

# Ночная гипогликемия у детей и подростков. Частота, осложнения, диагностика и профилактика

К. м. н. Д.Н. ЛАПТЕВ

*Гипогликемия у детей и подростков с сахарным диабетом (СД) 1 типа представляет собой серьезную проблему. Большинство эпизодов ночной гипогликемии протекает бессимптомно и не может быть предотвращено.*

*Для снижения частоты и выраженности гипогликемии у детей и подростков с СД 1 типа эффективно применение системы длительного мониторинга гликемии (CGM) с функцией автоматической остановки подачи инсулина (LGS). На основании данных клинических исследований доказано, что использование инсулиновой помпы Paradigm VEO (Medtronic Mini-Med Inc., США) со встроенным сенсором глюкозы и функцией LGS снижает частоту и длительность эпизодов гипогликемии, является эффективным методом профилактики ночной гипогликемии, а также снижает риск гипергликемии у детей и подростков с СД 1 типа.*

Результаты исследований Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) и the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) свидетельствуют, что целью лечения сахарного диабета (СД) должно быть достижение максимально близкого к нормальному уровня гликемии [1, 2]. У детей и подростков с СД 1 типа хороший метаболический контроль способствует нормальному росту и развитию, а также снижает риск микрососудистых осложнений [3]. Однако в педиатрической популяции пациентов с СД 1 типа труднее достичь нормального уровня гликемии, чем во взрослой. В исследовании DCCT подростки имели более вы-

сокий уровень HbA1c и больший риск тяжелой гипогликемии по сравнению со взрослыми в группе интенсифицированной терапии [4], а очень маленькие дети с СД 1 типа находились в группе высокого риска по развитию бессимптомной ночной гипогликемии [5]. У больных СД 1 типа с ночной гипогликемией связывают развитие синдрома внезапной смерти (dead in bed syndrome) [6], причем синдром возникает у больных СД 1 типа, в анамнезе у которых не фиксировалось длительных существующих осложнений. Накануне вечером эти пациенты не предъявляли каких-либо жалоб, а наутро были обнаружены в постели

мертвыми. При аутопсии причины смерти не были установлены. Еще в 1991 г. R.B. Tattersall и G.V. Gill описали 22 подобных случая у больных СД 1 типа в возрасте от 12 до 43 лет [7]. Авторы предположили, что причиной смерти этих больных СД 1 типа стала ночная гипогликемия.

## **Осложнения, связанные с гипогликемией**

Подростки, больные СД 1 типа, и их родители нередко сталкиваются с проблемой гипергликемии по утрам. Это может быть связано как с недостатком инсулина в ранние утренние часы на фоне пубертатной инсулинорезистентности (феномен «утренней зари»), так и с избытком инсулина (феномен Самоджи). Скрытая ночная гипогликемия может привести к утренней гипергликемии, и если в связи с этим пациент или врач увеличат дозу инсулина, это может усугубить проблему [8]. Возможность подавлять секрецию инсулина в ответ на гипогликемию является важнейшим физиологическим механизмом регуляции, который отсутствует у больных СД 1 типа. Как упоминалось выше, у молодых пациентов с СД 1 типа описан синдром внезапной смерти (dead in bed syndrome) на фоне, как предполагается, удлинения интервала QT с последующей желудочковой тахикардией в ответ на ночную гипогликемию. По



данным Н. Thordarson и О. Sovik, в 1995 г. частота данного синдрома составляла порядка 6% среди всех смертей больных СД 1 типа в возрасте до 40 лет в Великобритании и скандинавских странах [9].

По данным клинических исследований, при проведении параллельного мониторинга ЭКГ и гликемии у больных СД 1 типа во время ночной гипогликемии регистрируются различные отклонения на ЭКГ: удлинение интервала QT, нарушения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и сердечного ритма [10]. Эти нарушения ритма включают в себя синусовую брадикардию (ЧСС менее 40 уд/мин), вентрикулярные и суправентрикулярные эктопические ритмы, изменения зубца Р. Указанные обстоятельства поддерживают аритмическую природу *dead in bed syndrome* на фоне гипогликемии. Как было показано во многих исследованиях, удлинение интервала QT у здоровых лиц [11] и у пациентов с СД 1 [12] и 2 типа [13] является фактором повышенного риска смерти. В одном проспективном пятилетнем исследовании под наблюдением находились 379 человек с СД 1 типа, за время наблюдения смертность составила 6,32%, причем выжившие пациенты были моложе, имели меньшее систолическое и диастолическое давление и интервал QT у них был короче, чем у умерших [12]. У больных диабетом с более выраженными изменениями интервала QT имеется тенденция к более высоким значениям уровня артериального давления, такие пациенты также в большей степени подвержены осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы [14].

### Частота ночной гипогликемии

Ночная гипогликемия, особенно у детей и подростков, – частое явление, при этом многие эпизоды довольно тяжелы и продолжительны [15]. Большинство эпизодов ночной гипогликемии протекает скрыто и может быть зарегистрировано только при проведении длительного мониторинга гликемии (Continuous Glucose

Monitoring, CGM). Исследование А. Ahmet и соавт. (2011) показало: частота эпизодов ночной гипогликемии у детей и подростков по данным мониторинга гликемии составляет 68% при гликемии ниже 3,9 ммоль/л, 52% при гликемии ниже 3,3 ммоль/л, 48% при гликемии ниже 2,9 ммоль/л [16]. При этом только 23% гипогликемий были зарегистрированы, остальные эпизоды протекали скрыто (рис. 1). Более того, у детей младшего возраста гипогликемия, в том числе бессимптомная, встречается гораздо чаще. Так, в исследовании R. Amin и соавт. (2003) частота ночной гипогликемии (менее 3,3 ммоль/л) у детей до 12 лет составляет 78%, при этом 91% из них протекает скрыто [17] (рис. 2). У пациентов в возрасте 20–50 лет частота ночной гипогликемии менее 3,3 ммоль/л по данным CGM составляет 62% [10].

Таким образом, гипогликемия у пациентов с СД представляет собой достаточно серьезную проблему, значимость которой порой недооценивается. Особенно это относится к ночной гипогликемии у детей и подростков, которая в большинстве случаев протекает бессимптомно и, следовательно (при отсутствии информации о гликемии), не может быть предотвращена.

### Использование CGM для профилактики ночной гипогликемии

Во многих исследованиях было показано, что использование систем CGM позволяет чаще выявлять и снижать частоту гипогликемии. В 2004 г. N. Weintrob и соавт. [18] опубликовали результаты работы, в которой анализировались два 72-часовых CGM-исследования, разделенные 2,5 месяцами, у 23 детей с СД 1 типа. Данные первого исследования использовались с целью получения информации для улучшения гликемии. По сравнению с первым CGM-исследованием второе показало меньшую площадь под кривой для гипогликемии ( $p = 0,04$ ), меньшую длительность ночной гипогликемии ( $p = 0,05$ )

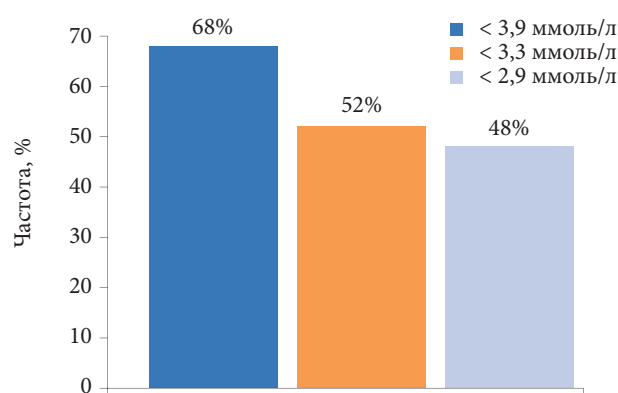


Рис. 1. Частота ночной гипогликемии у детей и подростков по данным CGM\*

\* Адаптировано по [15].

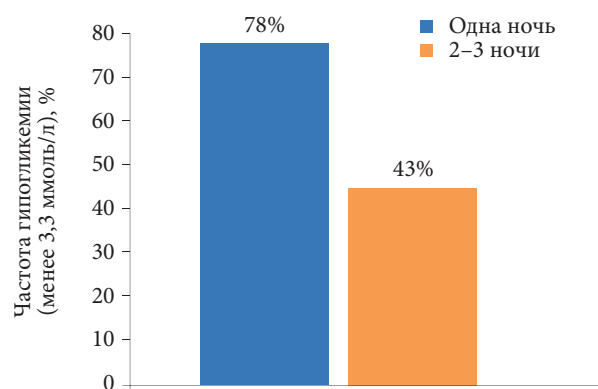
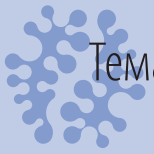


Рис. 2. Частота ночной гипогликемии у детей до 12 лет по данным CGM\*

\* Адаптировано по [16].

и тенденцию к меньшему числу эпизодов гипогликемии за сутки ( $p = 0,1$ ). Авторы сделали вывод: CGM у детей и подростков может применяться для снижения частоты и выраженности гипогликемии. В 2010 г. эти данные были подтверждены результатами более масштабного, многоцентрового исследования, в котором под наблюдением находились 214 пациентов с СД 1 типа, из них 61 в возрасте 8–14 лет, 73 в возрасте 14–25 лет и 80 – старше 25 лет [19]. Во время исследования использовались системы CGM, предоставляющие данные по уровню гликемии в реальном времени. Целью иссле-



дования было определить, снижается ли частота и длительность гипогликемии при использовании CGM у пациентов с СД 1 типа и хорошим гликемическим контролем. Исследователи предположили, что информация о показателях гликемии в реальном времени в сочетании с предупреждающими сигналами тревоги в случае выхода показателей гликемии за заданные границы позволит снизить частоту и продолжительность гипогликемии у пациентов с СД 1 типа. Эти теоретические предположения были подтверждены в ходе исследования. Частота тяжелой гипогликемии снизилась с 27,7 эпизодов на 100 пациенто-лет до 15 эпизодов на 100 пациенто-лет, при этом частота тяжелой гипогликемии за время исследования достоверно не была связана с уровнем HbA1c перед началом исследования ( $p = 0,26$ ). Таким образом, по результатам исследования было установлено, что у пациентов, регулярно использовавших CGM, достоверно увеличивалось время нахождения в пределах целевой гликемии, снижалась частота гипо- и гипергликемии.

### **Предотвращение гипогликемии с использованием функции Low Glucose Suspend**

Пожалуй, основной целью развития технологии в области СД является разработка искусственной поджелудочной железы, или программируемого устройства «замкнутого контура» (closed-loop), то есть системы, автоматически измеряющей гликемию и на основании этих данных регулирующей введение инсулина. Еще в 1970-х гг. стали доступны первые прототипы [20]. Однако до сих пор применение систем с полностью замкнутым контуром ограничивается клиническими исследованиями [21]. Тем не менее технологии не стоят на месте, предоставляя врачам и пациентам новые возможности. Первые коммерчески доступные инсулиновые помпы появились еще в 80-х гг. прошлого века и сейчас являются широко распространенным методом ин-

сулинотерапии [22]. В 1990-х гг. появились системы CGM, первые результаты по CGM методом микродиализа были опубликованы в 1992 г. [23]. CGM с использованием иглы (катетера) и ретроспективным анализом гликемии стали доступны в клинической практике уже в конце 90-х гг. XX века [24].

Для создания системы полностью замкнутой цепи необходимы два компонента: система введения инсулина и система мониторингования гликемии. Эти системы развиваются параллельно, логичным результатом их развития является появление инсулиновой помпы со встроенным сенсором глюкозы и функцией автоматической остановки подачи инсулина (Low Glucose Suspend, LGS) – Paradigm VEO (Medtronic Mini-Med Inc., США). Как уже было сказано, применение системы CGM в реальном времени позволяет снизить частоту эпизодов гипогликемии посредством установки сигналов тревоги при достижении пороговых значений гликемии. Однако эпизоды гипогликемии часто приходится на ночное время, и пациенты не всегда реагируют на сигналы, кроме того, многие вообще не активируют функцию сигнала тревоги. Автоматическая остановка подачи инсулина на 120 минут (активация функции LGS) происходит в случае снижения гликемии ниже заданного гипогликемического порога (устанавливается пациентом или врачом) при условии, что пациент не реагирует на сигнал тревоги и в ручном режиме не отключает LGS для восстановления подачи инсулина. Иными словами, после того как функция активирована, в случае если пациент не реагирует возобновлением подачи инсулина, подача инсулина будет прекращена на 120 минут, после чего автоматически возобновится на 4 часа, даже если гликемия будет ниже установленного порога. Однако если за этот 4-часовой интервал значения гликемии упадут ниже порогового уровня, по истечении 4 часов последует следующий 120-минутный цикл остановки подачи инсулина. Целью этого алгоритма автомати-

ческого отключения и подачи инсулина является предотвращение развития кетоацидоза после активации LGS [25].

По результатам проведенных к настоящему времени клинических исследований, использование LGS коррелирует со снижением эпизодов гипогликемии у пациентов, находящихся в группе риска, и хорошо ими принимается. Использование функции LGS приводит к снижению времени ночной гипогликемии менее 2,2 ммоль/л (медиана 46,2 против 1,8 мин в день,  $p = 0,02$  (LGS-выключено и LGS-включено соответственно)) [26]. Количество гипогликемических эпизодов уменьшается при использовании функции LGS (при гликемии менее 3,9 ммоль/л:  $1,27 \pm 0,75$  против  $0,95 \pm 0,49$ ,  $p = 0,01$ ; при гликемии менее 2,2 ммоль/л:  $0,28 \pm 0,18$  против  $0,13 \pm 0,14$ ,  $p = 0,005$ ), так же как и время, проведенное в состоянии гипогликемии (среднее, минуты в день,  $101 \pm 68$  против  $58 \pm 33$ ,  $p = 0,002$ ), без достоверного изменения среднего уровня гликемии ( $8,1 \pm 1,3$  против  $8,2 \pm 1,1$  ммоль/л) [27]. При этом при использовании LGS не наблюдается эпизодов тяжелой гипогликемии или кетоацидоза. Активация LGS не приводит к последующей гипергликемии. Так, при длительности LGS более 115 минут средний уровень гликемии при активации LGS составил  $3,3 \pm 0,7$  ммоль/л, затем вырос до  $5,7 \pm 2,9$  ммоль/л к концу эпизода LGS (возобновление подачи инсулина) и составил  $8,3 \pm 3,8$  ммоль/л через 240 минут после активации [28]. Таким образом, использование систем CGM снижает частоту и длительность эпизодов гипогликемии и может являться методом профилактики ночной гипогликемии в группах риска. Кроме того, отметим, что инсулиновая помпа, отключающая подачу инсулина в ответ на диагностированную CGM гипогликемию, является важной вехой на пути к созданию системы автоматического введения инсулина. Алгоритм LGS безопасно и эффективно снижает риск как гипо-, так и гипергликемии. ☼