

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ЭНДОКРИНОЛОГИИ

ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

(клиника, диагностика, лечение)

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2016

УДК
ББК
С

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия _____ г., протокол № _____

А в т о р ы: д-р мед. наук И.М. Хмара; д-р мед. наук, проф. Т.В. Мохорт;
д-р мед. наук, доц. А.П. Шепелькевич; канд. мед. наук, Е.И. Шишко; канд. мед.
наук Е.Г. Мохорт; ассист. Ю.В. Дыдышко

Р е ц е н з е н т ы: канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии Белорусской
медицинской академии постдипломного образования И.И. Бурко; канд. мед.
наук, доц. каф. эндокринологии Белорусской медицинской академии
постдипломного образования А. А. Романовский

Гипогликемическая болезнь (причины, клиника, диагностика, лечение):
учеб.-метод. пособие/ И.М. Хмара [и др.]. – Минск : БГМУ, 2016. – 28 с.

ISBN

Отражены взгляды на этиологию, патогенез, принципы диагностики, лечения и
профилактики гипогликемической болезни.

Предназначено для студентов 4–6-го курсов лечебного и военно-медицинского
факультетов, врачей-интернов, клинических ординаторов.

УДК

ББК

ISBN

© УО «Белорусский государственный
медицинский университет, 2016

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Гипогликемия – нередкое состояние в практике интерниста. Наиболее часто гипогликемические состояния регистрируют и обсуждают у пациентов с сахарным диабетом, когда они являются фактором, лимитирующим достижение компенсации; значительно снижают качество жизни и прогноз заболевания.

Вместе с тем, гипогликемия может быть проявлением или одним из симптомов различных заболеваний и, в тоже время, гипогликемические состояния могут развиваться у здоровых людей.

Настоящее учебно-методическое пособие призвано расширить представления о направлениях диагностических исследований при симптоматике, обусловленной гипогликемией.

Цель занятия: изучить проявления гипогликемической болезни.

Задачи:

1. Изучить причины гипогликемической болезни.
2. Освоить комплексный характер диагностики.
3. Определиться в тактике ведения пациентов с гипогликемической болезнью.

Гипогликемическая болезнь – симптомокомплекс, обусловленный развитием гипогликемической реакции вследствие нарушения регуляции уровня глюкозы в крови, характеризующейся проявлениями нейроглюкопении и активацией симпатoadреналовой системы у пациента без сахарного диабета. Гипогликемией принято считать снижение концентрации глюкозы в плазме до 4,0 ммоль/л или ниже или цельной крови до 3,3 ммоль/л и ниже.

Метаболизм глюкозы

Концентрация глюкозы в плазме крови в норме колеблется от 2,8 до 7,8 ммоль/л и не зависит от пола, возраста, питания и физической активности.

Уровень гликемии определяется поступлением пищевых углеводов, а в промежутках между приемами пищи – образованием из гликогена в печени и почках. Глюкоза в первую очередь идет на обеспечение головного мозга при участии транспортеров глюкозы 1 и 3 типов. Более того с целью экономии глюкозы триглицериды служат источником энергии для сердечной, скелетной мышечной ткани, коркового вещества почек, печени.

Для поступления глюкозы в мышечную, жировую и соединительную ткань требуется инсулин. К инсулинонезависимым органам (глюкоза попадает в них по градиенту концентрации) относится головной мозг, глаза, надпочечники, гонады. Относительно инсулинонезависимые органы (сердце, печень, почки) в качестве питательных веществ используют свободные жирные кислоты.

Углеводы из пищи гидролизуются под действием пepsина слюны в ротовой полости и этот процесс продолжается в желудке, пока pH среды не становится слишком низким. В тонком кишечнике амилаза поджелудочной железы, а также ферменты (лактаза, сахараза, альфа-декстриназа) эпителиальных клеток щеточной каемки, расщепляют крахмал и дисахариды до мальтозы, глюкозы, галактозы, фруктозы и других полимеров. Глюкоза, составляющая более 80% конечного продукта переваривания углеводов, сразу всасывается и поступает в воротный кровоток.

С поступлением пищи растет уровень инсулин, что опосредовано АТФ-чувствительными калиевыми каналами, состоящими из белковых субъединиц SUR-1 и Kir 6.2. Поступающая в β -клетку глюкоза при участии фермента глюкокиназы подвергается превращению с образованием АТФ, приводя к закрытию калиевых каналов. Повышение калия в клетке вызывает открытие кальциевых каналов, и кальций устремляется в клетку с последующим выделением инсулина в межклеточное пространство, а затем в кровь. Пищевыми секреторагами инсулина являются аминокислоты (лейцин, валин и др.). Их эффект усиливается гормонами тонкого кишечника (желудочный ингибирующий полипептид, секретин). Возрастание секреции инсулина

способствует поступлению глюкозы в клетки и обеспечивает ее внутриклеточный метаболизм, а также предупреждает существенное увеличение ее концентрации в крови. Концентрация инсулина в период голодания колеблется около 10 мкЕд/мл и повышается до 100 мкЕд/мл после приема пищи, достигая максимальных значений через 30–45 минут после еды. Накопление глюкозы в клетках осуществляется в качестве гликогена.

Спустя 3–5 часов после приема пищи уменьшается количество всасываемой глюкозы из кишечника и организм переключается на эндогенную выработку (гликогенолиз, глюконеогенез, липолиз) глюкозы (150 мг/мин) для обеспечения головного и спинного мозга, эритроцитов и мозгового вещества почек при снижении утилизации глюкозы мышцами и усилении распада белка.

Между приемами пищи потребность в глюкозе составляет 2 мг/кг/мин, которая определяется гликогенолизом (при анаэробном окислении – гликоген в печени разрушается до глюкозы, а в мышцах – до лактата и пирувата или в аэробном окислении до углекислого газа, жирные кислоты – в триглицериды). Запасы гликогена составляют 80–100 г и истощаются через несколько часов после окончания всасывания глюкозы из желудочно-кишечного тракта. Гликогенолиз обеспечивает 75% количества циркулирующей глюкозы. Остальная необходимая часть глюкозы образуется за счет глюконеогенеза. Лактат, пируват и аминокислоты (в большей мере аланин, глицерин) являются субстратами для глюконеогенеза. Жирные кислоты окисляются в печени с образованием кетоновых тел – ацетоацетата и β -гидроксибутирата, давая энергетический субстрат мышечной и нервной ткани. Глюконеогенез доминирует при голодании и истощении запасов гликогена. Если голодание продолжается дни и недели, то глюконеогенез замедляется и мозг утилизирует кетоновые молекулы, ацетоацетата и β -гидроксибутирата.

Глюкагон, синтезируемый α -клетками островков Лангерганса (основной пул) и клетками слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной кишки (в незначительном количестве), стимулирует гликогенолиз, обеспечивает выход глюкозы из печени в ранний период времени после еды. Механизм

контррегуляции уровня гликемии глюкагоном наиболее характерен для острой гипогликемии. По мере истощения запасов гликогена в печени, глюкагон вместе с кортизолом стимулируют глюконеогенез и обеспечивают поддержание нормальной гликемии натощак.

В норме люди с массой тела 70 кг нуждаются в 95–105 г глюкозы на 12-часовой интервал между ужином и завтраком. Снижение гликемии активирует процессы мобилизации энергетических запасов, зависящие от: кровоснабжения (у пожилых при относительно более высоких уровнях глюкозы) и целостности головного мозга, чувствительности нервной ткани (ниже у длительно болеющих сахарным диабетом, при повторных эпизодах гипогликемии), уровня и скорости снижения глюкозы в артериальной крови, доступности других источников энергии. Угнетение эндогенной секреции инсулина происходит при концентрации 4,0–4,2 ммоль/л, а дальнейшее ее снижение обуславливает выброс контринсулярных гормонов.

Классификации гипогликемической болезни

1. По времени возникновения: тощаковая, постпрандиальная.

Тощаковая гипогликемия – развивается натощак или через 5 часов после приема пищи. Отсутствует разница в содержании глюкозы в крови венозной, артериальной или капиллярной.

Постпрандиальная гипогликемия – после приема пищи – ранняя (в первые 1,5–3 часа) и поздняя (через 3–5 часов).

2. В зависимости от уровня поражения:

Первичная гипогликемия – панкреатического происхождения (абсолютная).

Вторичная гипогликемия – внепанкреатическая (относительная).

3. По этиопатогенезу:

1. Гипогликемии, связанные с повышенным потреблением глюкозы
2. Недостаточность продукции глюкозы
3. Недостаточность поступления глюкозы.

4. По скорости снижения концентрации глюкозы:

1. Острая – артериальная гиперинсулинемия (гипогликемия у пациентов с сахарным диабетом)

2. Подострая и хроническая гипогликемия – вследствие снижения печеночной продукции.

В таблице 1 обобщены причины гипогликемии у взрослых.

Таблица 1. Этиопатогенетическая классификация гипогликемической болезни

По времени возникновения	Этиопатогенез	Причины
Тощаковая	эндогенная с гиперинсулинизмом	Гиперинсулинизм
		аутоиммунная гипогликемия (антитела к инсулину или рецептору инсулина)
		β -клеточные опухоли поджелудочной железы
		гиперплазия клеток поджелудочной железы (незидиобластоз)
	эктопическая секреция инсулина или инсулиноподобных факторов роста	
	экзогенно-индуцированная с гиперинсулинизмом	передозировка сахароснижающих препаратов (производные сульфанилмочевины, регуляторы прандиальной гликемии, инсулин)
		тайное введение или прием сахароснижающих препаратов (сульфанилмочевина, инсулин)
прием пентамидина		
эндогенная без	внепанкреатические опухоли или	

	гиперинсулинизма	не β -клеточные опухоли (печени, надпочечника, мезенхимомы)
		дефицит ферментов
		заболевания печени
		хроническая почечная недостаточность
		хроническая сердечная недостаточность
		гипокортицизм
		пангипопитуитаризм
		кахексия
		сепсис
		гипогликемия у детей (неонатальная, гликогенозы, кетогенная гипогликемия)
		экзогенно-индуцированная без гиперинсулинизма
алкоголизм		
Пост-прандиальная	Эндогенная	алиментарная
		функциональная (голодание, физическая нагрузка, беременность)
		аутоиммунный инсулиновый синдром (болезнь Хирата)
		гипокортицизм при употреблении богатой углеводами пищи
		неинсулиномный панкреатический гипогликемический синдром
		при нарушении пассажа пищи по

		ЖКТ
		дефекты ферментов углеводного обмена, галактоземия, непереносимость фруктозы
	Экзогенная	артифициальная гипогликемия (прием пропранолола, хинина, салицилатов и др.)
		прием сладких алкогольных напитков

Проявления гипогликемии

С учетом необходимости глюкозы для деятельности различных органов и тканей следует, что проявления снижения уровня глюкозы в крови носят полиогранный характер.

Для гипогликемической болезни патогномонична **триада Уиппла:**

- симптомы и признаки гипогликемии;
- резкое снижение содержания сахара в крови во время приступа;
- обратимость клинических проявлений при введении глюкозы.

Клинические проявления гипогликемии

С учетом необходимости глюкозы для деятельности различных органов и тканей следует, что проявления снижения уровня глюкозы в крови носят полиогранный характер.

Симптомы гипогликемии определяются нейроглюкопенией и активацией симпатoadреналовой системы.

Симптомы нейроглюкопении проявляются головной болью, нечеткостью зрения, диплопией, оглушенностью, зевотой, тревогой, раздражительностью, невозможностью сосредоточиться, утомляемостью, депрессией, инверсией сна, неадекватностью поведения, нарушением ориентации, галлюцинациями.

Симптомы активации симпатoadреналовой системы - характерны потоотделение, чувство голода, чувство дрожи, бледность, сердцебиение, мышечная слабость и утомляемость, парестезии в области губ. Подобные автономные реакции являются предвестниками гипогликемии. Вместе с тем, какие либо специфические признаки характерные для гипогликемической комы отсутствуют.

Первые реакции организма на снижение уровня глюкозы в крови возникают уже при ее концентрации в плазме 3,7 ммоль/л. Первые симптомы проявляются при ее уровне 3,3 ммоль/л и в последующем определяются тяжестью снижения глюкозы (таблица 2). Симптоматика вследствие нейроглюкопении зависит также от скорости снижения глюкозы в крови и возраста пациента.

В случаях хронической гипогликемии стимуляция нервной системы и симпатoadреналовой системы выражены слабее. Повторные гипогликемии приводят к нарушению автономных реакций, что грозит развитием тяжелой гипогликемии с нарушением сознания. Если вовремя не принять пищу или не ввести глюкозу, могут возникнуть судороги и пациент впадет в коматозное состояние. Длительная и глубокая гипогликемическая кома может вызвать отек головного мозга с последующим необратимым повреждением ЦНС.

Частые приступы гипогликемии приводят к изменению личности у взрослых, снижению интеллекта у детей. Выраженность нервно-психических нарушений при гипогликемии приводит к ошибочной постановке диагноза у 3/4 больных с инсулиномой (эпилепсия, опухоль головного мозга, вегетососудистая дистония, дизэнцефальный синдром, психозы, неврастения).

Таблица 2. Реакции организма на различный уровень снижения глюкозы в плазме крови

Глюкоза, ммоль/л	Реакции на гипогликемию
3,7	угнетение секреции инсулина, выброс контринсулярных гормонов (глюкагон, гормон роста, адреналин, норадреналин, ацетилхолин),

	усиление кровообращения головного мозга, возрастание сердечного выброса, повышение уровня панкреатического пептида, активация гликогенолиза и липолиза с увеличением синтеза свободных жирных кислот; продукция гормона роста стимулирует липолиз в жировой ткани для обеспечения печени и коркового вещества почки
3,3	тремор, тревога, сердцебиение, потливость, усиление перистальтики кишечника, голод (активация парасимпатической системы), усиление секреции АКТГ, дальнейшее возрастание липолиза и распад белков для синтеза глюкозы в печени и почках
2,8	голодание головного мозга (нейрогликопения) – нарушение сознания, слабость, сонливость, головокружение, нарушение зрения и расстройства координации
1,6	судороги, кома

Гипогликемическая кома

Гипогликемическая кома – состояние, развивающееся при снижении уровня глюкозы в плазме крови $\leq 2,8$ ммоль/л или цельной крови $\leq 2,5$ ммоль/л. Первые симптомы гипогликемии проявляются при его снижении до 3,33—2,77 ммоль/л.

Определяющим симптомом гипогликемического синдрома служит нарастание признаков угнетения коры головного мозга, которое проходит стадии от сонливости, оглушенности до сопора и комы. При быстром падении сахара в крови может развиваться стремительно, без предвестников и иногда даже внезапно.

Кожные покровы бледные, влажные, тургор сохранен. Тонус глазных яблок обычный, зрачки широкие. Язык влажный. Характерна тахикардия. Артериальное давление (АД) нормальное или слегка повышенное. Дыхание обычное. Температура нормальная. Мышечный тонус, сухожильные и

периостальные рефлексы повышены. Могут отмечаться мышечная дрожь, судорожные подергивания мимической мускулатуры.

По мере углубления и увеличения продолжительности комы прекращается потоотделение, учащается и становится поверхностным дыхание, снижается АД, иногда появляется брадикардия. Нарастают изменения в неврологическом статусе: нистагм, анизокория, явления менингизма, пирамидные знаки, снижается мышечный тонус, угнетаются сухожильные и брюшные рефлексы. В затянувшихся случаях возможен летальный исход.

Особую опасность гипогликемические приступы представляют у пожилых лиц, страдающих ишемической болезнью сердца и мозга. Гипогликемия может осложниться инфарктом миокарда или инсультом, поэтому контроль ЭКГ обязателен после купирования гипогликемического состояния.

На первых двух стадиях развития комы больные способны выйти из гипогликемического состояния самостоятельно. Начиная с сопорозного состояния ситуация становится критической.

Особенности проявлений гипогликемии при различных заболеваниях

1. Гипогликемии, связанные с повышением потребления глюкозы

Инсулинома. Инсулинома – инсулинпродуцирующая опухоль из β -клеток островков Лангерганса, обуславливающая развитие гипогликемического синдрома натощак. Заболевание характеризуется автономной секрецией инсулина, которая не подавляется при снижении уровня глюкозы крови. В 85–90% случаев инсулинома представлена солитарной и доброкачественной опухолью хвоста, головки или тела поджелудочной железы, хотя в 10–15% случаев – может быть множественной. Значительно реже (1%) встречаются инсулинсекретирующие APUDомы – опухоли из параэндокринных клеток островков Лангерганса или других органов (желудок, кишечника, легких, ворота селезенки, сальник и др.). Злокачественные инсулиномы составляют 10–15 %, треть из них метастазируют в печень. Инсулинома может оказаться

компонентом синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа (синдрома Вермера) при котором развиваются неоплазии паращитовидных желез, гипофиза, реже – щитовидной железы, надпочечников и половых желез.

Частота новых случаев опухолей – 12 на 1 млн. человек в год. Как правило неоплазия манифестирует в возрасте от 25 до 60 лет.

Клиническая картина характеризуется приступами гипогликемии между приемами пищи, обусловленные постоянным и независимым от уровня глюкозы в крови, выбросом инсулина. Частые приступы гипогликемии приводят к развитию энцефалопатии и другие изменения в центральной нервной системе. У некоторых больных они напоминают эпилептический припадок, с которым госпитализируют в неврологическое отделение. Приступы гипогликемии купируются приемом пищи, поэтому больные постоянно употребляют большое количество продуктов, главным образом углеводов, что способствует развитию ожирения.

Ряда пациентов обращаться в медицинские учреждения их заставляют приступы внезапного помутнения или потери сознания, которыми они страдали на протяжении ряда лет и которые участились в последнее время. Нередко они отмечают приступы, самопроизвольно проходящие или после приема сладких продуктов или напитков, которые возникают между приемами пищи или после ночного голодания, иногда провоцируются физической нагрузкой.

Главный диагностический критерий – выявление триады Уиппла. Для подтверждения гипогликемии проводится проба с голоданием, имеющая высокую информативность. Результаты пробы расцениваются как положительные, если в течение 72 часов развивается триада Уиппла. При этом уровень глюкозы в крови на пробе определяют каждые 3 часа после последнего приема пищи, а при снижении уровня глюкозы в крови ниже 3,4 ммоль/л интервал между ее исследованиями сокращают до 30–60 мин.

Характерными лабораторными признаками является повышение уровней инсулина и С-пептида. При обследовании у таких пациентов обнаруживается несоответственно высокий исходный уровень инсулина в плазме (> 6 мкЕД/мл).

Для достоверности определения уровня гликемии важно замораживать полученную сыворотку в течение первых 2 часов, иначе результат получается заниженным. Уровень С-пептида свыше 5 пмоль/л, особенно на фоне гипогликемии при голодании, свидетельствует в пользу инсулиномы.

Могут быть использованы *функциональные тесты*:

- вычисление инсулин/гликемического индекса (в норме составляет не $> 0,4$, а при инсулиноме превышает $1,0$);
- тест с подавлением С-пептид: в течение 1 ч больному внутривенно вводят инсулин из расчета $0,1$ ЕД/кг. При снижении С-пептида менее чем на 50% можно предположить наличие инсулиномы. В норме снижение гликемия сопровождается снижением уровня инсулина.
- тест с внутривенным введением глюкагона и определением каждые 5 минут в течение интервала в 15 минут уровня инсулина. Уровень инсулина выше 130 мкЕД/мл указывает на наличие инсулинпродуцирующей опухоли.

Топическая диагностика опухоли включает использование сонографии (в том числе эндоскопической и интраоперационной), компьютерной томографии с контрастированием, ангиографии, магниторезонансной томографии, позитронно-эмиссионной томографии. Предложен способ катетеризации портальной вены с забором крови и определением уровня инсулина в венах различных отделов поджелудочной железы, что позволяет судить о локализации функционирующего новообразования по его максимальному уровню.

Ангиографическая диагностика инсулином основана на гиперваскуляризации этих новообразований и их метастазов. Инсулинома обнаруживается на капиллярной стадии. Ангиографический метод исследования дает возможность диагностировать опухоль в 60–90% случаев. Наиболее информативна при опухолях от 2 см.

Наибольшие трудности возникают при маленьких размерах опухоли, диаметром до 1 см, и при их локализации в головке поджелудочной железы, в том числе с помощью компьютерной томографии. Подобные опухоли,

располагаясь в толще поджелудочной железы, не изменяют ее конфигурации, а по коэффициенту поглощения рентгеновских лучей не отличаются от нормальной ткани железы, что делает их негативными.

Лечение инсулиномы – хирургическое с интраоперационным проведением УЗИ: энуклеация опухоли, дистальная резекция поджелудочной железы (опухоль в хвосте) или панкреатэктомия. Для устранения симптомов гипогликемии могут быть использованы лекарственные препараты, повышающие уровень глюкозы в периферической крови: глюкагон (1 мг), глюкокортикоиды (50–250 мг), адреналин 0,1% 0,5–1,0 мл (эпинефрин). Во время операции проводят инфузию глюкозы 5% или 10% с введением 40–60 мл 20% или 40% глюкозы в период до удаления опухоли для предупреждения гипогликемии. В ходе операции осуществляется мониторинг уровня глюкозы в крови. Если в послеоперационном периоде регистрируется повышение уровня гликемии, то в большинстве случаев секреция инсулина восстанавливается в течение 2-3 суток. Данный метод лечения имеет высокую эффективность и у 80–85% пациентов наступает клиническое выздоровление.

Консервативная терапия при инсулиноме включает купирование и профилактику гипогликемии и воздействие на опухолевой процесс. Этот подход может быть использован при невозможности выявления инсулиномы, невозможности проведения хирургического лечения и злокачественных, метастатических инсулиномах. Симптоматическая медикаментозная терапия заключается в торможении секреции инсулина из опухолевых клеток и проводится диазоксидом (100–600 мг/сут на 3–4 приёма) или октреотидом (октреотид-депо в дозе 30 мг каждые 4 недели). Однако эффективность октреотида при инсулиномах ниже, чем диазоксида. При метастатических опухолях м.б. использованы другие химиотерапевтические агенты (стрептозоцин, доксорубин, 5-фторурацил, эпирубицин и др.).

Аутоиммунный гипогликемический синдром. Аутоантитела к инсулину или его рецепторам могут провоцировать гипогликемию. У здоровых людей в крови постоянно образуются антитела к инсулину, которые выявляются в 1–8%

случаев. В 30% случаев диагностируется у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Имеет ассоциацию с аллелями HLA класса II: DRB1*0406, DQA1*0301, DQB1*0302. Аутоантитела, связывающие инсулин, могут подвергаться несвоевременной диссоциации, обычно после приема пищи, и резко повышают концентрацию свободного инсулина в сыворотке, вызывая гипогликемию в поздний постпрандиальный период (через 3–4 часа). Диагноз аутоиммунной гипогликемии ставится на основании сочетания с аутоиммунными заболеваниями, наличия высокого уровня антител к инсулину, высоких концентраций инсулина и отсутствия снижения уровня С-пептида. Лечение заключается в низкоуглеводной диете, частом дробном питании и в некоторых случаях для снижения титра рекомендуют использование преднизолона в дозе 30–60 мг в сутки.

Гипогликемия на фоне скрытого сахарного диабета. Среди лиц с латентно протекающим сахарным диабетом возможно появление симптомов гипогликемии спустя 3–5 часов после приема пищи, что обусловлено нарушением ранней фазы секреции инсулина. Усиленная секреция инсулина после приема пищи вызывает гипогликемию. Натошак у таких пациентов нередко регистрируются повышенные уровни гликемии. Диагноз основывается на определении уровня гликемии в глюкозо-толерантном тесте, исследовании величины гликозилированного гемоглобина, концентрации инсулина и С-пептида, содержания аутоантител к инсулину и клеткам поджелудочной железы.

Внепанкреатические опухоли. Гипогликемия у пациентов с внепанкреатическими опухолями не обусловлена гиперпродукцией инсулина. Развитие гипогликемии возможно при различных мезенхимальных опухолях (мезотелиома, фибросаркома, рабдомиосаркома, лейомиосаркома, липосаркома и гемангиоперицитомы) и органоспецифических карциномах (печеночная, адренокортикальная, мочеполовой системы и молочной железы), феохромоцитоме, и злокачественных заболеваний крови (лейкемии, лимфоме и миеломе). Механизм ее варьирует, но в большинстве случаев гипогликемия

связана с нарушением питания, обусловленным опухолью, и потерей массы тела вследствие жирового, мышечного и тканевого истощения, которое нарушает глюконеогенез в печени. В некоторых случаях утилизация глюкозы исключительно большими опухолями может привести к гипогликемии. Опухоли могут также секретировать гипогликемические факторы, такие как подавляемая инсулиноподобная активность и инсулиноподобные факторы роста (особенно ИФР-II). Отмечается роль опухолевых цитокинов (особенно кахектина). Путем связывания с инсулиновыми рецепторами печени ИФР-II усиливает поглощение глюкозы мышцами и тормозит ее продукцию печенью, почками. Более того ИФР-II связывается с рецепторами β -клеток поджелудочной железы и гипофиза, угнетая синтез инсулина и соматотропина. Проведение лабораторных исследований выявляет уровень инсулина ≤ 5 мкЕДм/л, снижение содержания соматотропина. Лечение направлено на первичную опухоль. Рекомендуется частый прием пищи. Назначение диазоксида неэффективно.

Гипогликемия во время беременности. Глюкоза является основным энергетическим материалом для плода и матери. Потребность в ней возрастает на протяжении беременности, что сопровождается ростом секреции контринсулярных гормонов (глюкагон, эстрогены, кортизол, пролактин, плацентарный лактоген, соматотропин) и инсулина. На поздних сроках беременности, на фоне истощения компенсаторных механизмов, может возникать гипогликемическое состояние. Клиническая картина гипогликемии беременных включает в себя тошноту, чувство голода, головную боль, потливость, слабость, тремор, парестезии, нечеткость и сужение полей зрения, спутанность сознания, потерю сознания, сопор, кому и судороги. Также при беременности была описана гипогликемия как симптом острого жирового перерождения печени.

Гипогликемии на фоне приема лекарственных средств. Наибольшее число симптоматических гипогликемий регистрируются у больных сахарным диабетом вследствие стресса (инфекция, интеркурентное заболевание,

хирургическое вмешательство, эмоциональный стресс), физической работы, недостаточного питания, нарушения введения, изменения дозировки препарата, гормональных сдвигов (в частности связанные с менструальным циклом), в период беременности, у больных с почечной недостаточностью, а также в результате недостаточной реакцией глюкагона на гипогликемию, как следствие развития автономной полинейропатии с развитием диабетического гастропареза или нечувствительности к снижению содержания глюкозы в крови.

Описаны случаи гипогликемии при приеме неселективных β -блокаторов. Эффект обусловлен повышенной утилизацией глюкозы мышцами, уменьшением образования глюкозы из гликогена, ингибированием липолиза и снижением содержания неэстерифицированных жирных кислот в крови. Неселективные β -блокаторы рекомендуется применять с осторожностью при сахарном диабете, потому могут сопровождаться симптомами гипогликемии. При одновременном применении пропранолола и гипогликемизирующих препаратов существует риск развития гипогликемии, за счет потенцирования их действия.

Гипогликемию могут вызвать противовоспалительные и обезболивающие препараты из класса салицилатов (парацетамол, аспирин). В больших дозах салицилаты способствуют снижению синтеза и увеличению распада аминокислот, белков и жирных кислот.

Применение β -блокаторов, салицилатов также могут способствовать развитию гипогликемических состояний у больных сахарным диабетом. Помимо этого ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у пациентов, принимающих инсулин или препараты сульфаниламочевины, повышают чувствительность мышц к инсулину за счет усиления мышечного кровотока.

Гипогликемические состояния регистрируются у больных сахарным диабетом на фоне приема препаратов сульфаниламочевины, особенно у

пожилых людей. Особое внимание этим пациентам требуется в случае приема ими варфарина, фенилбутазона и некоторых сульфаниламидов.

Среди ятрогенных гипогликемий, как было указано выше, первое место занимает инсулин, используемый для лечения и, намного реже, для симуляции болезненного состояния (синдрома Мюнхаузена – симулятивного расстройства, при котором человек искусственно вызывает у себя симптомы болезни с целью медицинского обследования и лечения). Причиной искусственной гипогликемии может быть прием производных сульфонилмочевины и глинидов (регуляторов прандиальной гликемии). В таких ситуациях важнейшим диагностическим мероприятием является анамнез. Предполагаемая ятрогенная гипогликемия диагностируется по наличию симптомов и уровня гликемии. В случаях введения препаратов инсулина уровень проинсулина нормален, а содержание С-пептида – *снижено*. У больных, принимающих препараты сульфанилмочевины, следует ожидать повышения уровня С-пептида, но в этом случае в крови должны присутствовать и значительные количества препарата.

Гипогликемия после хирургических вмешательств на желудке.

Симптоматика гипогликемии может отмечаться в первые 2–3 часа после прием пищи, богатой углеводами, с быстрым ее попаданием из желудка в тонкую кишку с последующим быстрым всасыванием. В случаях гастрэктомии отмечается повышение парасимпатического тонуса и усиление продукции инкретинов β -цитотропных гормонов желудочно-кишечного тракта. Стремительное изменение содержания глюкозы в крови у таких пациентов вызывает гипогликемические состояния. Лечение включает частое дробное питание с увеличением в питании медленно всасывающихся углеводов с низким гликемическим индексом и увеличение доли жиров и белков.

2. Недостаточность продукции глюкозы

Первичная надпочечниковая недостаточность. Симптомы развиваются при разрушении 80% объема ткани коры надпочечников. Снижение секреции кортизола уменьшает глюконеогенез, снижается активность липолиза, замедляется превращение аминокислот в глюкозу в печени и почках,

снижаются запасы гликогена в печени. Гипогликемия возможна натощак и через 2–3 часа после приема пищи, богатой углеводами. Приступы сопровождаются слабостью, чувством голода, потливостью.

Дефицит катехоламинов. Надпочечниковая недостаточность с поражением мозгового слоя надпочечников обуславливает дефицит катехоламинов. Катехоламины через активацию β -рецепторов мобилизуют мышечный гликоген и активируют липолиз триглицеридов в жировых клетках, увеличивая содержание в плазме свободных кислот. Последние расходуются на глюконеогенез в печени и почках. Снижение секреции катехоламинов приводит к снижению активности гликогенолиза из-за снижения влияния на высвобождение инсулина и сопровождается относительным избытком продукции инсулина.

Пангипопитуитаризм. Снижение или выпадение функции передней доли гипофиза (секреции адренокортикотропина, пролактина, соматотропина, фоллитропина, лютропина, тиреотропина). Дефицит контринсулярных гормонов снижает скорость глюконеогенеза в печени и образование аминокислот в мышцах как субстрата глюконеогенеза, также падает активность липолиза в жировых клетках со снижением выработки жирных кислот для глюконеогенеза, повышается утилизация глюкозы на периферии. Состояния гипогликемии проявляются слабостью, чувством голода, потливостью, провоцируются физической нагрузкой.

Дефицит глюкагона (физиологического антагониста инсулина). Некоторые гипоталамо-гипофизарные синдромы (синдром Лоренса–Муна–Бидля–Борде, синдром Дебре–Мари, синдром Пехкранца–Бабинского (адипозогенетальная дистрофия) могут сопровождаться гипогликемией.

Синдром Лоренса–Муна–Бидля–Борде характеризуется ожирением, гипогонадизмом, умственной отсталостью, дегенерацией сетчатки, полидактилией, глубокими дегенеративными изменениями гипоталамо-гипофизарной системы.

Синдром Дебре–Мари – заболевание обусловлено гиперфункцией задней доли гипофиза и гипофункцией аденогипофиза. Проявляется в раннем детском возрасте. Больные инфантильны, низкорослы, имеют избыточную массу. В клинической картине типично нарушение водного обмена с олигоурией и олигодипсией, плотность мочи высокая. Психическое развитие не нарушено.

Синдром Пехкранца–Бабинского – органические и воспалительные изменения гипоталамуса ведут к ожирению, аномалиям развития скелета и гипоплазии половых органов.

Лабораторной характеристикой гипогликемических состояний при этих синдромах выявляется снижение уровня инсулина в сыворотке и повышение экскреции кетоновых тел с мочой.

Приобретенные хронические заболевания. Гипогликемия может развиваться на фоне поражения 80–85% ткани печени вследствие нарушения гликогенолиза и глюконеогенеза у пациентов с острым некрозом печени, острым вирусным гепатитом, синдромом Рейе (токсическая неинфекционная энцефалопатия), застойной сердечной недостаточностью, реже в случаях метастатической или первичной опухоли печени, HELLP синдромом (гемолиз, повышенный уровень печеночных ферментов, снижение числа тромбоцитов в периферической крови). Гипогликемия как причина коматозного состояния может быть пропущена, если кома расценивается как следствие печеночной энцефалопатии. Гипогликемией может сопровождаться хроническая болезнь почек из-за подавления глюконеогенеза в почечной ткани, а также в результате снижения выработки инсулина, разрушающих инсулин.

Гипогликемии, обусловленные дефицитом ферментов

Дефицит глюкозо-6-фосфатазы (болезнь Гирке или гликогеноз типа 1).

Наследуется по аутосомно-рецессивному типу, характеризуется невозможностью отщепления свободной глюкозы от глюкозо-6-фосфата, что сопровождается накоплением гликогена в печени и почках. В результате гликогенолиз прерывается на уровне глюкозо-6-фосфата, а также блокируется глюконеогенез. В результате развивается устойчивая гипогликемия с

постоянной повышенной секрецией глюкагона, как стимулятора гликогенолиза. При умеренном недостатке фермента, больные достигают юношеского, а нередко и более старшего возраст, однако психическое и соматическое развитие, а также биохимический статус у этих больных резко нарушен (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гиперурикемия, гипофосфатемия). Характерными чертами являются олигофрения, задержка роста, ожирение, остеопороз, большой живот (следствие увеличения печени и почек), ксантоматоз, липемия сетчатки, геморрагический диатез. Содержание глюкозы в плазме натощак постоянно снижено, поэтому даже при кратковременном голодании развиваются судороги, обусловленные гипогликемией, кетонурия и метаболический ацидоз. Последний обусловлен не только гиперкетонемией, но и повышенным накоплением и образованием в крови пирувата и лактата, что является результатом нарушенного глюконеогенеза. Возможно развитие панкреатита.

Диагноз основывается на данных клинической картины, сниженного содержания глюкозы, повышенной концентрации липидов и лактата в крови. После введения глюкагона уровень глюкозы в плазме практически не меняется, а содержание лактата возрастает. Биопсия печени, специальные гистохимические методы подтверждают недостаточность соответствующих ферментов.

Дефицит амило-1,6-глюкозидазы (болезнь Кори или гликогеноз типа 3).

Наиболее частый из гликогенозов с относительно легким клиническим течением. Функция амило-1,6-глюкозидазы заключается в деградации белковых ветвей гликогена и гидролитическом отщеплении от них свободной глюкозы. Снижение содержания глюкозы в крови при этом заболевании не настолько существенное, как при гликогенозе типа 1, так как определенное количество глюкозы образуется активированием фосфорилазы в печени. Характерны гепатомегалия, мышечная слабость, задержка роста и периодические «голодовые» гипогликемии. При лабораторном исследовании выявляется повышение уровня печеночных трансаминаз. Содержание лактата и мочевого

кислоты в плазме крови обычно не изменяется. В ответ на введение глюкагона отсутствует повышение тощакового уровня глюкозы в плазме крови и адекватный ответ при введении глюкагона через 2 часа после приема пищи. Для подтверждения диагноза выполняется биопсия печени и мышц, в которых выявляют измененный гликоген и недостаточность соответствующего фермента.

Дефицит печеночной фосфорилазы (болезнь Герса, гликогеноз типа 6).

Обусловлен недостаточностью фосфорилазы печени, катализирующей фосфорилирование гликогена с образованием глюкозо-1-фосфата и избыточным отложением гликогена в печени. Предположительно наследуется по аутосомно-рецессивному типу, проявляется на первом году жизни задержкой роста, кукольным лицом, значительным увеличением печени в результате гликогеновой инфильтрации гепатоцитов, гипогликемией, гиперлипидемией, повышенным содержанием гликогена в эритроцитах. Диагноз основывается на снижении активности фосфорилазы в лейкоцитах.

Недостаточность гликогенсинтетазы. Редкое наследственное заболевание, при котором не синтезируется гликоген, что сопровождается тяжелыми голодовыми гипогликемиями.

Недостаточность алкогольдегидрогеназы. Проявляется при употреблении алкоголя. Алкогольдегидрогеназа работает в присутствии кофактора – никотинамиддинуклеотида (НАД) и вызывает расщепление этанола с образованием ацетальдегида, что необходимо для адекватного печеночного глюконеогенеза. Прием алкоголя приводит к быстрому расходованию НАД и торможению глюконеогенеза, поэтому при истощении запасов гликогена может развиваться алкогольная гипогликемия. Гипогликемии возникают у лиц, хронически и длительно употребляющих алкоголь, но возможны также после приема большого количества или при употреблении алкоголя «на голодный желудок». Чаще всего возникают через 8–12 часов после приема алкоголя даже при низких уровнях содержания алкоголя в крови. Смертность при алкогольной гипогликемии у детей достигает 30%, среди взрослых – примерно 10%. Диагноз

алкогольной гипогликемии основывается на данных анамнеза и обнаружении гипогликемии в сочетании с повышенным уровнем алкоголя и молочной кислоты в крови. Купирование алкогольной гипогликемии проводится путем введения глюкозы. Введение гликогена не эффективно.

3. Недостаточность поступления глюкозы

Нарушение питания. Голодание является самой распространенной причиной гипогликемии у здоровых людей. При голодании глюкоза не поступает в организм, но продолжает потребляться мышцами и другими органами. Во время кратковременного голодания дефицит глюкозы покрывается за счет гликогенолиза и глюконеогенеза в печени. При длительном голодании запасы гликогена в печени истощаются и возникает гипогликемия. Вследствие усиленного потребления глюкозы мышцами подобная форма гипогликемии развивается на фоне изнуряющей физической нагрузки (марафонский бег, плавание и велогонка на длительные дистанции, у альпинистов, лыжников и т.д.).

Купирование гипогликемических состояний

Цель лечения сводится в быстрой нормализации уровня глюкозы в плазме.

Купирование гипогликемических состояний на начальных этапах включает питье сладкого чая (сок, газированная вода) или приемом углеводистой пищи (конфеты, варенье, мед, печенье и т.д.). Продукты содержащие фруктозу не проходят через гематоэнцефалический барьер и не могут быть рекомендованы для быстрой нормализации концентрации глюкозы.

Необходимо обучить пациентов, у которых возможно развитие гипогликемических состояний, ношению на видном и легко доступном месте браслета (медальона) с указанием наличия у него хронического заболевания, а также продуктов для купирования первых симптомов гипогликемии.

Родственники и друзья пациента должны освоить внутримышечное введение глюкагона в экстренных случаях. Следует помнить, что глюкагон не

вводится пациентам в случаях развития гипогликемии на фоне приема препаратов сульфонилмочевины, а также у больных с инсулиномой.

У любого пациента с нарушением сознания (или судорогами неизвестной этиологии) следует определить содержание глюкозы в крови. В случае обнаружения аномально низкого уровня глюкозы необходимо введение глюкозы.

При наступлении сопорозного состояния, судорог, при тяжелых расстройствах сознания (гипогликемическая кома) меры по устранению гипогликемии должны быть быстрыми и максимально эффективными: внутривенно ввести 40–60 мл 40% раствора глюкозы, подкожно – 1–2 мг глюкагона гидрохлорида и/или 0,5–1 мл 0,1% раствора адреналина гидрохлорида (последние два препарата рекомендуется использовать при возбуждении или судорогах).

При сохраняющиеся в течение 1 ч и более коматозном состоянии на фоне гипогликемии необходимо подключить меры, направленные профилактики отека головного мозга: проводится внутривенное капельное введение 5–10% раствора глюкозы с добавлением глюкокортикоидов (до 100 мг гидрокортизон гемисукцината или 60 мг преднизолон гемисукцината на каждые 400–500 мл раствора).

Профилактика гипогликемический синдрома заключается в своевременном выявлении и устранении причин развития гипогликемии. Для больных сахарным диабетом это – адекватная гипогликемизирующая терапия, для больных с первичной надпочечниковой недостаточностью и пангипопитуитаризмом, для пациентов после хирургических реакций на желудке – режим питания.

ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. Мохорт, Т.В. Клиническая эндокринология: учебное пособие/ Т.В. Мохорт, З.В. Забаровская, А.П. Шепелькевич. – Минск: Выш. шк., 2013. – 415 с.
2. Клиническая эндокринология: Руководство для врачей / под ред. Е.А. Холодовой – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 736 с.

Дополнительная

3. Гарднер, Д., Шобек, Д. Базисная и клиническая эндокринология. Книга 1/Пер. с англ. – М.: Издательство БИНОМ, 2010. – 464 с.
4. Chandran, S., Yep F., Hussain K. Molecular mechanisms of protein induced hyperinsulinemic hypoglycaemia / S. Chandran, F. Yep, K. Hussain / World J Diabetes. – 2014. –Vol. 5, N 5. – P. 666–677.

Оглавление

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ	3
Метаболизм глюкозы	3
Классификации гипогликемической болезни	6
Проявления гипогликемии	9
Гипогликемическая кома.....	11
Особенности проявлений гипогликемии при различных заболеваниях	12
Аутоиммунный гипогликемический синдром.	15
Гипогликемия на фоне скрытого сахарного диабета.	16
Внепанкреатические опухоли	16
Гипогликемия во время беременности	17
Гипогликемии на фоне приема лекарственных средств.	17
Гипогликемия после хирургических вмешательств на желудке.....	19
Недостаточность продукции глюкозы	19
Гипогликемии, обусловленные дефицитом ферментов.....	21
Недостаточность поступления глюкозы	24
Купирование гипогликемических состояний.....	24
ЛИТЕРАТУРА	26

Учебное издание

Хмара Ирина Марковна
Мохорт Татьяна Вячеславовна
Шепелькевич Алла Петровна и др.

ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ
(клиника, диагностика, лечение)

Учебно-методическое пособие
Ответственный за выпуск Т.В. Мохорт
Редактор
Компьютерная верстка

Подписано в печать _____. Формат 60x84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. _____. Уч.-изд. л. _____. Тираж ____ экз. Заказ _____.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования «Белорусский
государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя
печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.