

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ



© И.М. Царгасова<sup>1\*</sup>, Е.Б. Башнина<sup>1</sup>, Н.В. Ворохобина<sup>1</sup>, Т.А. Дубинина<sup>2</sup>, Е.Р. Досовицкая<sup>2</sup>, В.В. Платонов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий имени К.А. Раухфуса, Городской эндокринологический центр, Санкт-Петербург

**ОБОСНОВАНИЕ.** Гипогликемия и страх перед гипогликемией остаются критическими проблемами в лечении подростков с сахарным диабетом 1 типа (СД1) и являются факторами, ограничивающими надлежащий контроль гликемии, а также препятствующими достижению метаболической компенсации заболевания. Применение помповой инсулинотерапии предполагает профилактику гипогликемических состояний.

**ЦЕЛЬ.** Провести анализ распространенности, частоты и продолжительности эпизодов гипогликемии, а также оценить влияние данных показателей на метаболическую компенсацию СД1 у подростков в реальной клинической практике в зависимости от способа введения инсулина.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В исследовании приняли участие 117 подростков с СД1 в возрасте от 12 до 19 лет (средний возраст 15,5 лет). Методом непрерывной подкожной инфузии инсулина (НПИИ) получали терапию 37 подростков; 80 подростков получали терапию методом множественных инъекций инсулина (МИИ). У всех подростков проводилось определение уровня гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ), а также с помощью 6-суточного непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) «слепым» методом профессиональной системой с датчиком iPro2 (Medtronic MiniMed) проведена оценка его основных показателей.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Эпизоды снижения уровня глюкозы  $<3,9$  ммоль/л зарегистрированы у 87% пациентов ( $n=102$ ), у 63% ( $n=74$ ) выявлено снижение уровня глюкозы  $<3,0$  ммоль/л. Эпизоды снижения уровня глюкозы  $<3,9$  ммоль/л в ночные часы зарегистрированы у 68% пациентов ( $n=80$ ), а с уровнем глюкозы  $<3,0$  ммоль/л — у 46% ( $n=54$ ). Частота эпизодов снижения уровня глюкозы  $<3,9$  ммоль/л за период проведения НМГ не имела статистически значимых различий в зависимости от метода введения инсулина (НПИИ или МИИ), однако чаще они встречались у подростков с  $HbA_{1c} <7,0\%$  ( $p=0,03$ ). Время в диапазоне  $<3,9$  ммоль/л составило 5% в сутки, более продолжительное время нахождения в данном диапазоне отмечалось у пациентов с  $HbA_{1c} <7,0\%$  ( $p=0,006$ ). Время в диапазоне  $<3,0$  ммоль/л составило 1% в сутки и не имело значимых различий в зависимости от уровня  $HbA_{1c}$  ( $p=0,559$ ). Также не выявлено значимых отличий времени в диапазонах  $<3,9$  ммоль/л и  $<3,0$  ммоль/л в группах, использующих НПИИ и МИИ ( $p=0,640$  и  $p=0,250$ ).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Эпизоды снижения глюкозы в диапазоне  $<3,9$  ммоль/л по данным НМГ встречаются чаще у подростков с целевыми значениями  $HbA_{1c}$  вне зависимости от способа введения инсулина. Значимо больше времени в диапазоне  $<3,9$  ммоль/л проводят подростки с целевыми значениями  $HbA_{1c}$ , т.е.  $<7,0\%$ , по сравнению с подростками с  $HbA_{1c} \geq 7,0\%$ , однако в обеих группах у большого количества пациентов время в диапазоне ниже целевого уровня было выше рекомендуемых значений.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 1 типа; подростки; гипогликемия; инсулинотерапия; гликированный гемоглобин; непрерывное мониторирование гликемии

## PREVALENCE OF HYPOGLYCEMIC CONDITIONS IN ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS IN REAL CLINICAL PRACTICE

© Irina M. Tsargasova<sup>1\*</sup>, Elena B. Bashnina<sup>1</sup>, Natalia V. Vorokhobina<sup>1</sup>, Tatiana A. Dubinina<sup>2</sup>, Elisaveta R. Dosovitskaya<sup>2</sup>, Vadim V. Platonov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>St. Petersburg children's municipal multi-specialty clinical center of high medical technology named after K.A.Rauhfus, St. Petersburg, Russia

**BACKGROUND.** Hypoglycemia and fear of hypoglycemia remain critical problems in the treatment of adolescents with type 1 diabetes mellitus (DM1) and are factors limiting proper control of glycemia and preventing the achievement of metabolic compensation of the disease. The use of pump insulin therapy involves the prevention of hypoglycemic conditions.

**AIM.** To analyze the frequency and duration of hypoglycemia episodes, their effect on the metabolic compensation of the disease in adolescents with type 1 diabetes mellitus (DM1) in real clinical practice, depending on the mode/method of insulin administration.



**MATERIALS AND METHODS.** The study involved 117 adolescents with DM1 aged 12 to 19 years (average age 15.5 years). 37 adolescents received therapy by continuous subcutaneous insulin infusion (CSII); 80 adolescents received therapy by multiple insulin injections (MII). The level of glycosylated hemoglobin ( $HbA_{1c}$ ) was determined for all adolescents, and its main indicators were evaluated using a 6 days continuous glucose monitoring (CGM) by the «blind» method of a professional system with an iPro 2 sensor (Medtronic MiniMed, USA).

**RESULTS.** Episodes of a decrease in glucose levels  $<3,9$  mmol/l were recorded in 87% of patients ( $n=102$ ), 63% ( $n=74$ ) showed a decrease in glucose levels  $<3,0$  mmol/l. Episodes decrease in glucose levels  $<3,9$  mmol/l at night were recorded in 68% of patients ( $n=80$ ), and with glucose levels  $<3,9$  mmol/l in 46% ( $n=54$ ). The frequency of episodes of glucose lowering  $<3,9$  mmol/l had no statistically significant differences depending on the methods of insulin administration (by continuous subcutaneous insulin infusion or multiple insulin injections), however, they are more common in adolescents with  $HbA_{1c} <7,0\%$  ( $p=0,03$ ). The median time spent by patients in the range of  $<3,9$  mmol/l was 5% per day, and a longer time in this range was observed in patients with  $HbA_{1c} <7,0\%$  ( $p=0,006$ ). The median time in the range of  $<3,0$  mmol/l was 1% per day and had no significant differences depending on the level of  $HbA_{1c}$  ( $p=0,559$ ). There were also no significant differences depending on the groups using CSII and MII ( $p=0,640$  and  $p=0,250$ ).

**CONCLUSION.** Episodes of glucose reduction in the range of  $<3,9$  mmol/l according to CGM data are more common in adolescents with  $HbA_{1c}$  target values, regardless of the method of insulin administration. Significantly more time in range of  $<3,9$  mmol/l is spent by adolescents with target values of  $HbA_{1c}$  i.e.  $<7,0\%$  compared with  $HbA_{1c} \geq 7,0\%$ , however, in both groups, a large number of patients had time in the range below the target level was higher than recommended values.

**KEYWORDS:** type 1 diabetes mellitus; adolescents; hypoglycemia; insulin therapy; glycosylated hemoglobin; continuous glucose monitoring

## ОБОСНОВАНИЕ

Гипогликемические состояния при лечении сахарного диабета 1 типа (СД1) представляют собой серьезный физиологический и психологический барьер на пути к достижению оптимального гликемического контроля, а симптомы, которые испытывает пациент в состоянии гипогликемии, увеличивают страх перед следующим подобным эпизодом, что значительно снижает качество жизни пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними [1–4]. По данным исследования DCCT/EDIC, чаще тяжелые гипогликемии отмечаются у подростков по сравнению со взрослыми пациентами при худших показателях компенсации заболевания: у подростков средний уровень гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) на 1% выше, чем у взрослых людей [5, 6]. В подростковом возрасте управление СД1 осложняется влиянием гормональных изменений, психологических особенностей и сопряжено с дополнительными проблемами социальной адаптации (школа, занятия спортом, поступление в вуз и др.) [7, 8]. Также с переходом подростков к самоуправлению заболеванием особое беспокойство возникает у родителей пациентов в отношении возможных рисков гипогликемии, возникающих вне их контроля [9, 10].

Современные технологии, такие как системы непрерывной подкожной инфузии инсулина, а также непрерывное мониторирование глюкозы (НМГ), снижают частоту гипогликемий у детей с СД1 [12, 13], а также страх родителей перед гипогликемией, но в то же время их использование может усилить вероятность семейных конфликтов, усталость и тревогу у родителей, что в конечном итоге может привести к проблемам поддержания компенсации заболевания у подростков [10, 11, 14].

Необходимы дальнейшие исследования, позволяющие определить, могут ли передовые диабетические технологии свести к минимуму частоту и продолжительность гипогликемических состояний и их влияние на качество жизни подростков и их родителей [10].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ распространенности и частоты гипогликемических состояний, а также основных показателей НМГ у подростков с СД1 и оценить влияние данных факторов на показатели метаболической компенсации заболевания у подростков с СД1 в реальной клинической практике в зависимости от способа введения инсулина.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено проспективное наблюдательное исследование.

### Исследуемые популяции

В исследование были включены подростки, соответствующие следующим критериям:

1. возраст от 12 до 19 лет (56 девочек, 61 мальчик);
2. продолжительность СД1 более 3 лет;
3. интенсифицированная инсулинотерапия методом непрерывной подкожной инфузии инсулина (НПИИ) или множественных инъекций инсулина (МИИ);
4. продолжительность использования НПИИ более 3 лет;
5. отсутствие хронических осложнений СД.

Подростки были разделены на группы в зависимости от уровня  $HbA_{1c}$  ( $<7,0\%$  и  $\geq 7,0\%$ ) и метода введения инсулина (НПИИ и МИИ).

Пациенты на МИИ получали инсулинотерапию аналогами инсулина длительного и аналогами инсулина короткого действия, а пациенты на НПИИ использовали помпы «Акку-Чек Комбо» и «ММТ-722» с аналогами инсулина короткого действия.

Контроль гликемии проводился ежедневно с помощью глюкометра Contour TS (Bayer, Швейцария) с рекомендацией самоконтроля не менее 4 раз в сутки с фиксацией времени измерения и показателей в дневнике самоконтроля.

Все пациенты проходили терапевтическое обучение в школе диабета в соответствии с программой для подростков в условиях специализированного эндокрино-

логического отделения при первичной госпитализации и в эндокринологическом центре для детей и подростков в последующие годы при амбулаторном наблюдении.

#### Место и время проведения исследования

**Место проведения.** Данные о пациентах были получены в Городском детском эндокринологическом центре, а также в отделении эндокринологии на базе Детского городского многопрофильного клинического центра высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса, где проводится комплексное наблюдение за детьми и подростками с СД1.

**Время исследования.** Сбор данных о пациентах осуществлялся с 01.09.2019 по 10.10.2020. Анализ данных проводился с 1.12.2020 по 15.05.2021 на базе кафедры эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова».

#### Описание медицинского вмешательства

Всем подросткам проводилось определение уровня  $HbA_{1c}$  с помощью автоматического биохимического анализатора Cobas Integra 400 plus фирмы Roche Diagnostics. Также с помощью 6-суточного НМГ «слепым» методом профессиональной системой с датчиком iPro2 (Medtronic MiniMed) проведена оценка следующих показателей: время в целевом диапазоне глюкозы (3,9–10,0 ммоль/л), время в диапазоне <3,9 ммоль/л (%), время в диапазоне <3,0 ммоль/л (%). Проведен анализ распространенности гипогликемических состояний у подростков, а также определена доля пациентов с эпизодами снижения глюкозы <3,9 ммоль/л и <3,0 ммоль/л, имеющих целевые значения  $HbA_{1c}$  и значения  $HbA_{1c}$  выше целевого уровня при использовании в лечении методов НПИИ и МИИ.

Оценка показателей НМГ проведена в соответствии с Международным консенсусом по использованию НМГ, в котором рекомендовано нахождение в целевом диапазоне (3,9–10,0 ммоль/л) более 70% времени, время нахождения в диапазоне <3,9 ммоль/л должно быть менее 4% в сутки, в диапазоне <3,0 ммоль/л — менее 1% в сутки [15]. Длительность мониторинга глюкозы в настоящем исследовании ограничена 6 сутками, исходя из технических возможностей и имеющихся в литературных источниках данных по оценке основного, согласно цели работы, показателя — гипогликемии [16, 17].

#### Статистический анализ

Для анализа полученных в процессе выполнения работы клинических данных использовалась

система STATISTICA for Windows (версия 10, лицензия BXXR310F964808FA-V). Выполнен расчет частотных таблиц (абсолютные значения и проценты в соответствующих группах и подгруппах), как одномерных, так и многоуровневых; также проведен расчет элементарных статистик (средние значения, ошибки средних, среднеквадратические отклонения, размах разброса данных, медианы и квартили). Проверка распределения показателей на нормальность выполнялась с помощью теста Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении количественного признака данные представлены в виде среднего значения и его стандартного отклонения —  $M (SD)$ . При отклонении от нормального распределения количественного признака данные представлены в виде медианы значения и его интерквартильного размаха —  $Me (25–75 \text{ перцентили})$ . Различия между количественными признаками оценивались с помощью метода Манна–Уитни. Критерием статистической значимости получаемых выводов считалась величина  $p < 0,05$ .

#### Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», выписка из протокола №9 от 19.06.2021. Пациенты и их родители дали добровольное согласие на использование их данных в научных целях.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании приняли участие 117 подростков с СД1 в возрасте от 12 до 19 лет (средний возраст 15,5 лет, 56 девочек и 61 мальчик). Пациенты получали инсулинотерапию методом НПИИ ( $n=37$ ) и МИИ ( $n=80$ ). Общие характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Медиана уровня  $HbA_{1c}$  у подростков составила 7,4% (6,6–8,1), и лишь у 32% ( $n=38$ ) пациентов наблюдался целевой уровень  $HbA_{1c}$ , т.е. <7,0% (согласно ISPAD от 2019 г.). Характеристики  $HbA_{1c}$  в группах использующих инсулинотерапию методом НПИИ и методом МИИ не имели статистически значимых различий ( $Me 7,5\% (6,8–8,3)$  против  $Me 7,4\% (6,55–8,1)$ ;  $p=0,787$ ).

Время в целевом диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л в общей группе пациентов составило 66% (51–76) в сутки. У 39% ( $n=46$ ) подростков время в целевом диапазоне составило более 70% в сутки, а у остальных данный показатель был ниже рекомендуемого (целевое значение >70% времени

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Клиническая характеристика	
Кол-во подростков, n	117
Кол-во мальчиков, n	61
Кол-во девочек, n	56
Возраст, годы*	15,5±1,4
Длительность заболевания, годы*	4,5±1,8
Длительность использования помповой инсулинотерапии, годы*	4,1±1,1

\* Данные представлены в виде средней арифметической величины и стандартного отклонения ( $m \pm SD$ ).

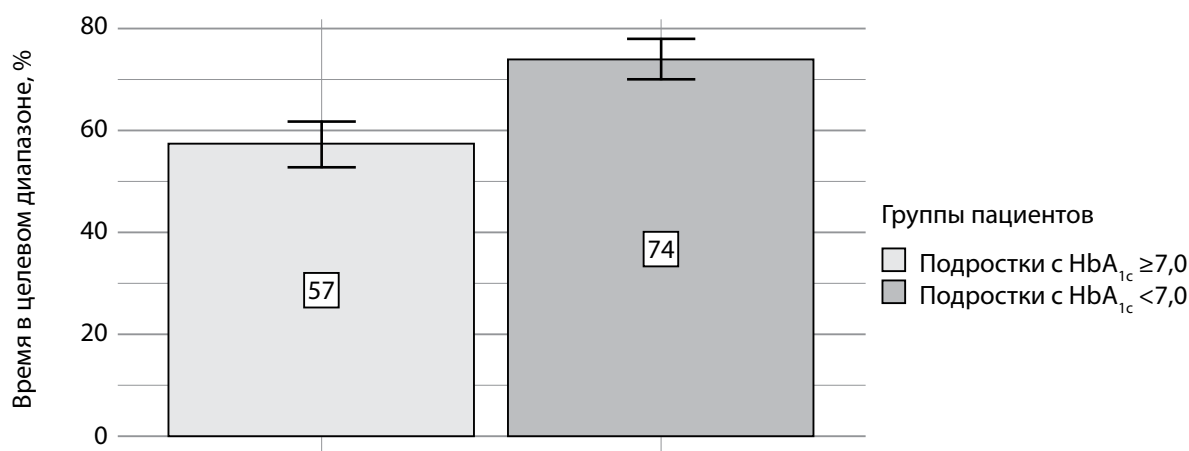


Рисунок 1. Время в целевом диапазоне (3,9–10,0 ммоль/л) у подростков с разными уровнями гликированного гемоглобина.

в сутки в соответствии с рекомендациями International Consensus on Time in Range, 2019). Статистически значимо больше времени в целевом диапазоне проводили пациенты с HbA<sub>1c</sub> <7,0% (рис. 1), однако различий данного показателя в группах НПИИ и МИИ не выявлено (63±19 против 63±20, p=0,884). Характеристики показателей, полученных с помощью НМГ у подростков с разным уровнем HbA<sub>1c</sub>, а также использующих разные методы введения инсулина, отражены в табл. 2 и 3.

Снижение уровня глюкозы <3,9 ммоль/л отмечалось у 87% (n=102) подростков. За период проведения НМГ у подростков с HbA<sub>1c</sub> <7,0% чаще отмечались эпизоды снижения уровня глюкозы ниже целевого диапазона, т.е. <3,9 ммоль/л, по сравнению с подростками с HbA<sub>1c</sub> ≥7,0% (рис. 2), однако значимых различий данного показателя в зависимости от метода введения инсулина не выявлено (4±3 эпизода против 4±2, p=0,760). Медиана времени в диапазоне глюкозы <3,9 ммоль/л

Таблица 2. Характеристики показателей непрерывного мониторинга глюкозы у подростков в зависимости от уровня гликированного гемоглобина

Показатель НМГ	HbA <sub>1c</sub> <7,0%	HbA <sub>1c</sub> ≥7,0%	P
Время в целевом диапазоне: % измерений (время) в диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л	74 (68–83)	57 (46–70)	0,005
Время в диапазоне ниже целевого: % измерений (время) в диапазоне <3,9 ммоль/л	12 (2–18)	4 (1–9)	0,006
Время в диапазоне ниже целевого: % измерений (время) в диапазоне <3,0 ммоль/л	1 (0–4)	1 (0–3)	0,105
Время в диапазоне ниже целевого в ночные часы: % измерений (время) в диапазоне <3,9 ммоль/л	9 (1–21)	5 (0–16)	0,223
Время в диапазоне ниже целевого в ночные часы: % измерений (время) в диапазоне <3,0 ммоль/л	1 (0–8)	0,5 (0–3)	0,335

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Me (25–75)).

Примечание: НМГ — непрерывное мониторирование глюкозы.

Таблица 3. Характеристики показателей непрерывного мониторинга глюкозы у подростков, использующих разные методы введения инсулина (непрерывную подкожную инфузию инсулина и множественные инъекции инсулина)

Показатель	НПИИ	МИИ	P
Время в целевом диапазоне: % измерений (время) в диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л	68 (47–78)	65 (52,5–75,5)	0,883
Время в диапазоне ниже целевого: % измерений (время) в диапазоне <3,9 ммоль/л	5 (3–9)	5,5 (2–13)	0,641
Время в диапазоне ниже целевого: % измерений (время) в диапазоне <3,0 ммоль/л	1 (0–2)	1 (0–3)	0,268
Время в диапазоне ниже целевого в ночные часы: % измерений (время) в диапазоне <3,9 ммоль/л	8 (0–16)	5 (0–19)	0,435
Время в диапазоне ниже целевого в ночные часы: % измерений (время) в диапазоне <3,0 ммоль/л	0,5 (0–2)	1 (0–6)	0,968

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Me (25–75)).

Примечание: НПИИ — непрерывную подкожную инфузию инсулина; МИИ - множественные инъекции инсулина.

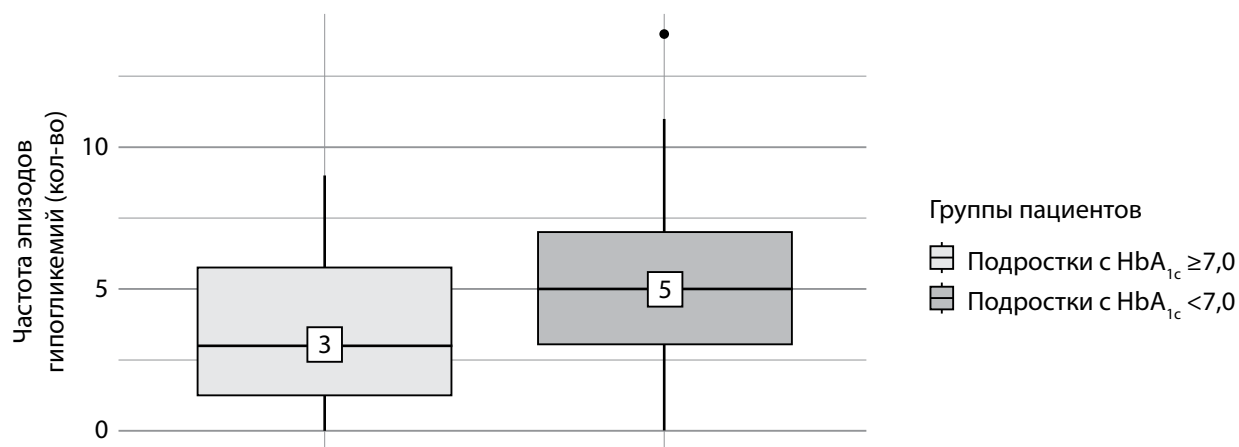


Рисунок 2. Частота эпизодов гипогликемий в период непрерывного мониторингирования глюкозы у подростков с разными уровнями гликированного гемоглобина.

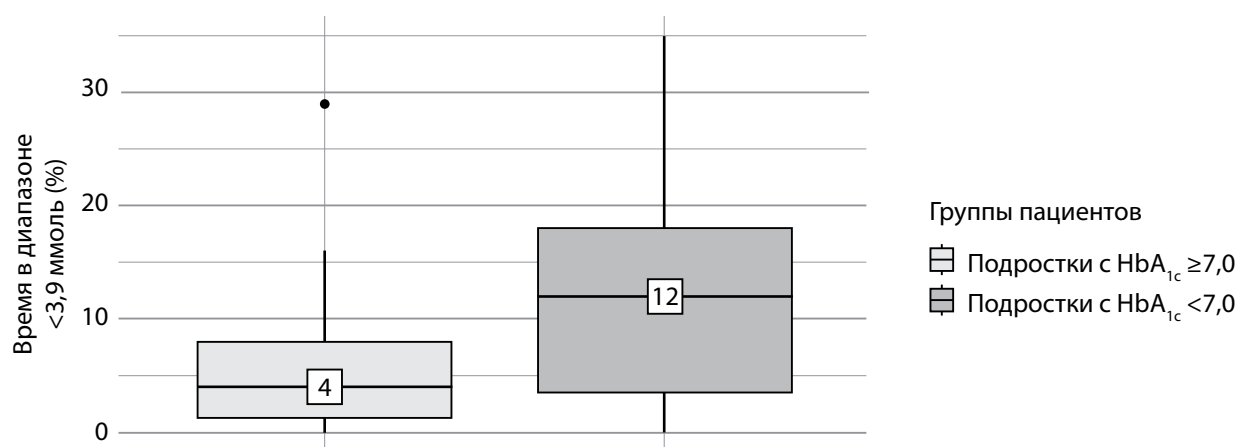


Рисунок 3. Процент времени в диапазоне <3,9 ммоль/л у подростков с разными уровнями гликированного гемоглобина.

составила 5% (2–13) в сутки, а <3,0 ммоль/л — 1% (0–4), что выше рекомендуемых значений (целевой уровень времени в диапазоне <3,9 ммоль/л составил <4%, а в диапазоне <3,0 ммоль/л — <1% в сутки). Из всех пациентов, у которых отмечались эпизоды снижения глюкозы <3,9 ммоль/л, 65% (n=67) находились в данном диапазоне  $\geq 4\%$  времени в сутки. Пациенты с  $HbA_{1c} < 7,0\%$  находились более продолжительное время с уровнем гликемии <3,9 ммоль/л, чем пациенты, имеющие  $HbA_{1c}$  выше целевого уровня (рис. 3). Вместе с тем, статистически значимой разницы показателей времени в диапазоне <3,9 ммоль/л при различных методах инсулинотерапии не выявлено, что отражено в табл. 3.

У 63% (n=74) подростков были зарегистрированы эпизоды снижения глюкозы в диапазоне <3,0 ммоль/л; при этом у большинства (n=57) из них время нахождения в данном диапазоне составляло  $\geq 1\%$  времени в сутки. Показатель времени нахождения в диапазоне <3,0 ммоль/л не имел статистически значимых различий в зависимости от уровня  $HbA_{1c}$  (p=0,559), табл. 2. Также не отмечено разницы данного показателя при различных методах инсулинотерапии (НПИИ и МИИ), p=0,250, табл. 3.

Эпизоды снижения глюкозы в диапазоне <3,9 ммоль/л в ночные часы были выявлены у 68% (n=80) пациентов, в диапазоне <3,0 ммоль/л — у 46% (n=54). Медиана времени в диапазоне <3,9 ммоль/л составила 5% (0–17) ночного мониторингирования, а в диапазоне <3,0 ммоль/л — 0,5% (0–4). Статистически значимых различий времени нахождения в диапазонах <3,9 ммоль/л и <3,0 ммоль/л в ночные часы в зависимости от уровня  $HbA_{1c}$  и при различных методах инсулинотерапии не выявлено (табл. 2, 3).

В течение исследования за период наблюдения не было отмечено тяжелых гипогликемических состояний с нарушением или потерей сознания.

## ОБСУЖДЕНИЕ

По данным ряда исследований, использование НПИИ, а также дополнительных функций и возможностей, таких как НМГ, калькулятор болюса, временной базальной скорости и считывание данных с инсулиновой помпы, способствует достижению лучших показателей гликемии [16–18], а наибольшими преимуществами в отношении снижения уровня  $HbA_{1c}$  и эпизодов гипогликемии перед МИИ и традиционным

самоконтролем обладает помповая инсулиноterapia, дополненная НМГ [19]. Также имеются данные о том, что использование инсулинов нового поколения позволяет достичь меньшей частоты эпизодов ночной гипогликемии [20]. Вместе с тем применение НПИИ в управлении СД1 сопряжено со стремлением к более низкому уровню гликемии, что, в свою очередь, предполагает более значимые риски развития гипогликемических состояний. В клинической практике значение глюкозы  $<3,9$  ммоль/л используется в качестве клинического предупреждения или порогового значения для начала лечения гипогликемии из-за возможности дальнейшего снижения уровня глюкозы. Уровень глюкозы  $<3,0$  ммоль/л указывает на серьезную, клинически значимую гипогликемию. Тяжелая гипогликемия определяется как событие с тяжелыми когнитивными нарушениями, требующее посторонней помощи для активного введения углеводов, глюкагона или других корректирующих действий [15]. У 87% подростков в настоящем исследовании с длительностью СД1 более 3 лет, имеющих достаточный опыт в управлении СД, за время проведения НМГ были зарегистрированы эпизоды снижения уровня глюкозы  $<3,9$  ммоль/л, из них у 63% подростков зарегистрированы эпизоды снижения глюкозы крови  $<3,0$  ммоль/л. Ночные эпизоды с уровнем глюкозы  $<3,9$  ммоль/л выявлены у 68% подростков, а с уровнем гликемии  $<3,0$  ммоль/л — у 46% подростков. При этом гипогликемии отмечались как у пациентов с самыми низкими, так и с самыми высокими показателями  $HbA_{1c}$ , что сопоставимо с литературными данными. Так, в 2021 г. в Италии было проведено исследование, основанное на оценке основных показателей НМГ у 850 детей и подростков, в котором отмечалась положительная корреляция вариабельности глюкозы с временем в диапазоне  $<3,9$  ммоль/л вне зависимости от таких показателей, как уровень  $HbA_{1c}$  и метод инсулинотерапии [21]. По данным проведенного нами исследования, частота гипогликемий у подростков с СД1 в реальной клинической практике зависит от степени компенсации заболевания, но при этом не зависит от способов введения инсулина. Полученные результаты подчеркивают сложность поддержания целевых уровней гликемии в возрасте пубертата, сопровождающегося влиянием как инсулинорезистентности, так и психосоциальных факторов. В систематическом обзоре М. Jensen и соавт. оценивалось влияние гипогликемии детей и подростков с СД1 на их родителей. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что высокая частота и тяжесть гипогликемии связаны с большим страхом родителей перед гипогликемией, эмоциональным расстройством и семейным бременем, оказывая негативное влияние на их самочувствие [10].

Важно отметить не только частоту гипогликемий, но и длительность нахождения пациента в состоянии с низкими (ниже минимальных целевых значений) показателями гликемии. Более продолжительные гипогликемические состояния отмечались у пациентов с целевым уровнем  $HbA_{1c}$  и находились они в диапазоне ниже целевого уровня выше рекомендуемых значений, т.е. более 4% времени в сутки в диапазоне ниже 3,9 ммоль/л и более 1% времени в диапазоне ниже 3,0 ммоль/л. Следует также отметить то, что более низ-

кий уровень  $HbA_{1c}$  отмечается у подростков, находясь в условиях строгого специализированного медицинского наблюдения.

Таким образом, применение метода НПИИ у подростков с СД1 не позволяет выявить значимых преимуществ в профилактике гипогликемических состояний и в управлении заболеванием по сравнению с терапией МИИ при отсутствии строгого метаболического контроля. Длительный гликемический контроль вне зависимости от способа введения инсулина является определяющим в поддержании компенсации заболевания у подростков [22, 23]. Вместе с тем вероятность развития тяжелой гипогликемии весьма высока как при лечении МИИ, так и при использовании НПИИ, что определяет необходимость дополнительных вариантов терапевтического обучения пациентов с постоянным обновлением информации о необратимых последствиях тяжелых гипогликемий и возможностях их профилактики.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Риск развития гипогликемических состояний у подростков с СД1 с уровнем гликемии  $<3,9$  ммоль/л в реальной клинической практике встречается с одинаковой частотой при использовании МИИ и НПИИ. Стремление к достижению целевого уровня  $HbA_{1c} <7\%$  сопровождается высоким риском гипогликемических состояний вне зависимости от способа введения инсулина.

Риск развития гипогликемических состояний у подростков определяет дополнительные меры по их профилактике, а также наличие средств, необходимых для их лечения. Традиционные подходы к профилактике гипогликемии, включая информирование пациентов об изменяемых факторах риска гипогликемии (изменения в дозе инсулина, питания и физических упражнениях), а также частота самоконтроля глюкозы остаются важными в профилактике гипогликемии. При этом следует рассмотреть возможность определения для каждого подростка с СД1 индивидуальных целевых значений гликемии и  $HbA_{1c}$  для того, чтобы нивелировать риски тяжелых гипогликемических состояний.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Исследование проведено в рамках бюджетного финансирования учреждения.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Участие авторов.** Царгасова И.М. — отбор пациентов, сбор клинического материала, обзор публикаций на тему статьи, обработка и анализ полученных данных, написание текста; Башнина Е.Б. — концепция и дизайн исследования, редактирование, финальное утверждение рукописи; Ворохобина Н.В. — внесение в рукопись важных правок; Дубинина Т.А. — вклад в получение и анализ данных результатов; Досовицкая Е.Р. — вклад в получение и анализ данных; Платонов В.В. — вклад в получение и анализ данных. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Haugstvedt A, Wentzel-Larsen T, Graue M, et al. Fear of hypoglycaemia in mothers and fathers of children with Type 1 diabetes is associated with poor glycaemic control and parental emotional distress: a population-based study. *Diabet Med.* 2010;27(1):72-78. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02867.x>
- Hawkes CP, McDarby V, Cody D. Fear of hypoglycemia in parents of children with type 1 diabetes. *J Paediatr Child Health.* 2014;50(8):639-642. doi: <https://doi.org/10.1111/jpc.12621>
- Blasetti A, Chiuri RM, Tocco AM, et al. The Effect of Recurrent Severe Hypoglycemia on Cognitive Performance in Children With Type 1 Diabetes. *J Child Neurol.* 2011;26(11):1383-1391. doi: <https://doi.org/10.1177/0883703811406730>
- Leiter LA, Yale JF, Chiasson JL, et al. Assessment of the impact of fear of hypoglycemic episodes on glycemic and hypoglycemia management. *Can J Diabetes.* 2005;29:186-192.
- Gubitosi-Klug RA, Braffett BH, White NH, et al. Risk of Severe Hypoglycemia in Type 1 Diabetes Over 30 Years of Follow-up in the DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care.* 2017;40(8):1010-1016. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-2723>
- Gubitosi-Klug RA, Braffett BH, White NH, et al. Minimizing Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(8):1583-1591. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-0279>
- Abraham MB, Jones TW, Naranjo D, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(8):178-192. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12698>
- Brazeau A-S, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, Mircescu H. Barriers to Physical Activity Among Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31(11):2108-2109. doi: <https://doi.org/10.2337/dc08-0720>
- Rankin D, Harden J, Barnard K, et al. Barriers and facilitators to taking on diabetes self-management tasks in pre-adolescent children with type 1 diabetes: a qualitative study. *BMC Endocr Disord.* 2018;18(1):71. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0302-y>
- Jensen MV, Broadley M, Speight J, et al. The impact of hypoglycaemia in children and adolescents with type 1 diabetes on parental quality of life and related outcomes: A systematic review. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(3):390-405. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.13308>
- Jensen MV, Broadley M, Speight J, et al. 11. Children and Adolescents. *Diabetes Care.* 2016;39(S1):S86-S93. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-S014>
- Tauschmann M, Hermann JM, Freiberg C, et al. Reduction in diabetic ketoacidosis and severe hypoglycemia in pediatric type 1 diabetes during the first year of continuous glucose monitoring: A multicenter analysis of 3,553 subjects from the DPV registry. *Diabetes Care.* 2020;43(3):e40-e42. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-1358>
- Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, et al. Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes. *JAMA.* 2017;318(14):1358-1366. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.13994>
- Franceschi R, Micheli F, Mozzillo E, et al. Intermittently Scanned and Continuous Glucose Monitor Systems: A Systematic Review on Psychological Outcomes in Pediatric Patients. *Front Pediatr.* 2021;9(14):1358. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.660173>
- Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care.* 2019;42(8):1593-1603. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-0028>
- Лаптев, Д.Н. Использование «калькулятора болюса» у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа на помповой инсулинотерапии // *Доктор.Ру.* — 2014. — Т. 3. — №91. — С. 18-20. [Laptev DN. Experience with Insulin Bolus Calculator in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus Using Insulin Pumps. *Doctor.ru.* 2014;3(91):18-20. (In Russ.)].
- Петеркова В.А., Лаптев Д.Н., Емельянов А.О., и др. Оценка эффективности амбулаторного наблюдения детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа при регулярном использовании профессионального непрерывного мониторинга уровня глюкозы // *Проблемы эндокринологии.* — 2020. — Т. 66. — №1. — С. 14-22. [Peterkova VA, Laptev DN, Emelyanov AO, et al. The Efficacy of Outpatient Monitoring of Children and Adolescents With Type 1 Diabetes With Regular Use of Professional Continuous Glucose Monitoring. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(1):14-22. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12200>
- Laffel LM, Kanapka LG, Beck RW, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adolescents and Young Adults With Type 1 Diabetes. *JAMA.* 2020;323(23):2388. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6940>
- Башнина Е.Б., Царгасова И.М., Клиценко О.А. Системы непрерывного подкожного введения инсулина в поддержании метаболической компенсации при сахарном диабете 1 типа у подростков // *Сахарный диабет.* — 2019. — Т. 22. — №6. — С. 550-555. [Bashnina EB, Tsargasova IM, Klitsenko OA. Systems of continuous subcutaneous insulin infusion to maintain metabolic compensation for type 1 diabetes mellitus among children and adolescents. *Diabetes Mellitus.* 2019;22(6):550-555. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10208>
- Thalange N, Deeb L, Iotova V, et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2015;16(3):164-176. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12263>
- Piona C, Marigliano M, Mozzillo E, et al. High Glycemic Variability Is Associated with Worse Continuous Glucose Monitoring Metrics in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Horm Res Paediatr.* 2021;94(9-10):369-373. doi: <https://doi.org/10.1159/000521430>
- Лаптев Д.Н., Емельянов А.О., Медведева Е.Д., и др. Длительный гликемический контроль и факторы, ассоциированные с ответом на помповую инсулинотерапию у детей // *Сахарный диабет.* — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 122-132. [Laptev DN, Emelyanov AO, Medvedeva ED, et al. Long-term glycemic control and factors, associated with response to pump insulin therapy in children. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(2):122-132. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12530>
- Петеркова В.А., Шестакова М.В., Безлепкина О.Б., и др. Сахарный диабет 1 типа у детей. Клинические рекомендации // *Сахарный диабет.* — 2020. — Т. 23. — №51. — С. 4-40. [Peterkova VA, Shestakova MV, Bezlepikina OB, et al. Diabetes mellitus type 1 in childhood. *Diabetes mellitus.* 2020;23(S1):4-40. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12504>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Царгасова Ирина Михайловна**, аспирант [Irina M. Tsargasova, PhD student, MD]; адрес: Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41 [address: 41 Kirochnaya str., 191015 Saint-Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4487-4282>; eLibrary SPIN: 9674-6001; e-mail: [tsargasova\\_i@mail.ru](mailto:tsargasova_i@mail.ru)

**Башнина Елена Борисовна**, д.м.н., профессор [Elena B. Bashnina, MD, PhD, Professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7063-1161>; eLibrary SPIN: 5568-0690; e-mail: [bashnina@mail.ru](mailto:bashnina@mail.ru)

**Ворохобина Наталья Владимировна**, д.м.н., профессор [Natalya V. Vorokhobina, MD, PhD, Professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9574-105X>; eLibrary SPIN: 4062-6409; e-mail: [natvorokh@mail.ru](mailto:natvorokh@mail.ru)

**Дубинина Татьяна Александровна** [Tatiana A. Dubinina, MD]; e-mail: [tatianadubinina@mail.ru](mailto:tatianadubinina@mail.ru)

**Досовицкая Елизавета Романовна** [Elizaveta R. Dosovitskaya, MD]; e-mail: [dos\\_diabet@mail.ru](mailto:dos_diabet@mail.ru)

**Платонов Вадим Валерьевич**, к.м.н. [Vadim V. Platonov, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0923-6223>;

eLibrary SPIN: 3396-0885; e-mail: [v\\_platonov@mail.ru](mailto:v_platonov@mail.ru)

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Царгасова И.М., Башнина Е.Б., Ворохобина Н.В., Дубинина Т.А., Досовицкая Е.Р., Платонов В.В. Распространенность гипогликемических состояний у подростков с сахарным диабетом 1 типа в реальной клинической практике // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №6. — С. 504-511. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12851>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Tsargasova IM, Bashnina EB, Vorokhobina NV, Dubinina TA, Dosovitskaya ER, Platonov VV. Prevalence of hypoglycemic conditions in adolescents with type 1 diabetes mellitus in real clinical practice. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(6):504-511. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12851>