

Нарушенное распознавание гипогликемии у детей с сахарным диабетом 1 типа

Алимова И.Л.

Гипогликемия - определение

- Гипогликемия - состояние, которое характеризуется снижением уровня глюкозы крови и может нанести вред пациенту.
- Не существует единого числового определения гипогликемии для детей с сахарным диабетом.
- $\leq 3,9$ ммоль/л – порог для дифференцирования гипогликемии в педиатрической популяции и показатель для начала лечения.
- Целью лечения диабета должно быть поддержание уровня глюкозы в крови $> 3,9$ ммоль /л при одновременном стремлении достичь наилучший гликемический контроль без возникновения тяжелой гипогликемии.

Гипогликемия – классификация

- **Уровень 1 (предупреждение о клинически значимой гипогликемии)** : гипогликемия в диапазоне 3,9–3,0 ммоль/л
- **Уровень 2 (клинически значимая или серьезная гипогликемия)** : гипогликемия в диапазоне < 3,0 ммоль/л
- **Уровень 3 (тяжелая гипогликемия)**: гипогликемия с когнитивными нарушениями, требующая парентеральной терапии (глюкагон, глюкоза) и внешней помощи другого человека, без указания конкретного уровня гликемии

Гипогликемия - классификация

- **Симптоматическая** - присутствуют симптомы гипогликемии и уровень гликемии $\leq 3,9$ ммоль/л
- **Асимптоматическая** - нет симптомов гипогликемии, но уровень гликемии $\leq 3,9$ ммоль/л
- **Длительная гипогликемия** – по данным CGM глюкоза $< 3,0$ ммоль/л ≥ 120 мин.

Клиническая картина гипогликемии

- **Вегетативные симптомы:** сердцебиение, дрожь, бледность кожи, потливость, мидриаз, тошнота, сильный голод, беспокойство, тревога, агрессивность.
- **Нейрогликопенические симптомы:** слабость, нарушение концентрации, головная боль, головокружение, сонливость, парестезии, нарушения зрения, растерянность, дезориентация, дизартрия, нарушение координации движений, спутанность сознания, кома; возможны судороги и другие неврологические симптомы.

Гипогликемия - актуальность

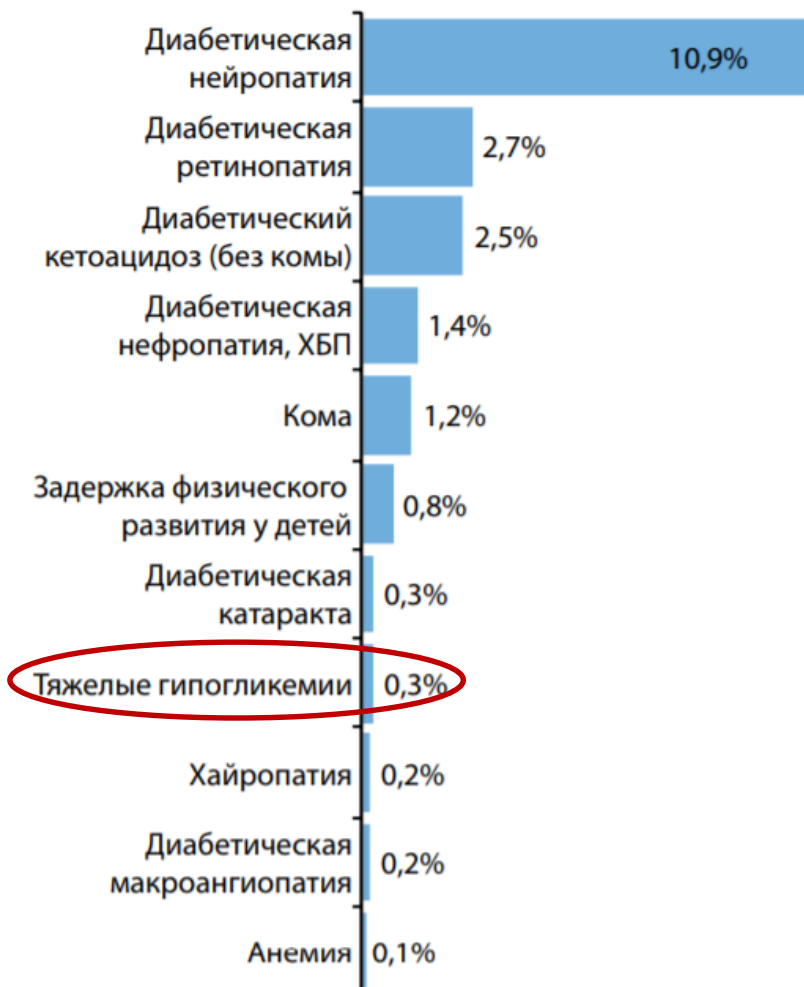
- Гипогликемия- самое распространенное острое осложнение при терапии СД 1.
- Риск рецидивирующей и тяжелой гипогликемии – фактор, ограничивающий оптимальный гликемический контроль.
- Последствия:
 - ✓ гипогликемия у детей в возрасте до 5-6 лет – аномалии структуры и функционирования мозга,
 - ✓ тяжелая продолжительная гипогликемия, особенно бессимптомная во сне – синдром внезапной смерти (dead in bed syndrome)

Синдром внезапной смерти “dead-in-bed”

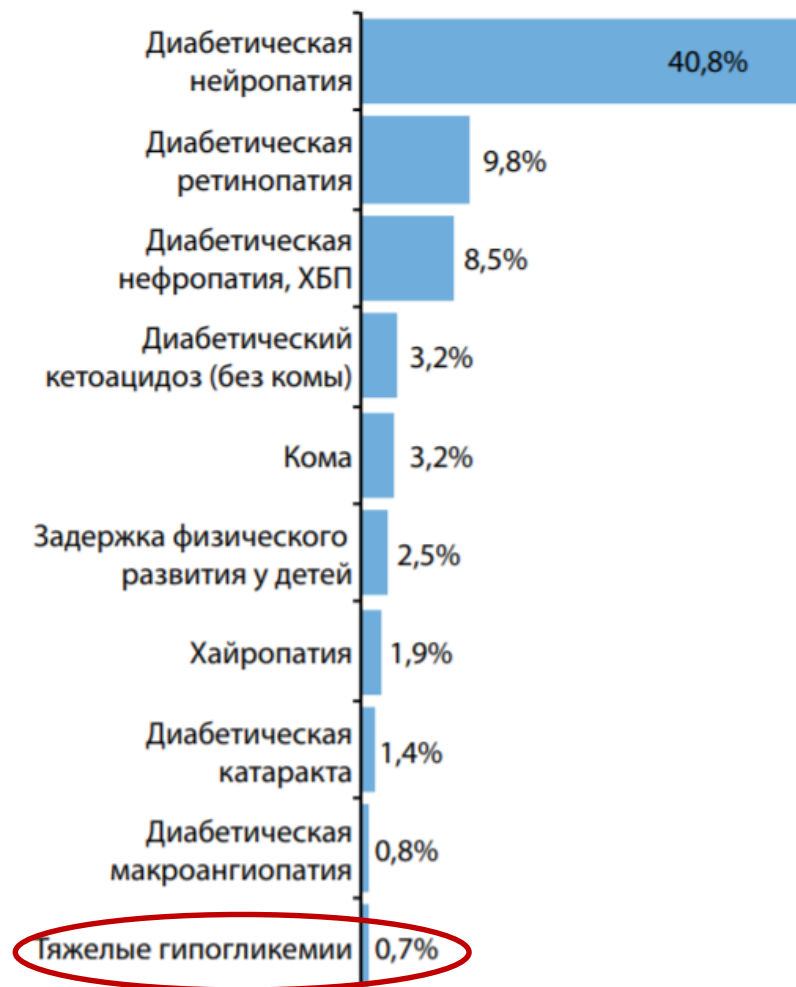
- Гипогликемия: кома, судороги.
- Кардиоваскулярная автономная нейропатия: удлинение интервала QT, жизнеугрожающие аритмии.
- Генетические факторы

Частота острых осложнений по данным Федерального регистра, 2016

Дети (0 – <15 лет) СД 1 типа



Подростки (15 – <18 лет) СД 1 типа



Структура причин смерти пациентов с СД 1 (Федеральный регистр), 2017

СД1, N=3 245



Клинические факторы, ассоциированные с гипогликемией

Провоцирующие факторы

- избыток инсулина
- меньшее количество съеденных ХЕ
- физическая активность
- сон
- употребление алкоголя

Факторы риска

- нарушенное распознавание гипогликемии
- предыдущая тяжелая гипогликемия
- большая продолжительность диабета

Сопутствующие (ко-морбидные) заболевания

- целиакия
- болезнь Аддисона
- гипотиреоз
- психологический стресс

Основная причина гипогликемии

- 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).

Нарушение распознавания гипогликемии

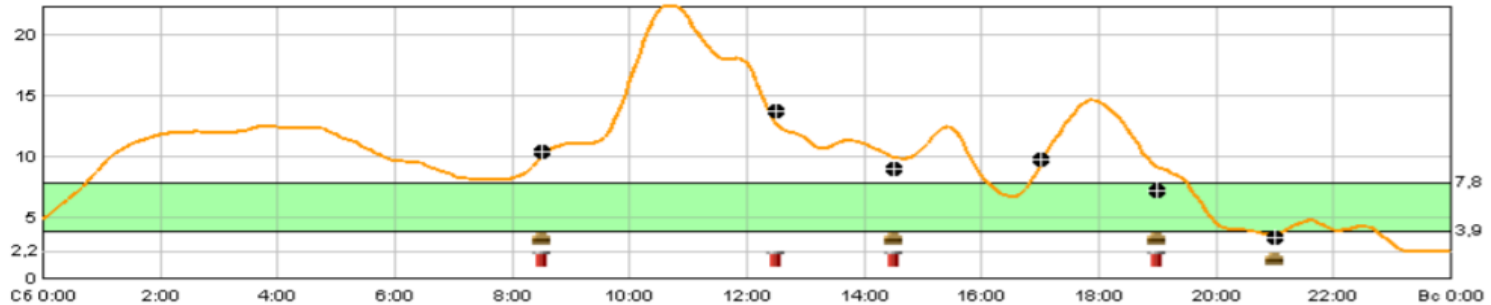
- Синдром, при котором способность обнаружить начало гипогликемии уменьшается или отсутствует
- Распространенность у детей и подростков от 19% до 37%. При анкетировании 418 больных СД1 старше 12 лет по методу Clarke распространенность НРГ составила 33% в 2002 г. по сравнению с 21% в 2015 г.)
- Нарушение распознавания гипогликемии можно восстановить, избегая гипогликемии в течение 2–3 недель (до 6 мес)

Факторы риска развития нарушения распознавания гипогликемии

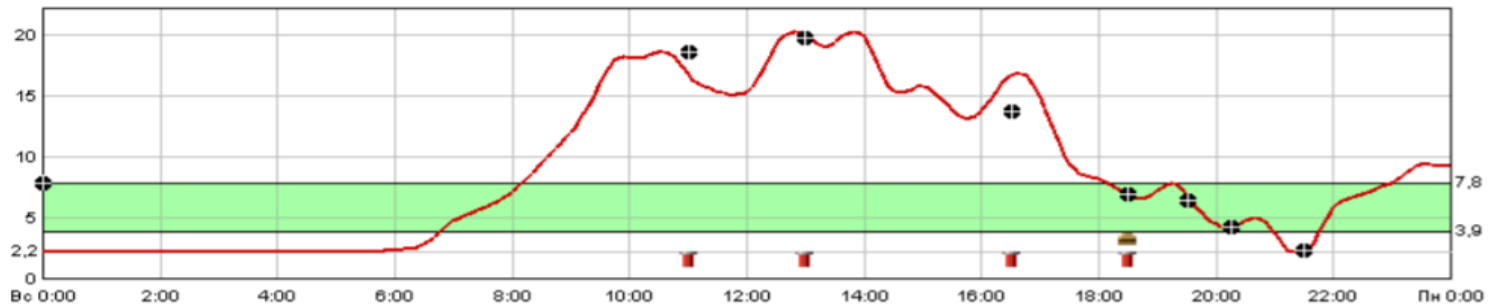
- Перенесенные ранее эпизоды тяжелой гипогликемии
- Стремление к жесткому гликемическому контролю
- Автономная нейропатия
- Генетические факторы (полиморфизм в гене β 2-адренорецептора (*ADRB2*))

Перенесенные ранее эпизоды тяжелой гипогликемии

Сб 31.10 (ммоль/л) Сенсор —



Вс 01.11 (ммоль/л) Сенсор —



Возраст- 15 лет

Длительность СД 1 – 8 лет

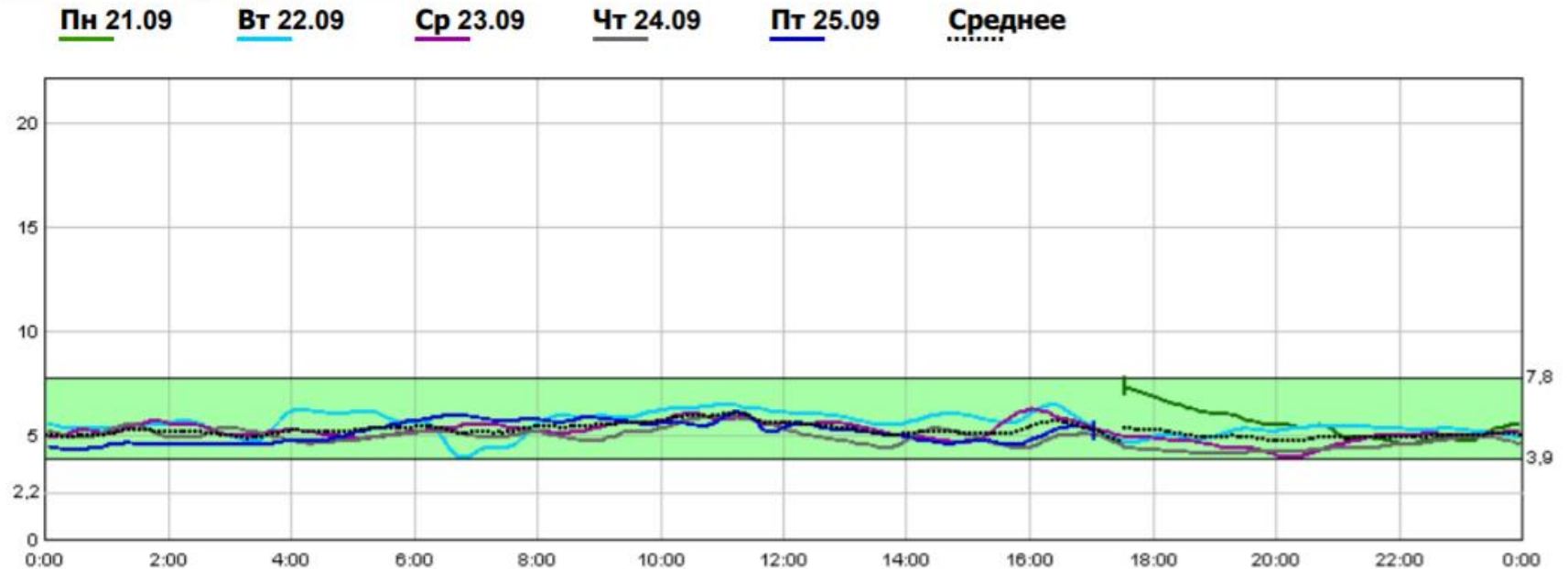
Самоконтроль – нерегулярный, в среднем 2-3 раза/сут, жалоб на гипогликемии не предъявляет

HbA1c 8,8%. Суточная доза инсулина 1,3 ЕД/кг (хумалог, лантус)

Осложнения: ДН, ХБП С1 А2. Дистальная сенсомоторная нейропатия.

Стремление к жесткому гликемическому контролю

Данные сенсора (ммоль/л)



Возраст- 11 лет

Длительность СД 1 – 1 год

Самоконтроль – до 10 раз/сут, гликемия 3,0-9,0 ммоль/л, жалобы на гипогликемии (симптоматические) 1-2 раза в неделю

HbA1c 5,8%. Суточная доза инсулина 0,5 ЕД/кг (новорапид, детемир)

Кардиоваскулярная автономная нейропатия

Обзор

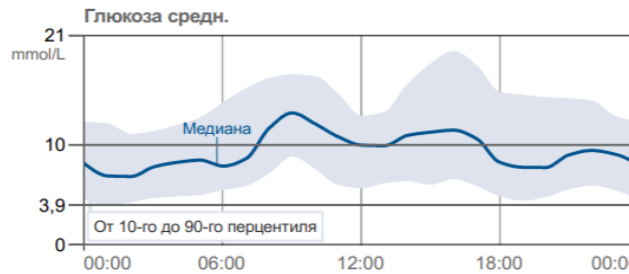
4 декабря 2019 - 17 декабря 2019 (14 дней)

FreeStyle Libre 

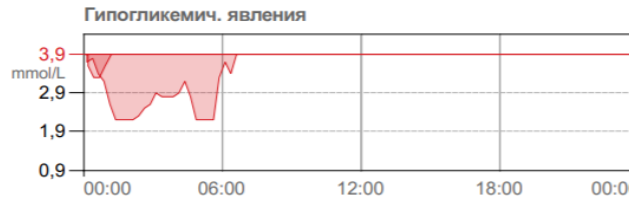
Глюкоза

Оценка A1c **7,8 %** или **62 mmol/mol**

СРЕДН. УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ	9,8 mmol/L
% выше целевого диапазона	45 %
% в пределах целевого диапазона	52 %
% ниже целевого диапазона	3 %

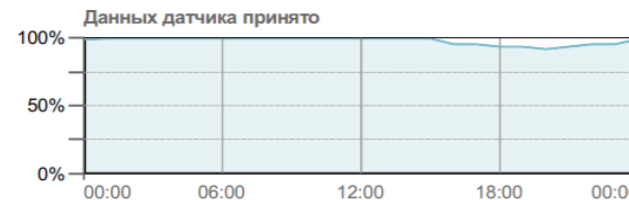


ГИПОГЛИКЕМИЧ. ЯВЛЕНИЯ	2
Средняя длит.	240 Мин



Использование датчика



ДААННЫЕ ДАТЧИКА ПРИНЯТЫ	100 %
Ежедн. скан.	21



Зарег. углев.

СУТОЧН. УГЛЕВ. граммов в день

Зарег. инсулин

 Инсулин быстрого действия	-	единиц в день
 Инсулин длит. действия	-	единиц в день

СУММАРНАЯ СУТ. ДОЗА ИНС. единиц в день

СТР: 1 / 16
ДАТА: 2019/12/17

ИСТОЧНИК ДАННЫХ: FreeStyle Libre 2.1.2
FreeStyle Libre 1.0

Возраст- 17 лет

Длительность СД 1 –12 лет

HbA1c 8,4%. Суточная доза 1,23 ЕД/кг (новорапид, лантус)

Жалобы не предъявляет.

Осложнения: ДН, ХБП С1 А2. Дистальная сенсомоторная нейропатия. КАН.

Синдром внезапной смерти

- Гипогликемия: кома, судороги.
- Кардиоваскулярная автономная нейропатия: удлинение интервала QT, жизнеугрожающие аритмии.

Целевые уровни углеводного обмена

(Российский консенсус 2010 г.) – в настоящее время не

ИСПОЛЬЗУЮТСЯ

Возрастная группа	Степень компенсации углеводного обмена	УГК, ммоль/л			HbA _{1c} , %
		Перед едой	После еды	Перед сном/ ночью	
Дошкольники (0—6 лет)	Компенсация	5,5—9,0	7,0—12,0	6,0—11,0	< 8,5 (но > 7,5)
	Субкомпенсация	9,0—12,0	12,0—14,0	< 6,0 или > 11,0	8,5—9,5
	Декомпенсация	> 12,0	> 14,0	< 5,0 или > 13,0	> 9,5
Младшие школьники (6—12 лет)	Компенсация	5,0—8,0	6,0—11,0	5,5—10,0	< 8,0
	Субкомпенсация	8,0—10,0	11,0—13,0	< 5,5 или > 10,0	8,0—9,0
	Декомпенсация	> 10,0	> 13,0	< 4,5 или > 12,0	> 9,0
Подростки (13—19 лет)	Компенсация	5,0—7,5	5,0—9,0	5,0—8,5	< 7,5
	Субкомпенсация	7,5—9,0	9,0—11,0	< 5,0 или > 8,5	7,5—9,0
	Декомпенсация	> 9,0	> 11,0	< 4,0 или > 10,0	> 9,0

Цели гликемического контроля

Показатель	Адапт. ISPAD, 2018
HbA1c	<7%
Гликемия перед едой	4,0-7,0 ммоль/л
Гликемия после еды (через 2 часа)	5,0-10,0 ммоль/л
Гликемия перед сном	4,4-7,8 ммоль/л
Ночная гликемия	4,4-7,8 ммоль/л

Цель должна быть индивидуализирована!

Важно! В связи с введением индивидуализированных целей терапии понятия компенсации, субкомпенсации и декомпенсации в формулировке диагноза у пациентов с СД нецелесообразны.

После полной формулировки диагноза следует указать индивидуальный целевой уровень гликемического контроля.

Контроль гликемии

- Необходимыми условиями достижения целевого уровня гликемического контроля являются:
 - Регулярный контроль HbA1c (мин 1 раз в 3 мес);
 - Использование непрерывного мониторингования глюкозы или регулярный самоконтроль гликемии 6-10 раз в сутки.

Цели гликемического контроля



- Более низкий уровень HbA1c ($< 6,5\%$) допустим только при отсутствии необоснованного риска тяжелой гипогликемии, частых эпизодов легкой гипогликемии и снижения качества жизни ребенка и родителей;
- Более высокий уровень HbA1c ($< 7,5\%$) целесообразен у детей, которые не могут сообщить о симптомах гипогликемии, с нарушением восприятия гипогликемии/тяжелой гипогликемией в анамнезе, недостаточным контролем уровня глюкозы крови.

Пошаговый подход к оценке и действиям при гипогликемии

Потенциальная причина	Факторы	Действия
Профиль действия инсулина	Время введения инсулина. Фармакокинетика инсулина: пик действия инсулина.	<ul style="list-style-type: none">• Аналоги инсулина быстрого и длительного действия для многократных ежедневных инъекций для более физиологического действия инсулина.• Инсулиновая помповая терапия (\pm двухволновой болюс на прием пищи с низким гликемическим индексом)

Пошаговый подход к оценке и действиям при гипогликемии

Потенциальная причина	Факторы	Действия
Недавняя гипогликемия / бессимптомная гипогликемия, нарушенное распознавание гипогликемии	Была ли недавняя гипогликемия рецидивирующей, тяжелой? На каком уровне глюкозы появляются симптомы гипогликемии? Какие симптомы гипогликемии?	<ul style="list-style-type: none">• Целевые показатели уровня глюкозы, возможно, должны быть скорректированы в сторону увеличения у пациентов с рецидивирующей гипогликемией и / или нарушенным распознаванием гипогликемии• Рассмотреть возможность усиления мониторинга уровня глюкозы в крови.• Помповая инсулинотерапия с CGM: оповещение гипогликемии, остановка подачи инсулина при гипогликемии.• Скрининг для выявления сопутствующих заболеваний, которые могут предрасполагать к рецидивирующей гипогликемии (гипотиреоз, ХНН, целиакия).

Пошаговый подход к оценке и действиям при гипогликемии

Потенциальная причина	Факторы	Действия
Пролонгированная ночная гипогликемия	Каковы значения глюкозы в течение ночи? Мониторинг уровня глюкозы в крови, особенно в течение ночи, важно для выявления гипогликемии и предотвращения серьезных и тяжелых эпизодов.	<ul style="list-style-type: none">• Усиление ночного мониторинга крови уровень глюкозы• Обзор профилей инсулина• CGM в реальном времени с или без сенсорно-усиленной помповой терапией

Лечение легкой гипогликемии

(не требующая помощи другого лица)

- Прием 1-2 ХЕ быстро усваиваемых углеводов (примерно 0,3 г/кг): сахар (2-4 куска по 5 г, лучше растворить), или мед или варенье (1–1,5 столовых ложки), или 100–200 мл фруктового сока, или 100–200 мл лимонада на сахаре, или 4-5 больших таблеток глюкозы (по 3–4 г), или 1-2 тубы с углеводным сиропом (по 10 г углеводов).

Лечение легкой гипогликемии (не требующая помощи другого лица)

- Количество требуемых углеводов зависит от массы тела ребенка, типа инсулинотерапии, времени недавней дозы инсулина, интенсивности предшествовавшей физической нагрузки наряду с другими факторами.
- Тип углеводов также важен, так как 40 г углеводов в форме сока приводит приблизительно к такому же повышению, что и 20 г в форме таблеток декстрозы.
- При назначении сахарозы требуется большее количество вещества для аналогичного повышения уровня гликемии.
- Прием шоколада, молока и других продуктов питания, содержащих жир, приведет к более медленному всасыванию сахара. Нужно избегать приема таких продуктов для первичной терапии гипогликемии.

Лечение легкой гипогликемии (не требующая помощи другого лица)

- Если через 15 минут гипогликемия не купируется, повторить лечение.
- Если гипогликемия вызвана пролонгированным инсулином, особенно в ночное время, то дополнительно съесть 1-2 ХЕ медленно усваиваемых углеводов (хлеб, каша и т.д.).

Лечение тяжелой гипогликемии (потребовавшей помощи другого лица с потерей сознания или без нее)

- Пациента уложить на бок, освободить полость рта от остатков пищи. При потере сознания нельзя вливать в полость рта сладкие растворы (опасность асфиксии!).
- «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», 2019: в/в струйно ввести 40 – 100 мл 40 % раствора глюкозы в течение нескольких минут до полного восстановления сознания.
- ISPAD, 2019: доза глюкозы составляет 10–20% общего количества 200–500 мг/кг глюкозы.

Пример расчета по максимально рекомендуемым дозам: масса тела 30 кг. Общее количество глюкозы=15000 мг (30 кг×500 мг). В/В надо ввести 3000 мг (20% от 15000 мг). Это 7,5 мл 40% глюкозы или 15 мл 20% глюкозы или 30 мл 10% глюкозы

Лечение тяжелой гипогликемии (потребовавшей помощи другого лица с потерей сознания или без нее)

- Альтернатива – 1 мг (детям с массой < 25 кг - 0,5 мг) глюкагона п/к или в/м.
- Если сознание не восстанавливается после струйного в/в введения раствора глюкозы – начать в/в капельное введение 5–10 % раствора глюкозы (10% глюкоза 1,2–3,0 мл/кг в час).
- В клинической практике у пациентов на помповой инсулинотерапии введение инсулина обычно приостанавливается, если уровень глюкозы в крови <2,0 ммоль /л.

Рекомендованная литература

- International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring: Diabetes Care 2017;40:1631–1640
- ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Pediatric Diabetes October 2018; 19 (Suppl. 27)
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. Diabetes Care 2019; 42(Suppl. 1)
- Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями /Под ред. И.И. Дедова и В.А. Петерковой.- М., 2014
- Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. М., 2019