

# Взаимосвязь между автономной невропатией и бессимптомными гипогликемиями у пациентов с сахарным диабетом 1 типа

О.В. Светлова<sup>1</sup>, И.В. Гурьева<sup>1</sup>, С.Н. Пузин<sup>2</sup>, О.Ю. Василенко<sup>2</sup>, Е.В. Орлова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное бюро медико-социальной экспертизы,

<sup>2</sup>Эндокринологический диспансер департамента здравоохранения, Москва

**Г**ипогликемические состояния являются частым осложнением инсулинотерапии при сахарном диабете 1 типа (СД1), в том числе при стремлении к поддержанию хорошего гликемического контроля. При этом нередко наблюдаются гипогликемии, не сопровождающиеся типичной клинической симптоматикой, т.н. малосимптомные или бессимптомные гипогликемии; при уровне гликемии ниже 50 мг/% (2,8 ммоль/л) больные находятся около 10% времени [14]. В среднем больные СД1 переносят 2 симпомные гипогликемии в неделю, тысячи эпизодов в течение жизни, ежегодно, по крайней мере, в 1 случае происходит потеря сознания и требуется посторонняя помощь. Подсчитано, что 2–4% случаев смертельных исходов при СД имеет связь с гипогликемией [14].

По данным DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) основным барьером для достижения строгого гликемического контроля является 3-кратный риск тяжелой гипогликемии [13]. При этом предиктором тяжести гипогликемий служит частота гипогликемических состояний и синдром нераспознавания гипогликемий (СНГ). СНГ определяется при повышении порога возникновения автономных симптомов гипогликемии при индуцировании гипогликемии методом гипогликемического клэмпа [13]. Диагноз СНГ обычно является достаточно субъективным, так как определяется при заполнении больным специальных опросников [2, 7]. Появление в последние годы и активное внедрение метода постоянного подкожного мониторинга гликемии (ППМГ) позволило выявлять и объективно документировать СНГ [13]. В этом исследовании было показано, что в случае длительности бессимптомной гипогликемии более 90 минут вероятность синдрома нераспознавания гипогликемий присутствует с 88%-ной специфичностью и 75%-ной чувствительностью.

Гипогликемия – клинический синдром, проявляющийся активацией симпатической нервной системы в сочетании с нарушениями центральной нервной системы. Клинические проявления гипогликемического синдрома в отдельных случаях трудно диагностировать [2, 11, 12]. Главная причина этого заключается в том, что симптомы гипогликемии отличаются полиморфизмом и неспецифичностью, поскольку снижение уровня глюкозы в крови сопровождается реакцией не только центральной нервной системы, но и вегетативной нервной системы и эндокринной системы [7, 8, 11]. Клинические проявления гипогликемии подразделяют на две группы. Адренергические симптомы обусловлены активацией вегетативной нервной системы. Они могут возникать при быстром падении концентрации глюкозы (слабость, потливость, тахикардия, тремор, возбудимость, раздражительность, покалывание губ и пальцев, чувство голода, тошнота, рвота). Нейрогликопенические симптомы обусловлены нарушением функции центральной нервной системы. Они возникают при значительном снижении концентрации глюкозы. Секретция контринсулярных гормонов и активация вегетативной нервной системы начинаются при снижении уровня глюкозы плазмы примерно до 3,9 ммоль/л [2, 8]. Если нормогликемия не восстанавливается, то при уровне глюкозы около 3,3 ммоль/л возникают симптомы, обусловленные выбросом катехоламинов и ацетилхолина. Нейрогликопенические симптомы обычно появляются при концентрации глюкозы около 2,8 ммоль/л (головная боль, гипотермия, нарушения зрения, психическая заторможенность, оглушенность, амнезия, судороги, кома) [1, 2, 3].

Опасность бессимптомных гипогликемий очевидна, поскольку отсутствуют характерные адренергические симптомы. В таких случаях у больных сразу может развиваться гипогликемическая кома без соответствующих предшественников. Это связано с нарушением секреции катехоламинов, в первую очередь адреналина, вследствие автономной невропатии, а также с нарушением реакции на выброс адреналина в ответ на гипогликемию, т.е. отсутствием симпатоадреналового ответа на гипогликемическое состояние [6, 11, 14].

Диабетическая автономная невропатия (ДАН) является наиболее частым осложнением сахарного диабета, результатом которого может быть ряд угрожающих работоспособности и жизни больных клинических состояний.

В основе диабетической автономной невропатии лежит поражение мелких волокон симпатического и парасимпатического нервов, приводящее к недостаточности автономной нервной системы [1, 5]. Данные о взаимосвязи автономной нервной системы и гипогликемий при СД противоречивы. Многие исследователи признают, что автономная невропатия может быть причиной или фактором риска развития гипогликемических состояний, в том числе протекающих бессимптомно [9, 10, 14]. Несмотря на имеющиеся экспериментальные и клинические данные о важности и серьезности гипогликемического синдрома и диабетической автономной невропатии, скрининг этих осложнений остается редким явлением [13].

Мы провели исследование группы пациентов с гипогликемическим синдромом с целью изучения влияния диабетической автономной невропатии на особенности клинического проявления гипогликемий у больных СД 1 с длительным стажем заболевания.

## Материалы и методы исследования

Обследовано 64 пациента (средний возраст 39±17 лет, M±SD) с СД 1 с длительностью заболевания более 5 лет (24±12 лет, M±SD). Диабетическая ретинопатия выявлена у 46 пациентов, диабетическая нефропатия – у 32 человек (у 14 человек наблюдалась микроальбуминурия, у 18 – протеинурия). Синдром диабетической стопы был диагностирован у 20 человек (9 человек – со стопой Шарко, 11 человек имели язвы в анамнезе). Исследование уровня гликемии в интерстициальной жидкости проведено с помощью системы постоянного подкожного мониторинга (Medtronic MiniMed, USA) в течение 72 часов, а также при проведении самоконтроля при помощи глюкометра не менее 3 раз в день.

Для определения клинической симптоматики гипогликемий и выявления бессимптомных гипогликемий применяли специально разработанный опросник, который позволял оценить степень выраженности/отсутствия симптомов, а также причинную связь с погрешностями в диете (пропуск приема пищи), инсулинотерапии или физическими нагрузками. Результаты опросника сравнивались с результатами измерения гликемии при ППМГ. За гипогликемию принимали снижение уровня сахара при ППМГ ниже 3,9 ммоль/л в 3-х и более последовательных измерениях в интерстициальной жидкости. Бессимптомной считали гипогликемию без каких-либо адренергических и нейрогликопенических симптомов по данным опросника.

Считалось количество эпизодов бессимптомных гипогликемий (1–3 и более эпизодов) в течение периода подкожного мониторинга в течение 3-х дней.

Таблица 1

Нормативные показатели кардиоваскулярных проб			
Проба	Норма	Пограничное значение (1 балл)	Патологическое значение (2 балла)
К <sub>дых</sub>	>1,40	1,20–1,40	<1,20
К <sub>30:15</sub>	>1,35	1,35–1,2	<1,2
К <sub>Вальс</sub>	>1,70	1,30–1,70	<1,30
Ортостатическая проба (АД <sub>сисст</sub> )	≤10	11–25	>25
Проба с изометрическим сокращением (АД <sub>диаст</sub> ) (повышение)	≥15	10–14	<10

Таблица 2

Показатели кардиоваскулярных проб в группе контроля (n=30)		
Проба	Показатель (M±m)	Баллы (M±m)
К <sub>дых</sub>	1,35±0,3	1±0,6
К <sub>30:15</sub>	1,22±0,8	1±0,9
К <sub>Вальс</sub>	1,69±1,2	0
Ортостатическая проба (АД <sub>сисст</sub> )	9,2±0,4	0
Проба с изометрическим сокращением (АД <sub>диаст</sub> ) (повышение)	17,3±0,3	0

Состояние вегетативной нервной системы оценивалось методом исследования вариабельности ритма сердца. Применялась стандартная методика проведения 5 кардиоваскулярных проб по Ewing [4, 15, 16]. Автоматический анализ и интерпретация результатов проводились на электрокардиографическом оборудовании компании «Нейрософт» с использованием программы «Поли-Спектр-Ритм». Определялись и оценивались следующие показатели: разброс интервалов R-R при глубоком дыхании с вычислением коэффициента (К<sub>дых</sub>); измерение ЧСС при вставании с вычислением отношения длительностей интервалов R-R на 30-м и 15-м ударах от начала вставания (К<sub>30:15</sub>); проба Вальсальвы с вычислением коэффициента Вальсальвы (К<sub>Вальс</sub>) как отношения максимального по продолжительности интервала R-R после пробы к минимальному по продолжительности интервалу во время пробы (проба является интегральным показателем функционирования симпатического и парасимпатического механизмов барорефлексов); ортостатическая проба с вычислением разницы для систолического артериального давления в положении лежа и стоя (проба оценивает симпатическую вазоконстрикторную функцию). В пробе с изометрическим напряжением оценивается прирост уровня диастолического

артериального давления во время пробы к его уровню до пробы (проба характеризует способность периферических сосудов к сокращению, т.е. симпатическую функцию) [4].

Нормативные показатели, используемые для оценки кардиоваскулярных проб, представлены в табл. 1 [4, 15, 16].

Результаты кардиоваскулярных проб оценивались по количеству набранных баллов [4, 15], заложенных в программе прибора: нет отклонений от нормы – 0 баллов; пограничные значения – 1 балл; патологические значения – 2 балла.

По окончании анализа результатов оценивалась сумма баллов всех тестов, т.е. диабетический автономный счет (ДАС). Максимальная сумма баллов составила 10.

Нарушения парасимпатической регуляции сердечного ритма оценивалось по результатам пробы с глубоким дыханием и пробы 30:15, а симпатической – по сумме результатов ортостатической и изометрической проб. По пробе Вальсальвы определялось состояние как симпатического, так и парасимпатического отделов нервной системы.

При обработке результатов кардиоваскулярных проб в контрольной группе (табл. 2) выявлены парасимпатические нарушения вегетативной регуляции (проба с глубоким дыханием, проба 30:15). Контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев (средний возраст 27,4 ± 8,3 лет, 19 женщин и 11 мужчин).

Статистическая обработка данных произведена при помощи программы Excel Microsoft Office.

## Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного исследования бессимптомные гипогликемии были выявлены у 66% пациентов: 28 больных (44%) имели до 1–2 эпизодов бессимптомных гипогликемий (по результатам ППМГ), и 14 пациентов (22%) имели 3 и более эпизодов. Отмечалась связь бессимптомных гипогликемий с

Таблица 3

Клиническая характеристика подгрупп			
Показатель	С распознаваемыми гипогликемиями, n=22	С бессимптомными гипогликемиями, n=42	p
Возраст (M±m), годы	35±12	40 ±14	p<0,4
Длительность диабета (M±m), годы	18 ±8,0	25±11	p<0,01
Hb <sub>A1c</sub> (M±m), %	8,9± 0,5	11,4± 0,7	p<0,01
Курение, n=38	21	17	p<0,16
Злоупотребление алкоголем, n=21	11	10	p<0,7
Длительность гипогликемий (M±m), %	6,4±1,3	12,2±1,8	p<0,005
Длительность ночных гипогликемий (M±m), %	5,7±1,7	17,6±3,2	p<0,001
Максимальная длительность гипогликемий (M±m), мин	67,0±12,8	183±15,4	p<0,001
Длительность гипогликемий в дневное время (M±m), мин	24±14,1	97±11,4	p<0,001
Длительность гипогликемий в ночное время (M±m), мин	32±12,2	147±16,8	p<0,001
Ретинопатия (непролиферативная, пролиферативная), n=46	20	26	p<0,3
Нефропатия (микроальбуминурия, протеинурия), n=32	15	17	p<0,5
Синдром диабетической стопы, n=20	8	12	p<0,8

Таблица 4

Поражение автономной нервной системы в различных группах больных					
Поражения автономной нервной системы	Группа 1 С симптомными гипогликемиями, n=22	Группа 2 С 1–2-мя эпизодами бессимптомных гипогликемий, n=28	Группа 3 С 3-мя и более эпизодами бессимптомных гипогликемий, n=14	р 1 и 2	р 1 и 3
Симпатические нарушения (M±m)	2±0,14	4±0,3	4±0,3	p<0,01	p<0,01
Парасимпатические нарушения (M±m)	4±0,3	6±0,3	5±0,5	p<0,01	p<0,01
Симпатические и парасимпатические нарушения (M±m)	5±0,17	8±0,5	9±0,8	p<0,01	p<0,01

уровнем гликированного гемоглобина HbA<sub>1c</sub> ( $\rho=-0,33$ ,  $p<0,01$ ) и длительностью диабета ( $\rho=+0,30$ ,  $p<0,01$ ) (табл. 3).

У 56 пациентов имелись изменения по результатам кардиоваскулярных тестов: у 16 (25%) человек – поражение парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, у 18 (28,1%) человек – поражение симпатического отдела, у 22 (34,4%) – поражение обоих отделов.

В зависимости от частоты гипогликемических состояний пациенты были разделены на три подгруппы: 1 – пациенты с распознаваемыми гипогликемиями, 2 – пациенты с 1–2 эпизодами бессимптомных гипогликемий (за время постоянного подкожного мониторинга), 3 – пациенты с 3-мя и более эпизодами бессимптомных гипогликемий (табл. 4).

Выраженность диабетической автономной невропатии различалась статистически между 1 и 2 (3) группам по симпатическому и парасимпатическому счету ( $p<0,01$ ). Корреляция бессимптомных гипогликемий с ДАН отмечалась во всех группах ( $\rho=+0,76$ ,  $p<0,001$ ).

Была отмечена достоверность отличия группы бессимптомных гипогликемий в сравнении с группой пациентов с распознаваемыми гипогликемиями по общей длительности гипогликемий ( $p<0,005$ ), по длительности ночных гипогликемий ( $p<0,001$ ), по длительности дневных гипогликемий ( $p<0,01$ ), по максимальной продолжительности гипогликемий ( $p<0,001$ ). Не отмечалось связи в общей группе бессимптомных гипогликемий с возрастом пациентов, с наличием диабетической ретинопатии, диабетической нефропатии, синдрома диабетической стопы, с фактом курения и злоупотребления алкоголем (см. табл. 3).

Была выявлена значимая их связь в 3-й группе, при сравнении с 1-й, с количеством погрешностей в инсулинотерапии за время проведения постоянного подкожного мониторинга гликемии ( $p<0,01$ ). За количество погрешностей в инсулинотерапии принималось количество эпизодов передозировки инсулина за время проведения ППМГ. Не было отмечено связи с погрешностями в диетотерапии между 1–2 и 1–3 группами (за погрешности в диетотерапии принималось количество пропусков приемов пищи) (табл. 5).

При исследовании гликемического профиля в ночное время в выделенных группах была отмечена достоверность различия по средним значениям гликемии между группами 1–2 и 1–3 во все периоды наблюдения ( $p<0,01$ ) (табл. 6).

Ночной период является наиболее опасным в плане развития гипогликемических состояний. Но не следует упускать из

внимания тот факт, что и в дневное время бессимптомные гипогликемии могут быть достаточно частыми, что удалось обнаружить в результате исследования.

Таким образом, среди больных с длительным стажем сахарного диабета выявляется значительное количество бессимптомных гипогликемий, в том числе и частых повторяющихся эпизодов (3 и более раз на протяжении исследования), что может быть предиктором возникновения тяжелой гипогликемии, требующей посторонней помощи [14, 17, 18]. Обнаруженная взаимосвязь с погрешностями в инсулинотерапии у больных с частыми гипогликемиями, естественно, приводит к необходимости усиления контроля и интенсификации работы с больными по мотивации к самоконтролю. Тщательное регулирование инсулинотерапии у пациентов с бессимптомными гипогликемиями, а также их обучение являются важными факторами предупреждения повторных гипогликемий, восстановления чувствительности к низкому уровню глюкозы в крови [10, 18, 19].

Обнаруженная связь с автономной невропатией у данной категории больных позволяет предположить патогенетическую взаимосвязь данных осложнений. Нарушение симпатoadrenalового ответа на снижение глюкозы крови может быть вызвано как предшествующей гипогликемией, и тогда быть обратимым во времени (поэтому рекомендуется тщательное предупреждение гипогликемических состояний), или быть вызвано автономной недостаточностью, тогда имеющиеся нарушения могут носить более глубокий характер и соответствовать синдрому нераспознавания гипогликемий. В этом случае для предупреждения тяжелых гипогликемий следует использовать постоянное подкожное мониторирование гликемии и введение инсулина при помощи помпы.

Как показывает наше исследование, наибольшую склонность к частым бессимптомным гипогликемиям, имеют больные с более низким гликированным гемоглобином (ассоциация увеличения частоты гипогликемий со снижением гликированного гемоглобина была показана в Diabetes Control and Complications Trial) [12, 13]. Ночное время является временем наиболее высокого риска (длительность гипогликемии в ночное время составила  $147\pm 16,8$  мин, по сравнению с  $97\pm 11,4$  мин в дневное время). При этом длительность гипогликемии свыше 90 минут отмечена у 8 больных из 3-й группы (в дневное время  $102\pm 14,3$  мин; в ночное время  $136\pm 12,1$  мин). Эта категория больных имеет выраженные автономные нарушения.

Таблица 5

Сравнительный анализ групп по погрешностям в инсулинотерапии и диете					
Показатель	Группа 1 n=22	Группа 2 n=28	Группа 3 n=14	р 1 и 2	р 1 и 3
Погрешности в диете, количество эпизодов за время ППМГ-исследования (M±m)	4±0,3	4±0,2	3±0,4	p<0,16	p<0,2
Погрешности в инсулинотерапии, количество эпизодов за время ППМГ (M±m)	3±0,6	4±0,8	6±0,4	p<0,3	p<0,01

Таблица 6

Показатели гликемии (ммоль/л) в ночное время в группах больных (M±m)						
Периоды исследования	Показатель гликемии	Гликемия Группа 1	Гликемия Группа 2	Гликемия Группа 3	p 1 и 2	p 1 и 3
Период А (22.00–02.00)	средний	9,2±0,2	6,6±0,4	4,7±0,3	p<0,01	p<0,01
	минимум	5,8±0,3	3,7±0,2	2,2±0,2		
	максимум	12,6±0,7	9,5±1,2	7,3±0,4		
	амплитуда	6,8±0,8	5,8±0,3	5,1±0,5		
Период В (02.00–05.00)	средний	7,3±0,4	5,5±0,2	4,4±0,2	p<0,01	p<0,01
	минимум	5,3±0,3	2,9±0,2	2,1±0,4		
	максимум	9,4±0,3	8,2±0,3	6,7±0,5		
	амплитуда	4,1±0,5	5,3±0,4	4,6±0,2		
Период С (05.00–08.00)	средний	8,0±0,2	5,4±0,3	5,3±0,3	p<0,01	p<0,01
	минимум	5,1±0,3	3,1±0,4	2,9±0,4		
	максимум	10,9±0,3	7,8±0,2	7,6±0,4		
	амплитуда	5,8±1,2	4,7±0,3	4,7±0,2		

### Выводы

1. Обнаружено, что пациенты с низкой способностью распознавать гипогликемии имеют выраженные автономные нарушения. Отмечена достоверно значимая связь в общей группе больных с бессимптомными гипогликемиями с уровнем гликированного гемоглобина, длительностью сахарного диабета, длительностью ночных гипогликемий, длительностью дневных гипогликемий и максимальной их продолжительностью.

2. Исследование автономной невропатии методом оценки вариативности сердечного ритма является способом выявления группы риска больных с частыми бессимптомными гипогликемиями и синдромом нераспознавания гипогликемий.

3. Постоянное подкожное мониторирование гликемии является надежным методом выявления пациентов с бессимптомными гипогликемиями, позволяющим выносить рекомендации по решению сложных клинических ситуаций.

### Литература

- Ахматова Ф.Д., Мерзоева М.И., Александров А.А. Методологические аспекты и клиническая значимость диабетической кардиальной автономной невропатии. Сахарный диабет, № 1'2003, 8–11.
- Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Головокружение как маргинальный симптом гипогликемии. Consilium-Medicum, том 4, №15, 2001, 5–9.
- Балаболкин М.И. и соавт. Диабетическая невропатия. М., 2003, с.109.
- Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения. Иваново, 2002, 53–55.
- Строков И.А., Аметов С.А., Козлова Н.А., Галеев И.В. Клиника диабетической невропатии. Русский медицинский журнал, том 6, №12, 1998, 787–801.
- Строков И.А., Новосадова М.В., Баринов А.Н., Яхно Н.Н. Клинические методы оценки тяжести диабетической полинейропатии. Неврологический журнал, №5, 2002, 14–19.
- Ткачева О.Н., Зорина С.А., Хайбулина Э.Т., Ибрагимова Л.М., Полупанова Ю.С., Верткин А.Л. Диабетическая автономная невропатия: распространенность, патогенез, лечение. РМЖ, том 13, №20, 2005, 1329–1331.
- Норшоева Х.М., Ибрагимова Л.М., Зотова С.А., Микаберидзе Т.Н. Диагностика и лечение диабетической автономной невропатии. Лечащий врач, № 5, 2005, 1–7.
- American Diabetes Association Workgroup on hypoglycemia. Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes. Diabetes Care 28: 1245–1249, 2005.
- Bolli G.B. Treatment and prevention of hypoglycemia and its unawareness in type 1 diabetes mellitus. Rev Endocr Metab Disord. 2003; 4: 335–341.
- Cryer PE, Davis SN, Shamoon H: Hypoglycemia in diabetes. Diabetes Care 26:1902–1912, 2003.
- Cryer PE: Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. N Engl J Med 350:2272–2279, 2004.
- Dan Streja, MD, FRCPC, FACP. Can Continuous Glucose Monitoring Provide Objective Documentation of Hypoglycemia Unawareness? Endocr Pract. 2005; 11 (2): 83–90.
- Dagogo-Jack SE, Craft S, Cryer PE: Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Invest 91:819–828, 1993.
- Ewing D.J. Clinics in Endocrinology. Metabolism, 1986.–Vol.15–P.855–888.
- Ewing D.J. Cardiac autonomic neuropathy. In Diabetes and Heart Disease. Amsterdam, the Netherlands, Elsevier, 1984, p. 99–132.
- Jorgensen H.V., Pedersen-Bjergaard U., Rasmussen A.K., Borch-Johnsen. The impact of severe Hypoglycemia and impaired awareness of hypoglycemia on relatives of patients with type 1 diabetes. Diabetes Care, april 1, 2003. 26(4): 1106–1109.
- Sashedina N, Picup JC. Performance assessment of the Medtronic-MiniMed Continuous Glucose Monitoring System and its use for measurement of glycaemic control in type 1 diabetic subjects. Diabet Med. 2003; 20:1012–1015.
- Veneman T, Mitrakou A, Mokan M, Cryer P, Gerich J. Induction of hypoglycemia unawareness by asymptomatic nocturnal hypoglycemia. Diabetes, Vol 42, Issue 9, 1233–127, 1993 by American Diabetes Association.