль/л. Если нормогликемия не восстанавливается, то при уровне глюкозы плазмы около 3,3 ммоль/л возникают симптомы, обусловленные выбросом катехоламинов и ацетилхолина. Нейрогликопенические симптомы обычно появляются при концентрации глюкозы около 2,8 ммоль/л. Наиболее опасны нераспознаваемые гипогликемии в рамках развития автономной нейрорпатии на фоне большой длительности СД или изменение порога чувствительности гипогликемических симптомов в связи с частыми гипогликемическими состояниями. В таком случае больной теряет сознание, не ощущая предвестников гипогликемии. Исследования показывают, что при соблюдении строго гликемического контроля с показателями, исключающими патологическое снижение глюкозы крови, гликемический порог возникновения симптомов может восстановиться в течение нескольких месяцев [28]. Однако в случае дефекта секреции контринсулярных гормонов и работы автономной нервной системы при повреждении мелких волокон симпатической и парасимпатической нервной системы процесс необратим [13]. Синдром нераспознавания гипогликемий в последнее десятилетие подтверждается системой непрерывного мониторинга гликемии, при которой длительность гипогликемии более 90 мин свидетельствует об отсутствии чувствительности к гипогликемии с 88%-ной специфичностью и 75%-ной чувствительностью [14]. Нарушение чувствительности к гипогликемиям встречается у 20–25% лиц с СД 1-го типа, у 10 % пациентов с СД 2-го типа на инсулинотерапии, а приблизительно в 7%

диагностируется полное отсутствие чувствительности к гипогликемиям [25].

ПОСЛЕДСТВИЯ ГИПОГЛИКЕМИИ

С эпизодами гипогликемии тесно связано развитие различных осложнений. Гипогликемия может приводить к травмам, несчастным случаям или даже к смерти. Дети и подростки наиболее подвержены возникновению тяжелых гипогликемических состояний, в том числе в ночное время суток. По данным различных авторов, процент летальных исходов среди детей и подростков в результате гипогликемии в течение последнего десятилетия достигал 10% [12]. Продолжающееся созревание центральной нервной системы ставит детей в группу риска формирования когнитивного дефицита даже после непродолжительных гипогликемических эпизодов. Исследования показывают, что у детей, которые подверглись этому явлению в возрасте до 5 лет, когнитивная функция и церебральные структуры затронуты в большей степени, чем у тех, кто был подвержен гипогликемии в более позднем возрасте [26]. Тяжелые гипогликемии приводят к снижению вербальной функции и уровня коэффициента интеллекта, проблемам с запоминанием и обучением. Недавно полученные данные исследований с участием взрослых с СД 2-го типа также свидетельствуют, что формирование когнитивного дефицита зависит не от средних значений гликемии, а от ее вариабельности [22], точнее, согласно заключению других авторов, от количества эпизодов тяжелой гипогликемии [11]. Возникает порочный круг: повторяющиеся гипогликемические состояния приводят к деменции, что, в свою очередь, негативно отражается на комплаентности пациентов и способности к обучению, а снижение качества обучения и памяти пациентов приводит к увеличению частоты гипогликемических эпизодов.

В случае нарушения автономной регуляции, связанного с частыми эпизодами гипогликемии, снижается пороговый уровень глюкозы крови, запускающий контринсулярный ответ, необходимый для восстановления нормогликемии, и на фоне отсутствия клинических симптомов гипогликемии возникают повторяющиеся многократно эпизоды. Подобные длительные гипогликемические состояния обладают проаритмогенным действием. Клинические исследования показали, что эпизоды гипогликемии сопровождаются нарушением процесса реполяризации, проявляющегося изменением длительности желудочковой реполяризации, т. е. удлинением интервала QT, у детей и подростков с СД 1-го типа, что может быть связано с развитием жизнеугрожающих аритмий [3].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют также о связи гипогликемии с нарушениями ритма у взрослых людей с СД 1-го типа. В исследовании EURODIAB IDDM под наблюдением находилось 3 250 человек из 16 стран Европы. Удлинение интервала QT встречалось у 16% из всех обследованных [27]. Причем при наличии сильной корреляционной связи величины интервала QT с уровнем гликемии $\leq 3,9$ ммоль/л и $\geq 13,9$ ммоль/л, по данным российского исследования зависимости величины интервала

QT с показателями артериального давления, липидного спектра, электролитов крови и степенью компенсации углеводного обмена в предшествующие три месяца не обнаружено [2].

Другой аритмогенный механизм при гипогликемии реализуется посредством активации симпатической и кон-тринсулярной системы в ответ на снижение глюкозы крови. При этом происходит повышение потребности миокарда в кислороде, вазоконстрикция и ухудшение реологических свойств крови, что на фоне имеющихся у больных СД сосудистых осложнений может привести к ухудшению кровоснабжения миокарда и, как следствие, развитию электрической негомogeneity в нем или инфаркта миокарда [4]. Среди значимых аритмий наиболее часто регистрировались полиморфная желудочковая тахикардия на фоне удлинения интервала QT и фибрилляция предсердий, при длительном мониторинге ЭКГ встречались также эпизоды брадикардии до 40 ударов в минуту, наджелудочковые эктопические ритмы и изменения зубца P [4]. Между тем вариабельность сердечного ритма является мощным предиктором внезапной сердечной смерти как у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, так и в общей популяции [23]. На оценке показателей вариабельности сердечного ритма основывается диагностика автономной нейропатии и определяются показания для проведения непрерывного мониторинга гликемии с целью исключения синдрома нераспознавания гипогликемии [7].

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГИПОГЛИКЕМИИ

Актуальность проблемы гипогликемий в диабетологической практике не исчерпывается лишь клинической значимостью. Эффективность лечения и исходы СД как хронического заболевания во многом определяются адекватной психологической установкой пациентов на длительное лечение и оценку своего состояния. При этом гипогликемии, являясь специфичным для СД состоянием, могут выступать в роли мощного психотравмирующего фактора и приводить к формированию психогенных реакций (нозогений) [5]. По данным исследования, проведенного в Эндокринологическом научном центре, такие реакции выявляются у 8,4% пациентов с СД 1- и СД 2-го типа и ассоциируются с количеством гипогликемий в анамнезе. Так, средний показатель числа легких гипогликемических эпизодов за предшествовавший обследованию месяц у пациентов с этим типом нозогенных состояний соответствовал $9,4 \pm 5,6$. Преобладающими психотравмирующими факторами в этот период были тяжесть симптомов и неконтролируемость состояния.

Клиническая картина реакций проявляется в виде панических атак разной степени выраженности. Некоторые авторы выделяют ранние и отдаленные психологические последствия гипогликемии [6]. К ранним относятся: тревога, транзиторная когнитивная дисфункция, деперсонализация, апатия, чувство вины, фрустрация, стеснение, ощущение зависимости от окружающих, несчастные случаи. Отдаленные включают: стресс, поведение, характеризующееся попыткой избежать гипогли-

кемии, навязчивый самоконтроль уровня глюкозы крови, конфликтные отношения с окружающими, проблемы на работе/в школе, чувство вины, фрустрация, социальная изоляция, органическая когнитивная дисфункция. В тяжелых случаях, наряду с соматовегетативными симптомами, больные испытывают страх смерти (витальная тревога), потери сознания, утраты контроля над своими действиями, неадекватного поведения [5].

Опасения, связанные с гипогликемиями и их последствиями, в значительной степени ухудшают качество жизни пациентов. Страх гипогликемий имеет различную степень выраженности и прямо пропорционален частоте развития тяжелых эпизодов в анамнезе. Страх гипогликемий характерен не только для людей с СД, но и для их родственников. Так, показано, что частота развития гипогликемических состояний у детей с СД1 коррелирует с выраженностью психоэмоционального дистресса у их родителей [18]. Опасения, ассоциирующиеся с гипогликемическими состояниями, могут сопровождаться дезадаптивным поведением. Пациенты с СД1 и нарушенным распознаванием симптомов гипогликемий отличаются менее адаптивным поведением в отношении профилактики их развития и купирования, что может выражаться в неоправданно частом самоконтроле гликемии, неадекватной коррекции терапии, дополнительных приемах пищи [5].

ПРОФИЛАКТИКА ГИПОГЛИКЕМИИ

Частота гипогликемических состояний зависит не столько от механизма действия используемого препарата, сколько от уровня ориентации больного в своем заболевании, частоты самоконтроля, применения мер профилактики чрезмерного снижения гликемии и соблюдения правил купирования гипогликемических эпизодов [15]. Даже сведения о более высокой частоте гипогликемии среди женщин с диабетом по некоторым данным обусловлены различиями в отношении и контроле за своим заболеванием среди мужчин и женщин. Во всем мире разработаны и внедрены уже доказавшие свою экономическую целесообразность и клиническую необходимость обучающие программы как для медицинского персонала, так и для больных СД и их семей [21]. Исследования свидетельствуют, что даже в старшей возрастной группе обучение самоконтролю способствует улучшению показателей гликемии, снижению риска развития острых и поздних осложнений СД, количества ежегодных госпитализаций и летальных исходов, затрат здравоохранения и в целом повышает качество жизни пациентов [21].

Краеугольным камнем в обучении по-прежнему является регулярный самоконтроль гликемии – наиболее простая и в то же время трудновыполнимая большинством пациентов рекомендация. Именно с низкой частотой самоконтроля гликемии связывают сохраняющийся, несмотря на предпринимаемые усилия, высокий процент экстренных госпитализаций по поводу острых осложнений СД среди детей и подростков во всем мире [1, 24].

Наиболее частыми причинами несоблюдения рекомендаций врача по частоте самоконтроля гликемии явля-

ются низкий социально-экономический статус, страх и стыд перед окружающими и отрицание болезни. В этой связи необходимо обучение самоохранительному поведению, обеспечение удобными, доступными и надежными средствами самоконтроля. Современные глюкометры должны обладать высокой точностью и воспроизводимостью (степень близости друг к другу результатов измерений), особенно при низких значениях гликемии; характеризоваться капиллярным принципом набора крови тест-полоской и требовать маленький объем капли крови для минимизации болевых ощущений при проколе кожи и дрожании рук; отличаться высокой скоростью измерений и простотой в обращении (без необходимости кодирования); иметь яркий дисплей с крупными цифрами. Интересно, что с внедрением в практику высоких технологичной точности прибора может быть увеличена благодаря инновационной методике, позволяющей получать среднее значение гликемии в результате многократного анализа аппаратом одного и того же образца крови. Молодым людям, ведущим активный образ жизни, и детям следует рекомендовать использование глюкометров, заменяющих дневник самоконтроля, т. е. позволяющих не только автоматически записывать результаты измерений, но и осуществлять статистическую оценку показателей, фиксируя связь с приемами пищи и частоту эпизодов гипер- и гипогликемии.

При наличии автономной нейропатии, подозрении на нераспознаваемые гипогликемические состояния, а также пациентам с СД, находящимся в отделении реанимации и интенсивной терапии, целесообразно проводить непрерывное мониторирование гликемии, что, безусловно, не исключает контроль гликемии по глюкометру, который необходим для калибровки системы. При этом важно точное время измерения гликемии, зафиксированное прибором, и соответствие показателей лабораторным значениям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в своем стремлении добиться лучшего гликемического контроля, необходимо помнить о возможных последствиях гипогликемии и уделять особое внимание обучению пациентов мерам профилактики и купирования гипогликемических эпизодов. Несмотря на огромное количество изданной на данную тему литературы, как для врачей, так и для пациентов с СД, во всем мире люди всех возрастов продолжают умирать от причин, связанных с гипогликемией. Ведь среди 200 больных с СД в исследовании распространенности фобий низкого уровня глюкозы крови ни у одного не оказалось при себе средств купирования гипогликемии [9]. Это свидетельствует о том, что проблема гипогликемического синдрома еще долго будет оставаться актуальной.



ЛИТЕРАТУРА

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., Петеркова В.А., Галстян Г.Р., Майоров А.Ю., Кураева Т.А., Сухарева О.Ю. Результаты реалитизации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной Целевой Программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007-2012 годы». *Сахарный диабет*, 2013; 25.
- Гарипова А.Ф., Вагапова Г.Р., Сайфутдинов Р.Г. Интервал QT как предиктор внезапной сердечной смерти у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Практическая медицина*, 2014, 6(82): 109-113.
- Лаптев Д.Н., Рябыкина Г.В. Аритмогенное действие гипогликемии, регистрируемое при длительном мониторировании ЭКГ у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный диабет*, 2013, 4: 66-71.
- Лаптев Д.Н., Шмушкович И.А. Аритмогенный эффект гипогликемии. *Сахарный диабет*, 2012, 1: 25-30.
- Майоров А.Ю., Мельникова О.Г. Клинические и психологические аспекты гипогликемии при сахарном диабете. *Сахарный диабет*, 2010, 3: 46-50.
- Петракева Е.М., Дуничева М.Н., Залевская А.Г. Страх гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный диабет*, 2014, 2: 66-75.
- Светлова О.В., Гурьева И.В., Пузин С.Н., Василенко О.Ю., Орлова Е.В. Взаимосвязь между автономной нейропатией и бессимптомными гипогликемиями у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный диабет*, 2008, 4: 76-79.
- Старостина Е.Г. Гипогликемия и гипогликемическая кома. В руководстве для врачей «Сахарный диабет» И.И. Дедов, М.В. Шестакова. М.: Универсум Паблишинг, 2003: 203-208.
- Старостина Е.Г., Мошняга Е.Н. Фобии гипогликемий и их клиническое значение: исследование по типу «случай-контроль». *Сахарный диабет*, 2013, 3: 46-51.
- Терехова А.Л., Зилов А.В., Верткин А.Л., Мельниченко Г.А. Основные причины смерти и сопутствующая патология смерти у больных сахарным диабетом 2 типа по результатам аутопсий. *Сахарный диабет*, 2011, 4: 61-64.
- Abbatecola AM, Bo M, Barbagallo M, Incalzi RA, Pilotto A, Bellelli G, Maggi S, Paolisso G. Severe hypoglycemia is associated with antidiabetic oral treatment compared with insulin analogs in nursing home patients with type 2 diabetes and dementia: results from the DIMORA study. *J Am Med Dir Assoc*, 2015, 16(4): 349 e7-12.
- Cryer PE. Death during intensive glycemic therapy of diabetes: mechanisms and implications. *American Journal of Medicine*, 2011, 124(11): 993-996.
- Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*, 2003, 26: 1902-1912.
- Dan Streja, MD, FRCPC, FACP. Can continuous glucose monitoring provide objective documentation of hypoglycemia unawareness? *Endocr Practice*, 2005, 11(2): 83-90.
- García-Talavra Espin NV, Lopez-Ruiz A., Nunez Sanchez MA, Meoro Aviles A., Sanchez Canizares C., Romero Lopez-Reinoso H., Lopez Olivar MD, Lapaz Jorge MA, Guirao Sastre JM, San Eustaquio Tudanca F., Soriano Palao J. How to reduce avoidable admissions due to acute diabetes complications? Interrelation between primary and specialized attention in a diabetes unit. *Nutr Hosp*, 2012, 27(6): 2079-2088.
- Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ*, 2013, 347: f4533.
- Harjutsalo V, Forsblom C, Groop PH Time trends in mortality in patients with type 1 diabetes: nationwide population based cohort study. *BMJ*, 2011, 343: d5364.
- Haugstvedt A, Wentzel-Larsen T, Graue M, Sovik O, Rokne B. Fear of hypoglycaemia in mothers and fathers of children with Type 1 diabetes is associated with poor glycaemic control and parental emotional distress: a populationbased study. *Diab. Med*, 2010, 27(1): 72-78.
- Hex N, Bartlett C, Wright D, Taylor M, Varley D. Estimating the current and future costs of Type 1 and Type 2 diabetes in the UK, including direct health costs and indirect societal and productivity costs. *Diabet Med*, 2012, 29: 855-862.
- International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*, 2015.
- Jahromi MK, Ramezani S, Taheri L. Effectiveness of diabetes self-management education on quality of life in diabetic elderly females. *Global Journal of Health Science*, 2015, 7(1): 10-15.
- Kim C, Sohn JH, Jang MU, Kim SH, Choi MG, Ryu OH, Lee S, Choi HC. Association between Visit-to-Visit Glucose Variability and Cognitive Function in Aged Type 2 Diabetic Patients: A Cross-Sectional Study. *PLoS one*, 2015, 10(7): e0132118.
- La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, et al. Short-Term Heart Rate Variability Strongly Predicts Sudden Cardiac Death in Chronic Heart Failure Patients. *Circulation*, 2003, 107(4): 565-570.
- Lombardo F, Maggini M, Gruden G, Bruno G. Temporal trend in hospitalizations for acute diabetic complications: a nationwide study, Italy, 2001-2010. *PLOS one*, 2013; 8(5): e63675.
- Martin-Timón I, Del Cañizo-Gómez FJ. Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients. *World Journal of Diabetes*, 2015, 6(7): 912-926.
- Perantie DC, Lim A, Wu J, Weaver P, Warren SL, Sadler M, White NH, Hershey T. Effects of prior hypoglycemia and hyperglycemia on cognition in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes*, 2008, 9(2): 87-95.
- Suys BE, Huybrechts SJ, De Wolf D, Op De Beeck L, Matthyss D, Van Overmeire B, Du Caju MV, Rooman RP. QTC interval prolongation and QTC dispersion in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr*, 2002, 141(1): 59-65.
- Zalzali M, Houdelet-Guerinot V, Socquard E, Thierry A, Delemer B, Lukas-Croisier C. Continuous glucose monitoring and hypoglycemia unawareness in type 1 diabetes: a pilot study. *Minerva Endocrinol*, 2015, Jul 10 Epub ahead of print