

Кардиотропные эффекты гипогликемии у больных сахарным диабетом

В.В. Салухов¹, С.Г. Феофанова², Е.В. Пименова^{2,*}, Е.Л. Заславская^{2,3}

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж

² ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»; Россия, 194291, Санкт-Петербург, пр. Луначарского, д. 45, корп. 2, лит. А

³ ФГБВОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Контактное лицо: Пименова Екатерина Викторовна, e-mail: pimenova.ev@47lokb.ru

Аннотация

Интенсивный гликемический контроль может увеличить риск сердечно-сосудистых событий и смертность из-за гипогликемии. Исследования последних десятилетий чрезвычайно расширили наши представления о ее причинах, рисках и последствиях гипогликемии. Гипогликемия вызывает активацию симпатоадреналовой системы, реализующейся целым рядом гемодинамических изменений. Они включают в себя увеличение частоты сердечных сокращений и артериального давления, увеличение сократимости миокарда и сердечного выброса. Электрофизиологические изменения в сердце проявляются удлинением интервала QTc, сглаживанием зубца T, которые наблюдаются как при инсулин-индуцированной, так и при спонтанной гипогликемии. Нарушения рит-

ма и проводимости при гипогликемии показаны как в экспериментальных работах, так и в клинических исследованиях. Помимо острых проявлений, гипогликемия также демонстрирует долгосрочное влияние на сердечно-сосудистую систему в виде протромботических, провоспалительных и атерогенных эффектов, что реализуется в увеличении кардиоваскулярного риска и актуализирует необходимость ее профилактики у больных сахарным диабетом. Развитие школ больных сахарным диабетом, появление в клинической практике новых классов антидиабетических препаратов, имеющих низкий риск гипогликемии, порождает перспективу управлять исходами у больных сахарным диабетом с приближением к физиологическому диапазону гликемии, но без гипогликемии.

Ключевые слова: гипогликемия, сахарный диабет, кардиоваскулярный риск, контроль гликемии, сульфаниламочевина, осложнения сахарного диабета, артериальное давление, нейрогликопения, гиперинсулинемия, полинейропатия

Для цитирования: Салухов В.В., Феофанова С.Г., Пименова Е.В., Заславская Е.Л. Кардиотропные эффекты гипогликемии у больных сахарным диабетом. *Медицина будущего*. 2026;1(2):89-101.

<https://doi.org/10.67666/3033-9057-2026-1-2-89-101>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Поступила 23.12.2024

После доработки 18.08.2026

Принята к публикации 15.09.2026

Cardiotropic effects of hypoglycemia in patients with diabetes mellitus

Vladimir V. Salukhov¹, Svetlana G. Feofanova², Ekaterina V. Pimenova^{2*},
Ekaterina L. Zaslavskaya^{2,3}

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy; 6, litera Zh, Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation

² Leningrad Regional Clinical Hospital; 45, bldg. 2, litera A, Lunacharsky ave., St. Petersburg, 194291, Russian Federation

³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, L'va Tolstogo str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

Contact person: Ekaterina V. Pimenova, e-mail: pimenova.ev@47lokb.ru

Abstract

Intensive glycemic control may increase the risk of cardiovascular events and mortality due to hypoglycemia. Research over the past decades has greatly expanded our understanding of the causes, risks, and consequences of hypoglycemia. Hypoglycemia triggers activation of the sympathoadrenal system, leading to a range of hemodynamic changes. These include increased heart rate and blood pressure, enhanced myocardial contractility, and increased cardiac output. Electrophysiological changes in the heart manifest as prolonged QTc interval and T-wave flattening, which are observed in both insulin-induced and spontaneous hypoglycemia. Rhythm and conduction disturbances during hypoglycemia have been

shown in both experimental studies and clinical research. In addition to acute manifestations, hypoglycemia also demonstrates long-term effects on the cardiovascular system in the form of prothrombotic, pro-inflammatory, and atherogenic effects, resulting in increased cardiovascular risk and highlighting the need for its prevention in patients with diabetes mellitus. The development of diabetes education programs and the introduction of new classes of anti-diabetic medications with a low risk of hypoglycemia in clinical practice create the prospect of managing outcomes in diabetic patients while approaching physiological ranges of glycemia, but without hypoglycemia.

Keywords: hypoglycemia, diabetes, cardiovascular risk, glycemic control, sulfonylureas, complication of diabetes, blood pressure, neuroglycopenia, hyperinsulinemia, polyneuropathy

For citation: Salukhov V.V., Feofanova S.G., Pimenova E.V., Zaslavskaya E.L. Cardiotropic effects of hypoglycemia in patients with diabetes mellitus. *The Future of Medicine*. 2026;1(2):89-101.

<https://doi.org/10.67666/3033-9057-2026-1-2-89-101>

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interests.

Financing: the authors declare that there is no funding research.

Received 23.12.2024

Revised 18.08.2026

Accepted 15.09.2026

ВВЕДЕНИЕ

Гипогликемия у больных сахарным диабетом (СД) возникает как серьезное нежелательное явление на фоне приема некоторых противодиабетических препаратов. В течение долгого времени из-за чрезмерного акцента на преимуществах строгого гликемического контроля потенциально негативные проявления гипогликемии отошли на второй план, а тем временем оказалось, что попытка достичь физиологических значений гликемии с помощью интенсифицированной инсулинотерапии в 3 раза увеличивает риск тяжелой гипогликемии [1]. Эпидемиологические и когортные исследования показывают, что и в настоящее время тяжелая гипогликемия остается нередким явлением как при лечении инсулином, так и при лечении препаратами сульфо-

нилмочевины (ПСМ) у больных сахарным диабетом 2-го типа [2].

Гипогликемия представляет собой патологическое состояние, характеризующееся снижением глюкозы крови вследствие избытка инсулина в организме по отношению к экзогенному поступлению углеводов, или эндогенной печеночной продукции глюкозы, или при ее ускоренной утилизации (например, при мышечной работе).

В соответствии с современной классификацией выделяют следующие уровни гипогликемии.

Уровень 1: значения глюкозы плазмы от 3,0 до < 3,9 ммоль/л (с симптомами или без) у больных СД, получающих сахароснижающую терапию, указывают на риск развития гипогликемии и требуют начала мероприятий по купированию гипо-

гликемии независимо от наличия или отсутствия симптомов.

Уровень 2: значения глюкозы плазмы $< 3,0$ ммоль/л, с симптомами или без — клинически значимая гипогликемия, требующая немедленного купирования.

Уровень 3: тяжелая гипогликемия — гипогликемия в пределах вышеуказанного диапазона с таким нарушением когнитивных функций (включая потерю сознания, то есть гипогликемическую кому), которое требует помощи другого лица для купирования [3].

Факторы, которые приводят к избытку инсулина связаны в основном, с передозировкой сахароснижающих препаратов (инсулин, препараты сульфонилмочевины или глиниды), а также с ошибками расчета слишком низких целевых значений гликемии либо назначения слишком высоких доз этих препаратов. Помимо этого, большую роль в развитии гипогликемии играют почечная и печеночная недостаточность, высокий титр антител к инсулину, неправильная техника инъекций, лекарственные эффекты сахароснижающих препаратов. Также появились работы, которые определили важным фактором риска гипогликемии в стационаре острое повреждение почек, по-видимому, обусловленное снижением клиренса инсулина в этот период [4].

Наиболее частыми причинами снижения экзогенного поступления углеводов являются пропуск питания пациентом или его ограничение в целях снижения массы тела (без соответствующего уменьшения дозы гипогликемизирующих препаратов), а также замедление опорожнения желудка (при автономной нейропатии), рвота и синдром мальабсорбции. К причинам, определяющим повышение чувствительности к инсулину, традиционно относят длительную физическую нагрузку, алкоголь, ранний послеродовой период, надпочечниковую или гипофизарную недостаточность.

Клиническую картину гипогликемии можно условно разделить на вегетативные и нейрогликопенические симптомы.

- 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 [3]. Важно отметить, что даже в случае легкой перенесенной гипогликемии когнитивная дисфункция у пациента сохраняется в течение нескольких десятков минут после восстановления эугликемии. Таким образом, лица, которые предполагают управлять автомобилем или заниматься другой операторской деятельностью, должны воздерживаться от этого

в течение по крайней мере 1–2 ч после эпизода гипогликемии.

Безусловно, подобная симптоматика гипогликемии определяет серьезное снижение качества жизни пациентов и связана с рядом негативных последствий, включающих психосоциальные проблемы у них и членов их семей [5]. Однако следует признать, что жизнеугрожающее повреждение головного мозга в результате глубокой нейрогликопении встречается относительно редко. Вместе с тем после преждевременного прекращения исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) — крупное рандомизированное клиническое исследование, которое изучало влияние разных стратегий лечения на риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа) из-за повышенной смертности среди пациентов, получавших интенсивную сахароснижающую терапию, большой интерес вызывает связь между фатальными сердечно-сосудистыми событиями и гипогликемией. Повышение сердечно-сосудистой смертности, выявленное в исследовании ACCORD, стало серьезным основанием к поиску причин такого результата и эффектов гипогликемии, которые его предопределили. Это требует рассмотреть физиологические и патофизиологические аспекты влияния гипогликемии на сердечно-сосудистую систему.

Гемодинамические эффекты гипогликемии

Гипогликемия обладает выраженным влиянием на сердечно-сосудистую систему как вследствие активации вегетативной нервной системы (в основном, симпатической нервной системы), так и вследствие высвобождения контррегуляторных гормонов (в основном, адреналина и глюкагона). Эти эффекты вызывают ряд гемодинамических изменений, которые включают в себя: 1) увеличение частоты сердечных сокращений; 2) повышение сократимости миокарда; 3) снижение общего периферического сосудистого сопротивления [6]. Такие гемодинамические изменения вызывают увеличение сердечного выброса и систолического артериального давления (САД), снижение ЦАД ввиду повышения эластичности крупных артерий и увеличение пульсового давления. Наиболее важными последствиями вышеуказанных эффектов являются обеспечение поступления глюкозы в мозг и сердце и увеличение выработки глюкозы печенью. У здоровых добровольцев вегетативная реакция отмечалась примерно через 30 минут после введения инсулина, и частота сердечных сокращений (ЧСС) увеличилась с 60 до 89 ударов в минуту во время первых симптомов гипогликемии. Это не было подтверждено у пациентов с тетраплегией, связанной с полным посттравматическим пресечением спинного мозга на уровне шейного отдела позвоночника (C5–C6 шейных позвонков), что показывает, что увеличение ЧСС опосредуется активацией симпатической нервной системы [7]. При гликемии, состав-

ляющей 2,5 ммоль/л, неселективный β -адреноблокатор может снизить повышение ЧСС и САД, а также способен предотвратить падение диастолического артериального давления (ДАД), вызванные гипогликемией [8]. Дальнейшие исследования показали, что повышение ЧСС при гипогликемии опосредовано активацией β_1 -адренорецепторов, в то время как изменения АД обусловлены α - и β_2 -адренорецепторами [9]. В другом исследовании были тщательно изучены гемодинамические параметры до и после инсулин-индуцированной гипогликемии у 7 здоровых мужчин. В ответ на гипогликемию состоялось повышение сердечного выброса, которое поначалу было связано с увеличением ЧСС, но позже уже определялось увеличением ударного объема. По-видимому, наблюдаемые изменения сердечного выброса были связаны не с механизмом Франка-Старлинга, а скорее с повышением симпатoadреналовой активности. Общее периферическое сосудистое сопротивление, а также сосудистое сопротивление нижних конечностей под влиянием гипогликемии снизилось, в то время как сопротивление абдоминальных сосудов (включая сосуды печени) не изменилось. Фракция выброса левого желудочка впоследствии выросла до пика в 72 %, что совпало с началом острой гипогликемической реакции. Это соответствовало надиру (самому низкому уровню) глюкозы в крови и сопровождалось увеличением ЧСС, ударного объема и сердечного выброса. Затем в течение 30 мин после острой гипогликемической реакции ЧСС вернулась к предгипогликемическому значению, но фракция выброса, ударный объем и сердечный выброс через 90 минут все еще были повышены. Важно, что пиковое значение фракции выброса предшествовало приросту катехоламинов плазмы и, следовательно, было обусловлено вегетативной активностью. Последующее поддержание повышенной фракции выброса левого желудочка в гораздо большей степени было опосредовано активацией симпатoadреналовой системы [10]. Это отражает своего рода эстафетную регуляцию ответа организма на гипогликемию от быстрых первоначальных эффектов симпатической нервной системы к последующей более продолжительной активации симпатoadреналовой системы.

Таким образом, при развитии гипогликемии нагрузка на миокард временно, но заметно увеличивает-ся, что вряд ли будет иметь серьезное значение для здоровых людей, но способно реализоваться в жизнеопасные последствия для пациентов с СД, многие из которых страдают ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями. При гипогликемии у лиц без СД артерии становятся более эластичными, но у пациентов, страдающих сахарным диабетом продолжительностью более 15 лет, жесткость артериальной стенки выше, что приводит к меньшему снижению ЦАД в ответ на гипогликемию [11]. Нормальная эластичность артериальной стенки

гарантирует, что отраженная волна, генерируемая во время каждого сокращения миокарда, возвращается к сердцу во время ранней диастолы, улучшая таким образом перфузию коронарных артерий, происходящую во время диастолы. Однако прогрессирующее уплотнение артериальных стенок, которым характеризуется происходящее у большинства пациентов с давним СД, ускоряет возвращение отраженной волны, вызывая ее более раннее появление уже во время поздней систолы. Эти патофизиологические эффекты могут ухудшать наполнение коронарных артерий и способствовать ишемии миокарда.

Электрофизиологические эффекты гипогликемии

Еще в 1931 году Миддлтон с соавторами обнаружили, что гипогликемия может спровоцировать электрофизиологические изменения в миокарде, включая удлинение интервала QT и сглаживание или инверсию зубцов Т на электрокардиограмме [12]. Это вызвало масштабное изучение взаимосвязи гипогликемии и аритмий и в экспериментальных моделях, и в клинических исследованиях.

Экспериментальные исследования. В исследовании на крысах во время гиперинсулинемического гипогликемического клэмпа, направленного на достижение уровня глюкозы в плазме 0,6–0,8 ммоль/л, наблюдалась типичная картина электрокардиографических нарушений. Так, начальные изменения заключались в удлинении скорректированного (относительно ЧСС) интервала QT (QTc), за которым последовало увеличение числа преждевременных сокращений предсердий и желудочков и атриовентрикулярной (АВ) блокады первой степени. За этим периодически следовала неустойчивая желудочковая тахикардия, прежде чем перейти в АВ-блокаду второй степени и АВ-блокаду третьей степени. Перед остановкой сердечной деятельности отмечалась низкоамплитудная электрокардиограмма (ЭКГ) с заметно сниженной ЧСС и вольтажем. Интересно, что когда уровень внутрицеребральной глюкозы поддерживался на исходном уровне с помощью интрацеребровентрикулярной ее инфузии, адренергический ответ во время гипогликемии был заметно ослаблен, а частота сердечных аритмий и смертность значительно снижались. Точно так же внутривенная инфузия альфа/бета-блокаторов или бета-блокаторов полностью предотвращала смерть во время гипогликемии ($p = 0,029$), а внутривенное введение калия имело тенденцию к снижению смертности ($p < 0,08$) [13]. Результаты исследования демонстрируют, что нарушения ритма и проводимости во время инсулин-индуцированной гипогликемии опосредуются центральной активацией симпатической нервной системы и косвенно — через увеличение уровня катехоламинов в плазме. Роль гипокалиемии, нередко сопровождающей гипогликемию, в развитии нарушений ритма и проводимости менее ясна.

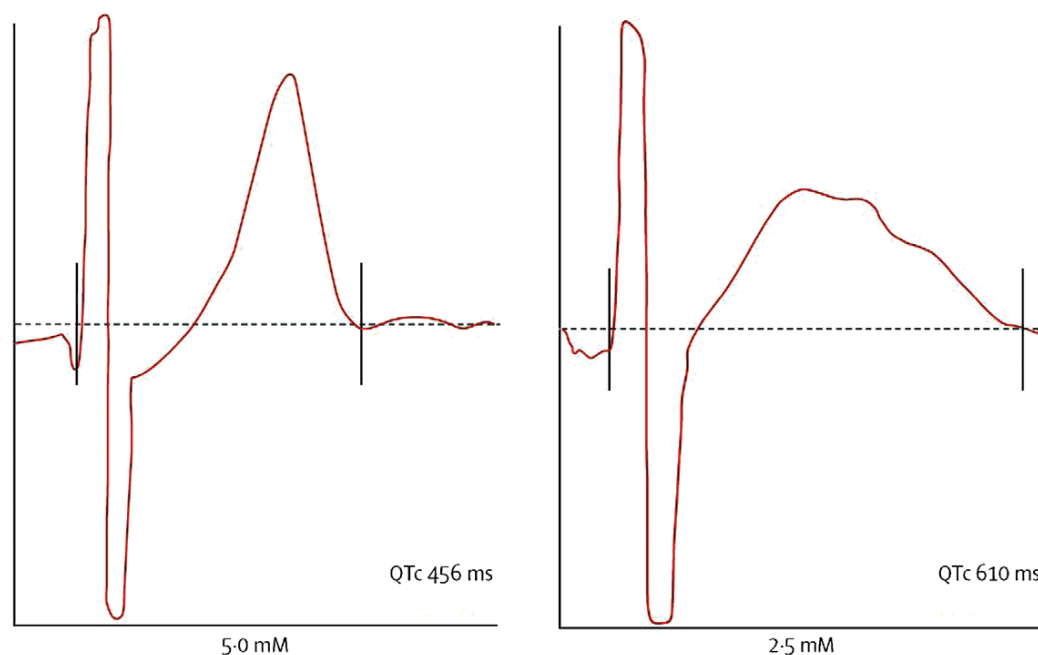


Рис. 1. Комплекс QRS у пациента в период эугликемии (слева) и удлинение интервала QTc в период гипогликемии, демонстрирующий длительную реполяризацию и заметный зубец U (справа). Адаптировано из [2]

Fig. 1. QRS complex in a patient during euglycemia (left) and prolongation of the QTc interval during hypoglycemia, demonstrating prolonged repolarization and a prominent U wave (right). Adapted from [2]

В экспериментальной модели сахарного диабета на крысах, получавших стрептозотоцин, индуцированная этим инсулинопения более чем удвоила риск АВ-блокады третьей степени и смерти во время тяжелой гипогликемии по сравнению с крысами без диабета [14]. Однако воздействие предшествующей умеренной гипогликемии на крыс, получавших стрептозотоцин, за несколько дней до воздействия гипогликемии приводило к снижению симпатoadренергической реакции во время тяжелой гипогликемии и значительному снижению частоты встречаемости АВ-блокады третьей степени и смертности по сравнению с крысами без диабета. Следовательно, сахарный диабет увеличивает риск фатальных сердечных аритмий во время тяжелой гипогликемии, хотя предшествующая гипогликемия снижает выраженность симпатoadреналового ответа.

Хотя вышеупомянутые результаты указывают на важнейшую роль катехоламинов и симпатической нервной системы в формировании фатальных аритмий во время тяжелой гипогликемии, недавно состоявшееся исследование, проведенное той же группой ученых, поставило новые вопросы. При выполнении гиперинсулинемического гипогликемического клэмпа у крыс без диабета ни демедуляция надпочечников, ни химическая симпатэктомия не снижали частоту сердечных аритмий или смерти и не предотвращали удлинение интервала QTc. Напротив, левосторонняя ваготомия привела к семикратному снижению смертности, четырехкратному уменьшению частоты АВ-блокады первой и второй степени и полному отсутствию АВ-блокады третьей

степени. Точно так же фармакологическая блокада никотиновых рецепторов полностью предотвратила смерть и существенно предотвратила любую аритмию. Эти данные указывают на важную роль парасимпатической нервной системы как медиатора нарушений ритма и проводимости во время гипогликемических состояний [15].

Индукцированная гипогликемия в клинических исследованиях. В исследованиях, применяющих гиперинсулинемический гипогликемический клэмп у пациентов с СД 1-го типа и СД 2-го типа, а также у здоровых лиц контрольной группы, при ЭКГ гипогликемия обязательно сопровождается удлинением интервала QTc (рис. 1) [16, 17].

В литературе по ЭКГ нет единой трактовки границ нормы и патологии для интервала QT. По мнению большинства авторов, в норме продолжительность интервала QT составляет 350–450 мсек.

QT весьма вариабелен, поэтому рассчитывают скорректированный QT по формуле Bazett (1920): $QTc = QT / \sqrt{RR}$ (с). Обычно $QTc > 440$ мсек (интервал 410–460 мсек отмечается как у здоровых — 60 %, так и у больных — 30 %) — пограничные значения QT.

Ранее было показано, что интервал QTc является предиктором смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от всех причин у пациентов с сахарным диабетом, а удлинение интервала QTc увеличивает риск развития желудочковых аритмий [18].

Исследования, нацеленные на коррекцию удлиненного интервала QTc, продемонстрировали следующие результаты. Применение в течение недели

Таблица 1. Факторы, влияющие на удлинение интервала QTc во время гипогликемии
Table 1. Factors influencing prolongation of the QTc interval during hypoglycemia

Факторы, уменьшающие удлинение интервала QTc	Блокада β -адренорецепторов Предшествующая гипогликемия Продолжительность диабета (СД 1-го типа) Кардиоваскулярная автономная нейропатия
Факторы, увеличивающие удлинение интервала QTc	Продолжительность гипогликемии Скорость снижения уровня глюкозы в плазме (влияет на начало удлинения интервала QTc)

бета-блокатора атенолола во время гипогликемии у здоровых лиц предотвращало удлинение интервала QTc [19]. Это объясняет большую вариабельность удлинения интервала QTc при гипогликемии, поскольку величина симпатоадреналового ответа во время гипогликемии зависит от нескольких факторов (табл. 1).

Как было описано выше, частое или недавнее воздействие гипогликемии ослабляет симпатоадреналовую реакцию во время эпизода гипогликемии. Таким образом, у пациентов с СД 1-го типа наблюдается сниженный выброс катехоламинов и уменьшенное удлинение интервала QTc во время гипогликемии по сравнению со здоровыми субъектами, и эта тенденция усиливается с увеличением продолжительности заболевания. Кроме того, было показано, что развитие кардиоваскулярной автономной нейропатии уменьшает удлинение интервала QTc во время гипогликемии [20]. В совокупности эти результаты показывают, что наибольшее удлинение интервала QTc во время спонтанного эпизода инсулин-индуцированной гипогликемии может быть обнаружено у относительно молодых пациентов с короткой продолжительностью диабета.

Время, проведенное в состоянии гипогликемии, также может играть важную роль в степени удлинения интервала QTc. Так, длительное поддержание глюкозы плазмы на стабильном уровне $< 3,0$ ммоль/л в течение 80 мин приводило к прогрессивному удлинению интервала QTc, что предопределяет повышенный риск сердечных аритмий [21]. Кроме того, важнейшим фактором оказалась скорость снижения уровня глюкозы, убедительно оказывающая влияние на удлинение интервала QTc [22].

В дополнение к изменениям интервала QTc во время гипогликемии происходят некоторые другие электрокардиографические изменения, включая увеличение дисперсии интервала QT и изменения морфологии зубца T [17]. Хотя эти показатели сердечной реполяризации привлекли меньше внимания, чем интервал QTc, эти данные дополняют концепцию аномальной сердечной реполяризации во время гипогликемии.

Другим повторяемым результатом экспериментальной инсулин-индуцированной гипогликемии является значительное снижение уровня калия в плазме, которое, как известно, потенциально может вызывать удлинение интервала QTc [20]. Гипока-

лиемия обусловлена прямым влиянием адреналина и инсулина, которые стимулируют Na^+/K^+ АТФазу, приводящую к снижению концентрации калия во внеклеточной жидкости и гипокалиемии. Снижение внеклеточной концентрации калия изменяет ионный баланс клетки и увеличивает скорость реполяризации, о чем свидетельствует сглаженный зубец T.

Однако в исследовании с участием пациентов с СД 2-го типа было обнаружено, что изменения уровня калия в плазме не коррелируют с удлинением интервала QTc, хотя инфузия калия у здоровых лиц и предотвращала увеличение дисперсии QTc [2].

Спонтанная гипогликемия в клинических исследованиях. Как и в исследованиях экспериментально индуцированной гипогликемии, спонтанные эпизоды гипогликемии, возникающие в реальных условиях клинических исследований, также связывают с удлинением интервала QTc и развитием аритмий сердца у пациентов обоих типов сахарного диабета [23].

В попытке детализировать связь спонтанной гипогликемии с эпизодами сердечных аритмий в реальных условиях было проведено несколько исследований с использованием совместного мониторингирования глюкозы крови и сердечного ритма у амбулаторных пациентов с СД 1-го и 2-го типа [17, 23]. У пациентов с СД 2-го типа, получавших инсулинотерапию ($N = 25$), которым в течение 5 дней одновременно проводили непрерывное мониторирование глюкозы (НМГ) и холтеровское мониторирование, частота брадикардии (определяемая как ≥ 4 эпизодов с частотой < 45 ударов в минуту) была в восемь раз выше в период ночной гипогликемии по сравнению с эугликемическими периодами [24]. Кроме того, во время ночной гипогликемии было обнаружено значительное увеличение предсердных эктопических сокращений и желудочковых экстрасистол. В период дневной гипогликемии выявлено небольшое, но достоверное увеличение желудочковой экстрасистол, при этом эпизодов брадикардии не выявлено. Различия между дневными и ночными эпизодами гипогликемии объясняются недостаточной контррегуляторной реакцией во время сна, что приводит к увеличению продолжительности ночных гипогликемических эпизодов с более низким nadirом уровня глюкозы. Во время ночных эпизодов гипогликемии при минимальном уровне глюкозы в плазме был обнаружен первоначальный паттерн транзиторного увеличения ЧСС с последующим уси-

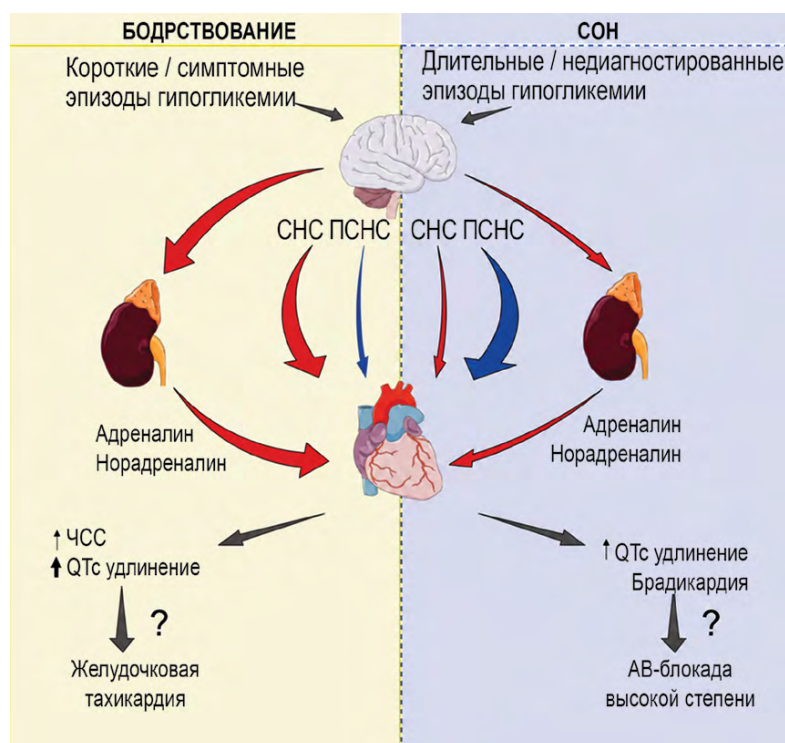


Рис. 2. Механизмы образования нарушений ритма и проводимости, вызванных гипогликемией, по данным результатов экспериментальных и клинических исследований [25] (АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада; СНС — симпатическая нервная система; ПСНС — парасимпатическая нервная система; QTc, — скорректированный (относительно ЧСС) интервал QT)

Fig. 2. Mechanisms of formation of rhythm and conduction disturbances caused by hypoglycemia according to the results of experimental and clinical studies [25]. (AV block — atrioventricular block; SNS — sympathetic nervous system; PSNS — parasympathetic nervous system; QTc — corrected (relative to heart rate) QT interval)

лением вагусного противодействия, приводящего к брадикардии и связанным с ней нарушениям ритма и проводимости (рис. 2).

Таким образом, брадикардия во время ночной гипогликемии может быть объяснена торможением симпатической активности ввиду гиперактивации блуждающего нерва [24], что было также воспроизведено и у пациентов с СД 2-го типа во время гиперинсулинемического гипогликемического клэмпа [17]. Важно отметить, что здоровые участники контрольной группы демонстрировали преобладание симпатoadrenalовой активности над вагусным влиянием на протяжении всего периода гипогликемий.

В 4-суточном исследовании совместного применения НМГ и холтеровского мониторирования у пациентов с СД 1-го типа ($N = 37$) было обнаружено шестикратное увеличение риска брадикардии при ночной гипогликемии по сравнению с ночной эугликемией [26]. Кроме того, предсердные эктопии были более частыми во время дневной гипогликемии по сравнению с дневной эугликемией.

В другом исследовании, подразумевающим 5-дневное одновременное проведение НМГ и холтеровское мониторирование пациентам с СД 2-го типа ($N = 94$) и установленным сердечно-сосудистым заболеванием, выявлено, что у пациентов, перенесших эпизоды гипогликемии, достоверно чаще встречались желудочковые тахикардии [23]. Хотя

в исследовании не изучалась временная связь между эпизодами гипогликемии и возникновением сердечных аритмий, продолжительность гипогликемии оказалась независимым фактором риска желудочковой тахикардии. Это указывает на то, что гипогликемия является не только маркером предрасположенности к сердечным аритмиям, но и очевидным действующим фактором.

Подтверждением этого соображения выступают сообщения о том, что гипогликемия была ассоциирована с внезапной смертью молодых людей с СД 1-го типа в ночное время [27]. Неоднократное упоминание такого варианта внезапной смерти, как «синдром мертвых в постели» («dead in bed syndrome»), в серии эпидемиологических исследований позволило рассчитать десятикратное увеличение частоты внезапной смерти у молодых людей с СД 1-го типа по сравнению с населением, не страдающим диабетом, и обстоятельства смерти позволяют считать причиной фатальные нарушения ритма, возникающие на фоне гипогликемии [28]. При этом высказывается предположение, что люди с полиморфизмом ионных каналов, которые участвуют в работе проводящей системы сердца, могут быть особенно уязвимы на предмет внезапных сердечно-сосудистых событий [29].

Таким образом, гипогликемия может приводить к удлинению интервала QTc, снижению показателей

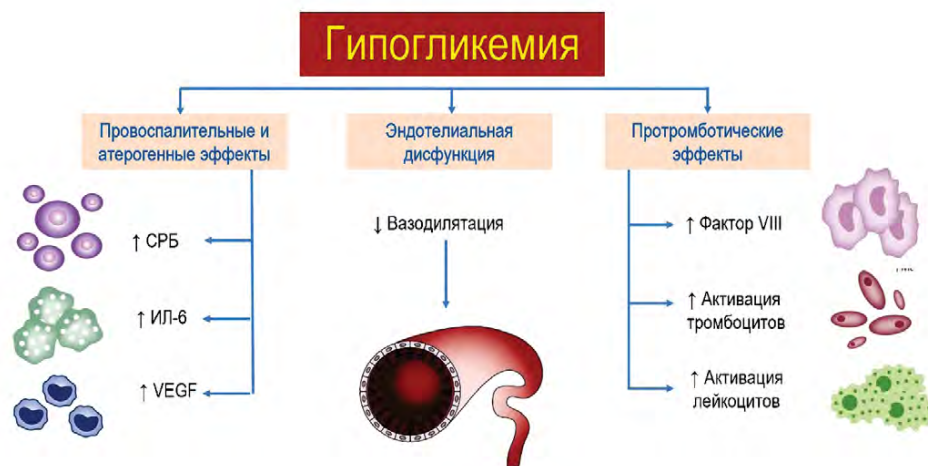


Рис. 3. Атерогенные и протромботические последствия гипогликемии
Fig. 3. Atherogenic and prothrombotic consequences of hypoglycemia

вариабельности сердечного ритма, снижению амплитуды зубца Т и сегмента ST и оказывает аритмогенное действие у больных с СД, включая, в некоторых случаях, повышение риска внезапной смерти [30].

Протромботические эффекты гипогликемии

Во многих исследованиях было показано, что инсулин-индуцированная гипогликемия сопровождается значительным усилением агрегации тромбоцитов, снижением их количества и активированного частичного тромбопластинового времени, а также повышением фибриногена и фактора VIII свертывающей системы крови [30]. Совсем недавно было подтверждено, что гипогликемия способствует активации тромбоцитов, что определяется усилением агрегации тромбоцитов, и вовлечению моноцитов в процессы свертывания крови за счет увеличения уровней растворимого Р-селектина, а также ингибитора активатора плазминогена-1 [31]. Gajos исследовал влияние низкого уровня глюкозы в крови на образование тромбина и свойств фибрин-агрегата у больных СД 2-го типа. В результате установлено, что у пациентов с СД 2-го типа гипогликемия ($< 4,5$ ммоль/л) связана с усиленным образованием тромбина и образованием более плотных фибриновых агрегатов, характеризующихся более низкой растворимостью, особенно когда был достигнут строгий контроль гликемии ($HbA_{1c} < 6,0\%$) [32]. Вызванные гипогликемией изменения, связанные с каскадом свертывания, могут иметь серьезные последствия для сердечно-сосудистой системы, способствуя возникновению таких серьезных сосудистых событий, как инфаркт миокарда или инсульт [33].

Провоспалительные и атерогенные эффекты гипогликемии

Хотя эффекты, вызываемые гипогликемией, не продолжительны, тем не менее растет доказательная база по поводу ее долгосрочных последствий

на сердечно-сосудистую систему, особенно касающихся воспаления и связанного с ним атерогенеза. В условиях острой инсулин-индуцированной гипогликемии у пациентов с СД и без него наблюдались не только увеличение экспрессии CD40 на моноцитах, но и концентрация растворимого лиганда CD40 в плазме, а также усиление активности молекул межклеточной адгезии (*Inter-Cellular Adhesion Molecule*, ICAM), молекул адгезии сосудистого эндотелия, Е-селектина и фактора роста эндотелия сосудов (*vascular endothelial growth factor*), указывающих на воспалительную реакцию [34]. Кроме того, гипогликемия привела к увеличению сывороточного уровня провоспалительного интерлейкина-6 (ИЛ-6), и это было также отмечено в отношении других цитокинов, участвующих в каскаде воспалительной реакции, включающих фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), ИЛ-1 β и ИЛ-8. По-видимому, это обусловлено мобилизацией специфических субпопуляций лейкоцитов из пристеночного пула, что активизирует иммунные клетки с избыточным цитокиновым ответом (рис. 3).

Помимо этого, в условиях гипогликемии сообщалось об увеличении уровня ингибитора активатора тканевого плазминогена-1 и альдостерона, что указывает на то, что гипогликемия провоцирует развитие эндотелиальной дисфункции [35]. Повторяющиеся эпизоды гипогликемии могут активировать более тяжелое/продолжительное воспаление, дальнейшее прогрессирование эндотелиальной дисфункции и активацию оксидативного стресса. Так, установлено, что после двух эпизодов инсулин-индуцированной острой гипогликемии у здоровых лиц и пациентов с СД 1-го типа развивается нарушение NO-опосредованной вазодилатации как отражение комплексных сосудистых эффектов, которые ведут к развитию эндотелиальной дисфункции [31].

Также следует отметить, что увеличение маркеров адгезии (ICAM, VCAM, Е-селектин и т. д.) может способ-

ствовать связыванию лейкоцитов с поврежденными эндотелиальными клетками и тем самым определять начальный этап уплотнения комплекса интима-медиа с последующим образованием бляшек и прогрессированием атеросклероза [36].

Взаимосвязь гипогликемии с сердечно-сосудистыми событиями в крупномасштабных исследованиях

Ставшее хрестоматийным рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) UKPDS, представленное в 1998 году, продемонстрировало, что интенсивный гликемический контроль у пациентов с вновь диагностированным СД 2-го типа может снизить частоту микрососудистых осложнений [37]. Полученный результат зародил надежду, что подобный подход может предотвратить и макрососудистые события у больных СД 2-го типа. Действительно, продленное наблюдение спустя 10 лет после окончания исследования UKPDS представило убедительные доказательства значимого снижения частоты инфаркта миокарда и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Впоследствии три рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) проверили эту гипотезу, сравнивая эффекты более или менее интенсивного контроля гликемии среди лиц с установленным СД 2-го типа с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, но все эти исследования не продемонстрировали значительного снижения сердечно-сосудистых событий или смертности, что требует отдельного обсуждения.

В масштабном РКИ ADVANCE 11140 пациентов с СД 2-го типа (средняя продолжительность СД — 8 лет), с ранее существовавшими микрососудистыми (10,4% — здесь и далее — от всей выборки) или макрососудистыми (32%) заболеваниями или факторами риска сосудистых заболеваний были случайным образом распределены в группы интенсивной терапии, нацеленной на достижение гликированного гемоглобина $< 6,5\%$ в сравнении со стандартной терапией. После ~5 лет наблюдения не было выявлено значимых различий между интенсивным или стандартным контролем гликемии на основные макрососудистые события, смерть от сердечно-сосудистых причин или смерти от любой причины. Тяжелая гипогликемия чаще встречалась в группе интенсивного контроля (2,7% против 1,5% в группе стандартного контроля; $P < 0,001$) [38].

В другом крупномасштабном клиническом исследовании ACCORD 10 251 пациенту с СД 2-го типа (средняя продолжительность заболевания — 10 лет), имеющему сердечно-сосудистые события в анамнезе (35%) или значительный сердечно-сосудистый риск, была назначена интенсивная сахароснижающая терапия (цель — $HbA_{1c} < 6,0\%$) или стандартная терапия (целевой уровень HbA_{1c} 7,0–7,9%). Первичным исходом был нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или смерть от сердечно-сосудистых причин. Во время исследования достижение пер-

вичной конечной точки состоялось в 352 случаях в группе интенсивной терапии по сравнению с 371 пациентом в группе стандартной терапии (ОР 0,90; 95% ДИ 0,78–1,04; $p = 0,16$). В то же время 257 пациентов в группе интенсивной терапии умерли по сравнению с 203 пациентами в группе стандартной терапии (ОР 1,22; 95% ДИ 1,01–1,46; $p = 0,04$). Тяжелая гипогликемия, требующая посторонней помощи, чаще встречалась в группе интенсивной терапии ($p < 0,001$). Обнаружение более высокой смертности в группе интенсивной терапии привело к досрочному прекращению исследования ACCORD в среднем через 3,5 года наблюдения [39].

В относительно меньшем исследовании VADT у участников ($n = 1791$) с продолжительностью СД 2-го типа 11,5 года и с исходным уровнем HbA_{1c} 9,4%, с преимущественно высоким кардиоваскулярным риском (40% имели предшествующие сердечно-сосудистые события), первичным исходом было серьезное неблагоприятное сердечно-сосудистое событие (MACE), состоящее из инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, смерти от сердечно-сосудистых причин, сердечной недостаточности, хирургического вмешательства по поводу сосудистых заболеваний, неоперированной коронарной болезни и ампутации по поводу ишемической гангрены. При среднем периоде наблюдения 5,6 года разница HbA_{1c} между группами составила 1,5% (группа стандартной терапии HbA_{1c} 8,4% против группы интенсивной терапии HbA_{1c} 6,9%). Группа интенсивной терапии имела тенденцию к незначительному снижению на 12% ($p = 0,14$) частоты основного исхода и незначительному увеличению тенденции на 7% ($p = 0,62$) смертности от любой причины. В группе интенсивного лечения наблюдалось значимое увеличение частоты тяжелой гипогликемии [40]. Проспективная оценка уровня кальция в коронарных артериях по шкале Агатстона, проведенная у 301 участника VADT, показала, что у лиц с индексом кальция > 100 в группе интенсивного гликемического контроля не было значительного снижения событий атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ACC3), в то время как у лиц с индексом кальция < 100 — при интенсивном гликемическом контроле этот же показатель был почти в 10 раз ниже [41]. Эти результаты свидетельствуют о том, что польза интенсивного гликемического контроля в виде снижения сердечно-сосудистых событий наиболее существенна у пациентов с менее выраженным кальцифицированным коронарным атеросклерозом.

Рандомизированное клиническое исследование DCCT, посвященное изучению пациентов с СД 1-го типа, было проведено среди 1441 пациента, также распределенного случайным образом в группу стандартной терапии или интенсивной терапии ($HbA_{1c} < 6,0\%$). Смертность существенно не различалась между группами лечения и была меньше, чем ожидалось, на основании популяционных исследований смертности. Кроме того, основным

нежелательным явлением, связанным с интенсивной терапией, было 2–3-кратное увеличение тяжелой гипогликемии. О риске сердечно-сосудистых событий у лиц, перенесших тяжелую гипогликемию, не сообщалось [42].

Важно отметить, что во всех перечисленных РКИ интенсивный гликемический контроль осуществлялся с абсолютным преобладанием препаратов, вызывающих гипогликемию. Появление в клинической практике новых классов диабетических препаратов, таких как ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иSGLT2), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа, кажется многообещающей стратегией для предотвращения гипогликемии. Даже если не брать во внимание снижение кардиоваскулярного риска, которое продемонстрировали некоторые представители ингибиторов SGLT2 и агонистов ГПП-1, видится, что эти лекарственные средства в большей степени соответствуют идеальному профилю сахароснижающих препаратов, имеющих низкий риск гипогликемии, долгосрочную эффективность, нейтральный эффект во влиянии на массу тела или даже потерю веса, безопасность и хорошую переносимость. Таким образом, сегодня появляется перспектива управлять исходами у больных СД с приближением к физиологическому диапазону гликемии, но без гипогликемии.

Гипогликемия и сердечно-сосудистые заболевания в определенных группах населения

Пожилые люди и пациенты с сопутствующими заболеваниями. Сложившаяся на сегодня доказательная база предполагает избегать строгого контроля гликемии у пожилых пациентов с СД (> 75 лет), а также лиц с выраженной сопутствующей патологией, включая нарушение когнитивных функций. Связано это с тем, что преимущества строгого гликемического контроля в этой популяции продемонстрированы не были, а потенциальный вред увеличивается, в основном из-за нарастающей частоты гипогликемии. Несмотря на это, недавние исследования показывают, что у этих лиц нередко встречается терапия инсулином или препаратами сульфонилмочевины [43]. Как и ожидалось, применение подобных сахароснижающих препаратов увеличивает риск гипогликемии, связанной с возрастом как таковым, высоким бременем сопутствующих заболеваний, снижением когнитивных способностей, снижением функции почек, в конечном счете приводя к большей смертности [2].

Беременность. Общая частота острого инфаркта миокарда (ОИМ) увеличивается во время беременности в 3–4 раза, особенно у женщин с ранее существовавшим СД, при этом у пациенток с СД и инфарктом миокарда высока частота смертности [44]. Вопросы специфического взаимодействия между гипогликемией и ишемической болезнью сердца во время беременности пока не разрабатывались, но тяжелая

гипогликемия очень часто возникает у беременных женщин с СД, получающих инсулин, особенно в первом триместре. В одном из исследований с участием 972 беременных женщин с СД 1-го типа две из четырех материнских смертей были связаны с вызванным гипогликемией синдромом внезапной смерти [45]. Это ни в коем случае не может быть использовано в качестве аргумента против интенсивного контроля гликемии во время беременности из-за его очевидных преимуществ. Однако именно в популяции беременных женщин нужно уделять больше внимания достижению эугликемии с предельной минимизацией гипогликемии.

Дети и подростки. Данные о сердечно-сосудистых последствиях гипогликемии у детей с диабетом немногочисленны. Наиболее вероятным сценарием воздействия гипогликемии на сердечно-сосудистую систему в этой возрастной группе является внезапная смерть, разобрать выше. Данные о смертности ограничены исследованиями только тех детей, которые получают современную инсулинотерапию, но смертность в детском возрасте по сравнению с фоновой популяцией того же возраста значительно выше [46]. Вполне вероятно, что занижение сведений о смерти, связанной с СД, реже встречается у детей из-за более низкой частоты сопутствующих заболеваний. В большинстве отчетов описывается увеличение стандартной смертности в 2–4 раза; диабетический кетоацидоз является наиболее часто описываемой причиной смерти, но гипогликемия и синдром внезапной смерти также фигурируют в большинстве исследований. Также смерть, связанная с гипогликемией у детей, может наступить в результате судорожного припадка или стать результатом несчастного случая или утопления и может быть не связана с сердечно-сосудистой причиной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипогликемия — это серьезный фактор, приводящий к повышению кардиоваскулярного риска у больных сахарным диабетом. Многообразные механизмы реализуют ее влияние на сердечно-сосудистую систему, включая гемодинамические и электрофизиологические изменения, протромботические, провоспалительные и атерогенные эффекты. Именно профилактика гипогликемии становится ключевой задачей в управлении сахарным диабетом в XXI веке. Обучение пациентов, использование современных систем самоконтроля, включая непрерывное мониторирование глюкозы, оптимизация инсулинотерапии с применением быстродействующих и пролонгированных инсулинов у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, а также использование инкретинных, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера с прекращением инициации терапии производными сульфонилмочевины у больных сахарным диабетом 2-го типа могут существенно снизить риск гипогликемических состояний.

Понимание механизмов развития гипогликемии, а также ее влияния на сердечно-сосудистую систему, несомненно, приведет к лучшему управлению сахарным диабетом и определит приоритет тех

методов лечения, которые уменьшают риск гипогликемии, в то же время позволяя пациентам достичь преимуществ, связанных с интенсивным гликемическим контролем.

ВКЛАД АВТОРОВ / AUTHORS CONTRIBUTIONS

В.В. Салухов — концепция статьи; В.В. Салухов, С.Г. Феофанова, Е.В. Пименова, Е.Л. Заславская — написание текста; С.Г. Феофанова, В.В. Салухов — подготовка рисунков; В.В. Салухов, С.Г. Феофанова, Е.В. Пименова — сбор и обработка материала; С.Г. Феофанова, Е.В. Пименова — обзор литературы; В.В. Салухов — перевод на английский язык; В.В. Салухов — анализ материала; В.В. Салухов — редактирование; В.В. Салухов — утверждение окончательного варианта статьи.

Vladimir V. Salukhov — concept of the article; Svetlana G. Feofanova, Ekaterina V. Pimenova, Ekaterina L. Zaslavskaya — text writing; Svetlana G. Feofanova, Vladimir V. Salukhov — preparation of drawings; Vladimir V. Salukhov, Svetlana G. Feofanova, Ekaterina V. Pimenova — collection and processing of material; Svetlana G. Feofanova, Ekaterina V. Pimenova — literature review; Vladimir V. Salukhov — translation into English; Vladimir V. Salukhov — analysis of the material; Vladimir V. Salukhov — editing; Vladimir V. Salukhov — approval of the final version of the article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Monami M., Dicembrini I., Kundisova L., et al. A meta-analysis of the hypoglycaemic risk in randomized controlled trials with sulphonylureas in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2014;16(9):833–840.
2. Amiel S.A., Aschner P., Childs B., et al. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(5):385–396.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24, № 15. – С. 1–148. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A. Yu., et al. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Issue 10. *Diabetes mellitus.* 2021;24 (15):1–148. (In Russ.)
4. Hung A.M., Siew E.D., Wilson O.D., et al. Risk of hypoglycemia following hospital discharge in patients with diabetes and acute kidney injury. *Diabetes Care.* 2018;41:503–512.
5. Халимов Ю.Ш., Салухов В.В., Улупова Е.О. Гипогликемии как основной фактор выбора целей гликемического контроля и тактики лечения больных сахарным диабетом типа 2 // Consilium Medicum. – 2012. – Т. 14, № 12. – С. 25–30. Khalimov Yu.Sh., Salukhov V.V., Ulupova E.O. Hypoglycemia as the main factor in choosing the goals of glycaemic control and treatment tactics for patients with type 2 diabetes mellitus. *Consilium Medicum.* 2012;14(12):25–30. (In Russ.)
6. Hsu P.F., Sung S.H., Cheng H.M. Association of clinical symptomatic hypoglycemia with cardiovascular events and total mortality in type 2 diabetes: a nationwide population-based study. *Diabetes Care.* 2013;36 (4):894–900.
7. Corral R.J., Frier B.M., McClellmont E.J., et al. Recovery mechanisms from acute hypoglycaemia in complete tetraplegia. *Paraplegia.* 1979;17 (3):314–318.
8. Janssen M.M., Snoek F.J., Masurel N. Optimized basal-bolus therapy using a fixed mixture of 75 % lispro and 25 % NPL insulin in type 1 diabetes patients: no favorable effects on glycaemic control, physiological responses to hypoglycemia, well-being, or treatment satisfaction. *Diabetes Care.* 2000;23 (5):629–633.
9. Lohmann F.W., Loesment W.A., Kaehler H. Beta-receptor blockade, physical activity, and metabolism. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990;16(Suppl. 5):S45–S52.
10. Hilsted J., Bonde-Petersen F., Norgaard M.B. Haemodynamic changes in insulin-induced hypoglycaemia in normal man. *Diabetologia.* 1984;26(5):328–332.
11. Frier B.M., Scherthner G., Heller S.R. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care.* 2011;34(Suppl. 2):S132–S137.
12. Middleton W.S., Oatway W.H. Insulin shock and the myocardium. *Am. J. Med. Sci.* 1931;181:39–51.
13. Reno C.M., Daphna-Iken D., Chen Y.S., et al. Severe hypoglycemia-induced lethal cardiac arrhythmias are mediated by sympathoadrenal activation. *Diabetes.* 2013;62:3570–3581.
14. Reno C.M., VanderWeele J., Bayles J., et al. Severe hypoglycemia-induced fatal cardiac arrhythmias are augmented by diabetes and attenuated by recurrent hypoglycemia. *Diabetes.* 2017;66:3091–3097.
15. Reno C.M., Bayles J., Huang Y., et al. Severe hypoglycemia-induced fatal cardiac arrhythmias are mediated by the parasympathetic nervous system in rats. *Diabetes.* 2019;68:2107–2119.
16. Limberg J.K., Farni K.E., Taylor J.L., et al. Autonomic control during acute hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Clin. Auton. Res.* 2014;24:275–283.
17. Chow E., Bernjak A., Walkinshaw E., et al. Cardiac autonomic regulation and repolarization during acute experimental hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2017;66:1322–1333.
18. Rossing P., Breum L., Major-Pedersen A., et al. Prolonged QTc interval predicts mortality in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 2001;18:199–205.
19. Robinson R.T.C.E., Harris N.D., Ireland R.H., et al. Mechanisms of abnormal cardiac repolarization during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes.* 2003;52:1469–1474.
20. Lee S.P., Yeoh L., Harris N.D., et al. Influence of autonomic neuropathy on QTc interval lengthening during hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2004;53:1535–1542.
21. Lipponen J.A., Kempainen J., Karjalainen P.A., et al. Dynamic estimation of cardiac repolarization characteristics during hypoglycemia in healthy and diabetic subjects. *Physiol. Meas.* 2011;32:649–660.
22. Christensen T.F., Lewinsky I., Kristensen L.E., et al. QT interval prolongation during rapid fall in blood glucose in type I diabetes. 2007 Computers in Cardiology. *Durham, NC: IEEE.* 2007:345–348.
23. Pistrosch F., Ganz X., Bornstein S.R., et al. Risk of and risk factors for hypoglycemia and associated arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: a cohort study under real-world conditions. *Acta Diabetol.* 2015;52:889–895.

24. Chow E., Bernjak A., Williams S., et al. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes*. 2014;63:1738–1747.
25. Andersen A., Jorgensen P.G., Knop F.K., Vilsboll T. Hypoglycemia and cardiac arrhythmias in diabetes. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2020;11:Art. 2042018820911803.
26. Novodvorsky P., Bernjak A., Chow E., et al. Diurnal differences in risk of cardiac arrhythmias during spontaneous hypoglycemia in young people with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40:655–662.
27. Tattersall R.B., Gill G.V. Unexplained deaths of type 1 diabetic patients. *Diabet. Med.* 1991;8:49–58.
28. Secrest A.M., Becker D.J., Kelsey S.F., et al. Characterizing sudden death and dead-in-bed syndrome in type 1 diabetes: analysis from two childhood-onset type 1 diabetes registries. *Diabet. Med.* 2011;28:293–300.
29. Tu E., Bagnall R.D., Dufloy J., et al. Post-mortem pathologic and genetic studies in „dead in bed syndrome” cases in type 1 diabetes mellitus. *Hum. Pathol.* 2010;41:392–400.
30. Yang S.-W., Park K.-H., Zhou Y.-J. The impact of hypoglycemia on the cardiovascular system. *Angiology*. 2016;67 (9):802–809.
31. Gogitidze J.N., Hedrington M.S., Briscoe V.J., et al. Effects of acute hypoglycemia on inflammatory and pro-atherothrombotic biomarkers in individuals with type 1 diabetes and healthy individuals. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1529–1535.
32. Gajos G., Konieczynska M., Zalewski J., Undas A. Low fasting glucose is associated with enhanced thrombin generation and unfavorable fibrin clot properties in type 2 diabetic patients with high cardiovascular risk. *Cardiovasc. Diabetol.* 2015;14:Art. 44.
33. Петунина Н.А., Остроумова О.Д. Роль гипогликемии в риске возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа. Значимость гликемического контроля // Клинический разбор в общей медицине. – 2021. – № 3. – С. 33–38.
Petunina N.A., Ostroumova O.D. The role of hypoglycemia in the risk of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. The importance of glycemic control. *Clinical Review in General Medicine*. 2021; (3):33–38. (In Russ.)
34. Wright R.J., Newby D.E., Stirling D., et al. Effects of acute insulin-induced hypoglycemia on indices of inflammation: putative mechanism for aggravating vascular disease in diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1591–1597.
35. de Galan B.E., Netea M.G., Smits P., van der Meer J.W. Hypoglycaemia downregulates endotoxin-induced production of tumour necrosis factor- α , but does not affect IL-1 β , IL-6, or IL-10. *Cytokine*. 2003;22(3–4):71–76.
36. Joy N.G., Tate D.B., Younk L.M., Davis S.N. Effects of acute and antecedent hypoglycemia on endothelial function and markers of atherothrombotic balance in healthy man. *Diabetes*. 2015;64(7):2571–2580.
37. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352(9131):837–853.
38. Heller S.R., ADVANCE Collaborative Group. A summary of the ADVANCE Trial. *Diabetes Care*. 2009;32(Suppl. 2):S357–S361.
39. Bonds D.E., Miller M.E., Bergenstal R.M., et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*. 2010;340:Art. b4909.
40. Duckworth W., Abraira C., Moritz T., et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2009;360(2):129–139.
41. Reaven P.D., Moritz T.E., Schwenke D.C., et al. Intensive glucose-lowering therapy reduces cardiovascular disease events in Veterans Affairs Diabetes Trial participants with lower calcified coronary atherosclerosis. *Diabetes*. 2009;58:2642–2648.
42. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. *Diabetes Care*. 1987;10(1):1–19.
43. Muller N., Khunti K., Kuss O., et al. Is there evidence of potential overtreatment of glycaemia in elderly people with type 2 diabetes? Data from the GUIDANCE study. *Acta Diabetol.* 2017;54:209–214.
44. Jones T.B., Savasan Z.A., Johnson Q., Bahado-Singh R. Management of pregnant patients with diabetes with ischemic heart disease. *Clin. Lab. Med.* 2013;33(2):243–256.
45. Leinonen P.J., Hilesmaa V.K., Kaaja R.J., Teramo K.A. Maternal mortality in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:1501–1502.
46. O’Grady M.J., Delaney J., Jones T.W., Davis E.A. Standardised mortality is increased three-fold in a population-based sample of children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr. Diabetes*. 2013;14(1):13–17.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Салухов Владимир Владимирович — д.м.н., профессор, начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>

Феофанова Светлана Геннадьевна — заведующая эндокринологическим отделением ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница».
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6275-7816>

Пименова Екатерина Викторовна — врач-эндокринолог эндокринологического отделения ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница».
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2802-4723>

Vladimir V. Salukhov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the 1st Department and Clinic (Doctors Advanced Treatment) of S.M. Kirov Military Medical Academy.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>

Svetlana G. Feofanova — Head of the Endocrinology Department of the Leningrad Regional Clinical Hospital.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6275-7816>

Ekaterina V. Pimenova — Endocrinologist, Endocrinology Department, Leningrad Regional Clinical Hospital.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2802-4723>

Заславская Екатерина Леонидовна — к.м.н., заведующая отделением кардиологии с палатой реанимации и интенсивной терапии для пациентов с острым коронарным синдромом ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1209-7765>

Ekaterina L. Zaslavskaya — Cand. Sci. (Med.), Head of the Cardiology Department with the Intensive Care Unit for Patients with Acute Coronary Syndrome, Leningrad Regional Clinical Hospital, Assistant Professor, Department of Therapy, Faculty with Endocrinology and Cardiology Course, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1209-7765>