НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ГЛЮКОЗЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Рига Е.А., Сенаторова А.В.

Харьковский национальный медицинский университет

Среди нарушений метаболизма у новорожденных самое частое - снижение уровня глюкозы крови. Гипогликемия у детей периода новорожденности диагностируется при уровне глюкозы в плазме крови менее 1,6 ммоль/л в первые сутки жизни и менее 2,6 ммоль/л в последующие сутки. В норме у новоржденных в течение 3-х часов после рождения уровень глюкозы падает, затем спонтанно восстанавливается. Причины возникновения гипогликемии у новорожденных в первые сутки жизни отличны от причин гипогликемии у детей другой возрастной категории. Обусловлены они прежде всего тем, что в ранний неонатальный период жизни имеются несовершенные процессы продукции гормонов; низкие запасы гликогена в печени; низкие запасы аминокислот в мышцах, как субстратов для глюконеогенеза; низкие запасы жира для синтеза жирных кислот.

 Гипогликемию, возникшую в период новорожденности разделяют на транзиторную и персистирующую.

Транзиторная гипогликемия, манифестирующая в первые часы (дни) жизни, является результатом факторов, лежащих вне организма ребенка – материнский диабет, асфиксия в родах и пр.

Персистирующая гипогликемия возникает вследствие гиперинсулинизма и в большинстве своем обусловлена врожденными и генетическими дефектами с аутосомно-рецессивным путем наследования. Так, в США, гиперинсулинизм новорожденных и детей раннего возраста вследствие врожденных и генетических причин регистрируется с частотой 1 на 50,000 живорожденных детей.

Гипогликемия в данной возрастной категории также может разделяться на гипогликемию вследствие недостаточного поступления глюкозы с пищей и вследствие гиперинсулинизма.

**Причины гипогликемии у новорожденных:**

Гиперинсулинизм (дети от матерей с сахарным диабетом, наследственные формы персистирующей гипогликемия младенцев).

Низкие запасы гликемии в печени (недоношееные дети, задержка внутритробного развития плода)

Повышение утилизации глюкозы (гипертермия, полицитемия, сепсис, дефицит гормона роста)

Снижение гликогенолиза, глюконеогенеза (врожденные ошибки метаболизма, надпочечниковая недостаточность)

 Исчерпанные запасы гликогена (асфиксия, голодание). Касательно гипогликемии вследствие голода, она часто сопровождается кентонемией и кетонурией.

Врожденный гиперинсулинизм ассоциирован у детей с аномалией регуляции бета-клеток поджелудочной железы, с изолированной аденомой островкового аппарата железы. Врожденный гиперинсулинизм обусловлен также низидиобластозом, лейцин-чувствительной гипогликемией, дефектом рецептора сульфонилмочевины и калиевых аденозинтрифосфатных каналов бетта клеток, ген которых локализуется на коротком плече 11-ой хромосомы. Приобретенный гиперинсулинизм возникает на фоне экзогенного поступления инсулина (диагностируется по низкому содержанию С-пептида в сыворотке крови).

 Используемые в последние годы методы раннего прикладывания к груди новорожденного ребенка позволили снизить частоту гипогликемий до 3 на 1000 детей.

Частота врожденных ошибок метаболизма довольно низкая: нарушения метаболизма углеводов (>1:10,000), нарушения окисления жирных кислот (1:10,000), наследственная непереносимость фруктозы (1:20,000), гликогенозы (1:25,000), галактоземия (1:40,000), органические ацидемии (1:50,000), дефицит фосфоэнолпируваткарбоксикиназы (?), первичный лактат-ацидоз (?).

 Причинами снижения уровня глюкозы в крови в другие периоды детства служат нозокомиальный сепсис, токсико-инфекционный шок, прием салицилатов, алкоголя, бета-адреноблокаторов.

 Если исключить причину снижения глюкозы крови вследствие приема ребенком инсулина, то чаще всего гипогликемия у детей раннего возраста возникает вследствие голода. Если же гипогликемия сохраняется после приема пищи, диагностический поиск следует проводить среди врожденной патологии желудочно-кишечного тракта, генетическими и врожденными нарушениями обмена.

 **Причины гипогликемии у детей другого возрастного периода:**

Отравления (спирт, изониазид, пропанолол, салицитаты и пр.).

Заболевания печени (синдром Рейе, гепатиты, цирроз, гепатома)

Нарушения обмена аминокислот (болезнь кленового сиропа, метилмалоновая ацидемия, тирозиноз, глютаровая ацидурия, 3-гидрокси-3-метилглутаровая ацидурия)

Системные заболевания (сепсис, ожоговая болезнь, кардиогенный шок, респираторный дистресс-синдром)

Нормальный уровень глюкозы крови у детей раннего возраста представлен довольно узким значением – 4,4-5,5 ммоль/л. В норме после приема пищи имеет место транзиторное повышение уровня глюкозы до 6.6-7.7 ммоль/л. Регуляторная система возвращает этот уровень к исходному в течение 2 часов после всасывания углеводов.

Схема регуляции глюкозы при гипогликемии представлена на рис. 1.

**Клиника.** Все симптомы, ассоциированные с гипогликемией, как правило, являются результатом двух основных патогенетических механизмов: гипогликемия активирует вегетативную нервную систему и высвобождение адреналина, и гликопения ЦНС приводит к неврологическим расстройствам.

Как правило, гипогликемия у новорожденных протекает либо асимптоматично, либо с неврологическими и кардиореспираторными расстройствами.

Асимптоматическая гипогликемия регистрируется у 20% доношенных детей на протяжении первых часов после рождения. Гипогликемия с клиническими симптомами встречается у 1% доношенных новорожденных, у 5% детей с малой массой тела к сроку гестации, у 15% новорожденных от матерей с сахарным диабетом. Гипогликемия наблюдается у 70% преждевременно рожденных детей с массой тела 1500 г.

Наиболее часто клиническая манифестация гипогликемии проявляется у ребенка изменением уровня сознания, судорогами, рвотой, вялостью, отсутствием рефлексов. Транзиторная гипогликемия наблюдается при диабетической фетопатии у детей макросомов и проявляется «жадностью» к сосанию груди, эпизодами вялости, тремора и судорогами. Дети от матерей с сахарным диабетом развивают гиперинсулинизм вследствие постоянного поступления глюкозы матери через плаценту внутриутробно. Постоянная гипергликемия и плохой контроль сахарного диабета у матери имндуцируют работу островковых клеток поджелудочной железы плода, что ведет в свою очередь к макросомии и гиперинсулинизму. Прекращения после рождения поступления излишней глюкозы с прекращением пуповинного кровобращения способствует развитию гипогликемических состояний, продолжающихся не более одних-двух суток после рождения.

У детей с малой массой тела при рождении, длительно получавших инфузии глюкозы, может наблюдаться продолжительная гипогликемия вследствие гиперинсулинизма.

Новорожденные с гипогликемией в первые сутки жизни угрожаемы по нарушению функции и развития ЦНС. В связи с этим важно обращать внимание на следующие симптомы: мышечная гипотония, вялость, слабое сосание, вздрагивания, тремор, судороги, цианоз, сердечная недостаточность, апное, гипотермия, вегетативные расстройства: беспокойство, тремор, потоотделение, тахикардия, бледность, рвота.

Более продолжительные по времени эпизоды гипогликемии длятся у детей с малой массой тела к сроку гестации и детей с тяжелой асфиксией – около 2-4-х недель после рождения. В настоящее время рассматривается вопрос о гиперинсулинизме, как причине возниуновения гипогликемии у детей с малой массой тела к сроку гестации, но все же, этиология остается не ясной. Данный контингент детей требует иногда инфузий глюкозы в дозе 20 мг/кг/мин для поддержания нормогликемии.

Новорожденные с тяжелой изоиммунизацией по резус-фактору (Erythroblastosis fetalis) имеют отек клеток поджелудочной железы и гиперинсулинизм. Этиологическим моментом гипогликемии у детей с тяжелой формой гемолитической болезни является повышение уровня глютатиона вследствие массивного гемолиза еритроцитов, что ведет к высвобождению инсулина.

 У новорожденных детей, требующих переливания донорской крови, консерванты (цитрат) стимулируют выработку инсулина, который, как правило, приходит в норму через 2 часа после окончания трансфузии.

В возникновении гиперинсулинизма и гипогликемии у новорожденных играет неправильное положение артериального пуповинного катетера. Иногда репозиционирование катетера само приводит к нормализации уровня глюкозы. Не следует переливать концентрированные растворы через пупочный артериальный катете. Теоретически данные феномен связывают с прямым всасыванием через кишечник назначаемой ребенку глюкозы в системный кровоток, избыток которой ведет к гиперинсулинизму.

К ятрогенным причинам гипогликемии у детей периода новорожденности также можно отнести назначение беременным женщинам токолитической терапии, а именно, бета-симпатомиметических средств (тербуталин, сальбутамол).

Существуют доказательства, что гипогликемия, потенцируемая гипоксемией и ишемией, приводит к стойким и необратимым изменениям ЦНС, поэтому дети нуждаются в скрининге гипогликеми в первый час после рождения. Группы риска детей, по развитию гипогликемии следующие:

* Новорожденные дети с массой тела более 4 кг или менее 2 кг.
* Макросомы и дети с малой массой тела к гестационному возрасту,задержкой внутриутробного развития.
* Дети, рожденные от матерей с сахарным диабетом (1:1000 беременных женщин) или от матерей с гемтационным диабетом (около 2% беременных женщин).
* Гестационный возраст менее 37 недель.
* Дети с риском развития сепсиса от матерей с хориамнионитом.
* Дети с клиническими проявлениями гипогликемии: дрожание, тахтпное, мышечная гипотония, вялое сосание, апное, нарушение терморегуляции, судороги
* Новорожденные с гипоксемией, гепатомегалией, микроцефалией, макросомией, синдромом Видемана-Беквита и пр.

Синдром Видемана-Беквита включает следующие симптомы: омфалоцеле, макроглоссию, висцеромегалию. Дети также имеют генерализованную гиперплазию островкового аппарата поджелудочной железы, что и приводит к гиперинсулинизму и гипогликемии.

Фокальные гитологические аномалии поджелудочной железы (незидиобластоз, аденоматоз бета-клеток железы) можно заподозрить, если несмотря на все терапевтические подходы гипогликемия у ребенка сохраняется в возрасте одного года и более. Диагноз основывается на биопсии поджелудочной железы. Современным методом терапии данных состояний является частичная панкреатэктомия. Осложнениями заболеваний и хирургической коррекции могут быть экзокриновая недостаточность поджелудочной железы, сахарный диабет, повреждения желчных протоков.

У детей в возрасте до 5 лет при голодании вследствие различных причин часто возникает кетоновая гипогликемия. Дети внезапно проявляют клинику в виде необъяснимой вялости вплоть до комы. Гипоглигемия вследсвие голодания сопровождается кетонурией. Клиническая картина неспецифична и связаня с адренергической стимуляцией вследсвие недостаточного поступления глюкозы в ЦНС. В отличие от детей старшего возраста, дети не могут описать симптомы своего гипогликемического состояния.

 Гипогликемии у детей раннего возраста очень часто сопровождается симптомами, отражающими недостаточность ее поступления в ткань мозга. Характерными симптомами являются трудности сосредоточения, широко раскрытые глазные щели, ушения зрения, замедление речи (дизартрия), судороги, сомнолнция, кома, гемиплегия, афазия, децеребрационные позы . Предположить гипогликемию, особенно у детей с пооянными или периодически повторяющимися эпизодами гипогликемии, можно по наличию у ребена судорог или задержки психомоторного развития.

Ниже приводим этиологическую классификацию гипогликемии у новорожденных и детей раннего возраста вследствие гиперинсулинизма:

* Новорожденные от матерей с сахарным диабетом
* Новорожденные с малой массой тела к сроку гестации
* Новорожденные с дистрессом/асфиксией
* Новорожденные с массивным гемолизом (Erythroblastosis fetalis)
* Сепсис
* Видемана-Беквита синдром
* Индуцированный лекарственными и другими веществами гиперинсулинизм
* Назначения инсулина
* Трансфузия крови
* Артериальный пупочный катетер
* Врожденный гиперинсулинизм (персистирующая гипогликемия)
* Генные нарушения продукции инсулина

Для подтверждения диагноза гипогликемии у детей раннего возраста необходимо последовательно исключить следующие состояния и нарушения:

* недостаточное питание и голодание
* диарея
* дефекты ферментов синтеза гликогена
* дефекты ферментов синтеза гликогенолиза
* дефекты ферментов синтеза гликонеогенеза
* дефицит глюкагона
* врожденный гиперинсулинизм
* дефекты регуляции бета-клеток
* опухоли
* сниженные запасы жира
* нарушения синтеза жирных кислот

**Методы обследования.** Контроль уровня глюкозы крови ребенка, который находится на грудном вскармливании и имеет удовлетворительное состояние, рутинно не проводится.

У новорожденных групп риска, но без симптомов гипогликемии, уровень глюкозы крови должен исследоваться через 4 часа после рождения или сразу после возникновения клинических симптомов.

Контроль уровня глюкозы крови у преждевременно рожденных детей с массой тела менее 700 гдолжен осуществлятся всего лишь один раз в сутки во избежания ятрогенной анемии.

Использование стик-полосок и глюкометров у данного контингента пациентов может иногда способствовать ошибочной диагностики гипогликемии, и как следствие, лечению, чтсвязано с занижение сывортного значения уровня глюкозы ри спользовании данного метода. Поэтому надженее определять уровень сывороточной глюкозы.

Не следует забывать, что значения глюкозы сыворотки выше аналогичных в крови. Показатели глюкозы в цельной крови ниже показателей глюкозы плазмы пиблизительно на 10-15% поскольку эритроциты содержат относительно низкое количество глюкозы. Образцы артериальной и капиллярной крови также превышают значения по глюкозе на 10% у детей при ее исследованиипосле приема пищи.

Ислледование мочи предполагает поиск кетоновых тел, аминоацидурии, врожденных наруений метаболизма (нарушения окисления жирных кислот).

У недоношенных детей, особенно с массой тела менее 1000 г , которые не могут утилизировать большие количества экзогенно вводимой глюкозы, присутсвие глюкозы в моче является причиной контрольного исследования глюкозы плазмы. Есмли определяется глюкозурия и глюкоза плазмы при этом более 10,6 ммоль/л, необходимо пересмотреть концентрацию вводимой глюкозы.

Ранний скрининг на наследственные и врожденные нарушения метаболизма и своевременная коррекция питанием и терапией помогают не только выявить редкае нарушения обмена, а и снизить смертность детей.

Визуальные методы диагностики (ангиография, компьютерная томография, ультразвуковая диагностика) позволяют выявить опухоли желудочно-кишечного тракта.

**Диффернециальный диагноз** необходимо проводить с такими заболеваниями, как надпочечниковая недостаточность и адреналовый криз вследствие кровоизлияния в надпочечник или адреногенитального синдрома; гипопитуитаризм; врожденный гипотиреоз и микседемная кома; синдром Мюнхгаузена; синдром Рейе; отравления; алкогольная интоксикация.

**Консультирование.** Детский эндокринолог, детский хирург, неонатолог, генетик. Ребенок со стойкой гипогликемией должен быть госпитализирован в лечебные учреждения тетьего и четвертого уровня.

**Терапия.** В целом, гипогликемия должна быть пролечена как можно скорее, поскольку ведет к повреждению ЦНС. Стартовой терапией гипогликемии у детей раннего возраста является назначение перорально жидкостей, содержащих глюкозу (соки, сладкий чай из расчета 20 мл/кг). Новорожденным детям следует дать грудное молоко или смесь, возможно через назогастральный зонд. При отсутствии сосания, глотания или выраженных клинических проявлениях гипогликемии назначается внутривенная инфузия 10% раствора глюкозы с учетом скорости ее утилизации. Начальная скорость утилизации глюкозы для недоношенного ребенка составляет 6-10 мг/кг/мин, а для доношенного – 4-6 мг/кг/мин. Дозу вводимой глюкозы следует увеличивать в зависимости от уровня глюкозы в крови на 0,5-1 мг/кг/мин каждый день до максимальной дозы 11-12 мг/кг/мин. Уровень глюкозы поддерживается в пределах 3-9 ммоль/л. Превышение этой дозы может привести к нарушению утилизации жиров и приводить к жировой дистрофии печени.

Новорожденным с уровнем глюкозы при первом измерении менее 2,6 и клиническими проявлениями гипогликемии или с уровнем глюкозы крови менее 2,2 ммоль/л независимо от наличия или отсутсвия клинических проявлений гипогликемии, необходимо начать ее коррекцию. Назначается внутривенное введение 10% раствора глюкозы 2 мл/кг (200 мкг/кг) струйно в периферическую вену в течение 5-10 минут, затем перейти на инфузию со скоростью 6-8 мкг/кг/мин и кормить ребенка. Через 30 мин проводится контроль уровня глюкозы. Если уровень глюкозы в крови более 2,6 ммоль/л, инфузию прекратить и продолжать кормить ребенка. Контроль уровня глюкозы проводится с интервалом в 30 мин до 2-х кратного получения положительного результата. Если при повторном измерении уровень глюкозы остается менее 2,2 ммоль/л или ребенок имеет клинические симптомы гипогликемии независимо от уровня глюкозы, необходимо повторить внутривенное струйное введение 10% раствора глюкозы в дозе 2 мл/кг в течение 5-10 минут, а затем вновь перейти на инфузию с учетом скорости утилизации глюкозы 6-8 мг/кг/мин с последующим ее контролем каждые 30 мин до 2-х кратного получения положительного результата.

Расчет дозы глюкозы для инфузии у новорожденных детей проводится по формуле :

**Доза глюкозы (г/сут)=скорость утилизации глюкозы (мг/кг/мин)\* масса тела ребенка (кг)\*1,44**

В условиях отделения интенсивной терапии поддерживающее лечение включает оксигенотерапию, постановку венозных линий. Судороги, которые не корригируются назначением глюкозы, должны быть купированы антиконвульсантами. При тяжелом ацидозе и шоке (pH < 7,1) назначается соответствующее лечение и глюкоза в расчете поддержания ее уровня в крови не менее 2,5 ммоль/л.

Детям при отсутствии возможности принятия перорально сладких растворов возможен вариант орогастрального или назогастрального их введения через зонд.

Любой ребенок с подтвержденной гипогликемией не вследствие назначения инсулина должен быть госпитализирован с целью тщательного ее мониторинга и выяснения причины.

Соматистин назначается детям сврожденными формами гиперинсулинизма. При стойких гипогликемиях показаны также назначения глюкагона, диазоксида (Proglycem), октреотида (Sandostatin). Имеются данные о применении нифедепина при перманентной гипогликемии у детей раннего возраста.

С осторожностью следует таким пациентам назначать глюкокортикоиды, котрые обладают стимулирующим влиянием на гликонеогенез и приводит к гипергликемии, которая скрывает истинную клиническую картину.

Диазоксид (Proglycem) повышает уровень глюкозы путем ингибирования выработки инсулина бета-клетками. Гипергликемический эффет начинается в течение часа от приема и продолжается около восьми часов. При нормальной выделительной функции почек. Данные препарат применялся у детей с токсемией у матери, с малой массой к сроку гестации, с асфиксией.

Октеотид (Sandostatin) –аналог соматостатина, подавляющего секрецию инсулина для кратковременного и быстрого лечения гипогликемии.

Глюкагон применяется для лечения вторичного гиперинсулинизма. При внутривенном назначении глюкагона максимальный уровень глюкозы крови наблюдается в течение 5-20 минут, при внутримышечном – около 30 минут.

**Профилактика.** Для профилактики развития гипогликемии кормление ребенка нужно начинать как можно раньше после рождения и проводить его часто (не менее 8 раз в сутки как днем, так и ночью). Прежде всего, избегать голодание ребенка. Грудь (грудное молоко) необходимо давать ребенку по его требованию. Новорожденным из вышеперечисленной группы риска необходимо внимательное отношение медицинского персонала и родителей и при первых симптомах (анорексия, рвота) следует заподозрить гипогликемию. Самыми грозными осложнениями гипогликемии в младенческом возрасте являются судороги, повреждение головного мозга и смерть.

На **прогноз** влияет множество факторов, таких как, тяжесть клинической картины гипогликемии, этиология, продолжительность гипогликемии или ее эпизодов, этиология гиперинсулинизма, наличие неврологических осложнений. Консультируя родителей или членов семьи ребенка с гипогликемией, прежде всего надо их обучить узнавать симптомы гипогликемии ребенка и технику введения глюкозы. В некоторых случаях необходимо убедить родителей в необходимости постоянного присутствия глюкагона и инструктировать их по введению данного препарата.

Список литературы

* Raghuveer TS, Garg U, Graf WD. Inborn errors of metabolism in infancy and early childhood: an update. Am Fam Physician. Jun 1 2006;73(11):1981-90.
* Ishiguro A, Namai Y, Ito YM. Managing "healthy" late preterm infants. Pediatr Int. Oct 2009;51(5):720-5.
* Newborn Nursery QI Committee. Portland (ME): The Barbara Bush Children's Hospital at Maine Medical Center; 2004 Jul. Neonatal hypoglycemia: initial and follow up management. National Guideline Clearinghouse. 2004.
* Narchi H, Skinner A, Williams B. Small for gestational age neonates--are we missing some by only using standard population growth standards and does it matter?. J Matern Fetal Neonatal Med. Jan 2010;23(1):48-54.
* Laidlaw GF. Nesidioblastoma, the islet tumor of the pancreas. Am J Path. 1938;14:125-34.
* Glaser B, Thornton P, Otonkoski T, Junien C. Genetics of neonatal hyperinsulinism. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. Mar 2000;82(2):F79-86.
* Fournet JC, Verkarre V, De Lonlay P, et al. Loss of imprinted genes and paternal SUR1 mutations lead to hyperinsulinism in focal adenomatous hyperplasia. Ann Endocrinol (Paris). 1998;59(6):485-91.
* Service GJ, Thompson GB, Service FJ, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. N Engl J Med. Jul 21 2005;353(3):249-54.
* Lovvorn HN 3rd, Nance ML, Ferry RJ Jr, et al. Congenital hyperinsulinism and the surgeon: lessons learned over 35 years. J Pediatr Surg. May 1999;34(5):786-92; discussion 792-3.
* Gussinyer M, Clemente M, Cebrián R, Yeste D, Albisu M, Carrascosa A. Glucose intolerance and diabetes are observed in the long-term follow-up of nonpancreatectomized patients with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy due to mutations in the ABCC8 gene. Diabetes Care. Jun 2008;31(6):1257-9.
* Mazor-Aronovitch K, Gillis D, Lobel D, et al. Long-term neurodevelopmental outcome in conservatively treated congenital hyperinsulinism. Eur J Endocrinol. Oct 2007;157(4):491-7.
* Robertson RP, Lanz KJ, Sutherland DE, Kendall DM. Prevention of diabetes for up to 13 years by autoislet transplantation after pancreatectomy for chronic pancreatitis. Diabetes. Jan 2001;50(1):47-50.
* Newborn Nursery QI Committee. Neonatal hypoglycemia: initial and follow up management. The Barbara Bush Children's Hospital at Maine Medical Center. Jul 2004.
* Wight N, Marinelli KA. ABM clinical protocol #1: guidelines for glucose monitoring and treatment of hypoglycemia in breastfed neonates. Breastfeed Med. Autumn 2006;1(3):178-84.
* Cooper WN, Curley R, Macdonald F, Maher ER. Mitotic recombination and uniparental disomy in Beckwith-Wiedemann syndrome. Genomics. 2007;89:613-7. [
* DeBaun MR, Niemitz EL, McNeil DE, et al. Epigenetic alterations of H19 and LIT1 distinguish patients with Beckwith-Wiedemann syndrome with cancer and birth defects. Am J Hum Genet. Mar 2002;70(3):604-11. [Medline]. [Full Text].
* Gotlin RW. Diazoxide therapy in the syndrome of Beckwith-Weidemann-Coombs. J Pediatr. Aug 1973;83(2):342-3.
* Kacker A, Honrado C, Martin D, Ward R. Tongue reduction in Beckwith-Weidemann syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2000;53:1-7