

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

1-Я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

А.К. Ткаченко, А.В. Солнцева

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  
КОРРЕКЦИИ НЕОНАТАЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ  
(ГИПО-, ГИПЕРГЛИКЕМИЯ) НАРУШЕНИЙ,  
ТРЕБУЮЩИХ БЫСТРОЙ КОРРЕКЦИИ**

Минск 2006

## ГИПОГЛИКЕМИЯ

Гипогликемией следует считать уровень глюкозы в крови новорожденного 2,2 ммоль/л и ниже (в сыворотке или плазме < 1,9 ммоль/л в 1-е сутки жизни и < 2,5 ммоль/л более 24 часов жизни) независимо от срока гестации.

Комитет экспертов ВОЗ (1997) предложил считать гипогликемией новорожденных при уровне глюкозы ниже 2,6 ммоль/л.

Выделяют различные клинические формы неонатальной гипогликемии:

- I. **Ранняя неонатальная гипогликемия** (первые 6 – 12 ч жизни) – возникает у детей, родившихся от матерей с сахарным диабетом или гестационным диабетом (диабет беременных), у новорожденных со ЗВУР, при асфиксии, тяжелой форме ГБН.
- II. **Классическая транзиторная гипогликемия** (в 1-е, 2-е сутки жизни) отмечается у недоношенных новорожденных, детей со ЗВУР, любой перинатальной патологией, полицитемией и у близнецов.
- III. **Вторичная гипогликемия** возникает независимо от возраста новорожденных при перинатальном поражении ЦНС, сепсисе, гипоксии, ацидозе, гипо- и гипертермии, кровоизлияниях в надпочечники, у детей, матери которых перед родами принимали антидиабетические препараты, глюкокортикоиды, салицилаты.
- IV. **Персистирующая гипогликемия** (после 7-х суток жизни) – возникает при гиперинсулинизме, гипофункции гипофиза, надпочечников, щитовидной железы, при наследственных нарушениях обмена веществ (гликогенозах, галактеземии, болезни кленового сиропа).

Целесообразно различать гипогликемии по патогенезу (Лафранчи С., 1987).

### **I. Неонатальная транзиторная.**

A. Снижение продукции глюкозы (недоношенные и дети со ЗВУР; наследственные болезни обмена веществ).

B. Повышенная утилизация – гиперинсулинизм (дети от матерей с сахарным диабетом; тяжелая форма ГБН; неправильная установка катетера в пупочной артерии; быстрое прекращение парентерального введения глюкозы; избыточное введение глюкозы роженице в родах).

B. Сниженная продукция и повышенная утилизация глюкозы (фетальный дистресс – асфиксия, гипотермия; врожденные пороки сердца синего типа).

### **II. Стойкие, упорные гипогликемии новорожденных и детей грудного возраста.**

A. Снижение продукции или освобождения глюкозы печенью (дефекты глюконеогенеза: недостаточность фруктозо-1,6-дифосфатазы,

фосфоенолпируваткарбокскиназы, фруктозодифосфатаальдолазы. Дефекты гликогенолиза: дефицит глюкозо-6-фосфотазы (1-й тип гликогенной болезни), амило-1,6-гликозидазы – 3 тип гликогенной болезни, фосфорилазы и фосфорилазкиназы – 4 тип гликогенной болезни; гликоген-синтетазы).

Б. Снижение продукции альтернативных источников энергии (дефекты окисления жирных кислот: дефицит карнитина; дегидрогеназы ацетилкоэнзима А жирных кислот длинно-, средне- и короткоцепочечных. Дефекты кетогенеза: дефицит УМГ КоА-лиазы).

В. Снижение продукции и/или ограниченное количество субстратов (дефицит гормонов: гипопитуитаризм, изолированный дефицит гормона роста; первичная недостаточность надпочечников; дефицит глюкагона; изолированный дефицит АКТГ, дефицит адреналина).

Г. Повышенная утилизация глюкозы (эндогенный гиперинсулинизм: незидиобластоз; гиперплазия или аденома клеток островков Лангерганса; синдром Беквита-Видеманна, непереносимость лейцина. Экзогенный гиперинсулинизм: инсулиновая реакция при сахарном диабете I типа; ошибочное назначение ребенку инсулина или пероральных гипогликемических средств).

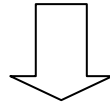
**Клиника.** В подавляющем большинстве случаев ранняя неонатальная гипогликемия протекает бессимптомно. Для наиболее тяжелой гипогликемии характерным является: глазная симптоматика, слабый крик, адинамия, приступы цианоза и апноэ, тахикардия, тахипноэ, тремор, бледность кожных покровов, анорексия и срыгивания, склонность к гипотермии и судорогам. Вторичные гипогликемии часто сочетаются с гипокальциемией и гипوماгнемией.

При сохранении стойкой гипогликемии новорожденных и детей грудного возраста необходимо проводить дифференциальный диагноз между:

- гиперинсулинизмом,
- дефицитом контринсулярных гормонов (кортизола, гормона роста, глюкагона),
- врожденными нарушениями глюконеогенеза или синтеза гликогена,
- дефекты окисления жирных кислот.

# Алгоритм диагностики стойкой гипогликемии новорожденных и детей грудного возраста

Забор крови при гипогликемии (до коррекции!) для исследования гормонов и метаболитов

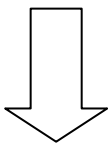


1. гормон роста ↓ → консультация эндокринолога, исключить врожденный гипопитуитаризм

2. кортизол ↓ → консультация эндокринолога, исключить дефицит кортизола или АКТГ

3. рН ↓  
лактат ↑, пируват ↑  
аланин ↑, глицерол ↑ → консультация генетиков, исключить врожденные нарушения глюконеогенеза или синтеза гликогена

4. свободные жирные кислоты (СЖК)  
кетоновые тела  
инсулин



СЖК ↑  
кетоновые тела ↑  
инсулин ↓ → кетотическая гипогликемия

СЖК ↑  
кетоновые тела ↓  
инсулин ↓ → дефекты окисления жирных кислот

СЖК ↓  
кетоновые тела ↓  
инсулин ↑ → гиперинсулинизм

С-пептид

- не определяется (экзогенный)
- нормальный или повышен (эндогенный)

**Лечение.** Парентеральное введение растворов глюкозы всегда начинают при уровне гликемии 2,2 ммоль/л и ниже. В случае гликемии ниже 2,6 ммоль/л в первые часы жизни, без ее клинических проявлений, необходимо убедиться, что начато энтеральное (парентеральное) питание ребенка в зависимости от суток его жизни, с мониторингом уровня глюкозы в крови каждые 0,5 – 1 ч. Если у ребенка имеют место клинические симптомы гипогликемии или ребенок не получает энтерального (парентерального) питания, а уровень гликемии в крови менее 2,6 ммоль/л, показано парентеральное введение 10 % раствора глюкозы, при необходимости повышая ее концентрацию до 15 %.

При сохраняющейся гипогликемии на фоне парентерального введения растворов глюкозы существует несколько подходов к коррекции гипогликемии:

1. Внутривенное введение 20% раствора глюкозы по 2 - 4 мл/кг (0,4 - 0,8 г/кг) со скоростью 1 мл/мин с последующим переходом на постоянную инфузию 10% раствора глюкозы из расчета 80 мл/кг/сутки со скоростью 2,4 – 4,8 мл/кг/ч (4 - 8 мг/кг/мин) с сохранением по возможности энтерального питания. Данный метод коррекции опасен развитием гипергликемии.
2. Сначала внутривенно, струйно вводится 10% раствор глюкозы 2 – 3 мл/кг (0,2 г/кг/мин) со скоростью 2 мл/мин, затем, приступая к постоянной инфузии данным раствором со скоростью 3,6 – 4,8 мл/кг/ч (6 – 8 мг/кг/мин) и продолжать до момента стабилизации уровня глюкозы и состояния ребенка. Максимальный объем инфузионного раствора глюкозы 80 мл/кг/сутки. Кормление во время инфузии стараться не прекращать.

Если на фоне введения глюкозы гипогликемия не ликвидирована в течение 6 часов и скорость введения глюкозы составляет более 12 - 16 мг/кг/мин, необходимо рассматривать вопрос о назначении антагонистов инсулина – глюкагона 0,1 мг/кг внутримышечно, внутривенно, подкожно или постоянное его титрование 0,2 мг/кг/мин. Кратность введения глюкагона определяется уровнем гликемии. Повторное введение препарата возможно через 20 минут. 1 флакон препарата содержит 1 мг глюкагона.

Возможная последовательность медикаментозного лечения стойкой гипогликемии представлена в таблице №1.

**ТАБЛИЦА №1****Последовательность пробного медикаментозного лечения стойкой гипогликемии у новорожденных**

Продолжительность лечения	Препарат	Доза
1-е – 3-и сутки	гидрокортизон или преднизолон	5-10 мг/кг/сутки в 3 приема, в/в, орально 2-3 мг/кг/сутки в 2 приема, в/в, орально
4-6-е сутки	соматотропин соматрем, протропин	0,5 мкг/сутки в/м 1 МЕ/сутки в/м
7-11-е сутки	диазоксид	10-25 мг/кг/сутки в 2-3 приема в/в, орально

Если у ребенка со стойкой гипогликемией и подтвержденной гиперинсулинемией ни один из способов медикаментозного лечения не эффективен, показана консультация хирурга с последующей панкреатэктомией.

Дети, рожденные от матерей инсулинзависимой формы сахарного диабета, не зависимо от уровня гликемии в крови при рождении, требуют обязательной инфузии 10% раствором глюкозы с момента рождения под постоянным лабораторным контролем уровня гликемии в крови младенца.

**ГИПЕРГЛИКЕМИЯ**

Критерием гипергликемии является уровень глюкозы крови более 6,5 ммоль/л натощак и более 8,9 ммоль/л в любое время независимо от приема пищи и проведения инфузионной терапии.

Наиболее частыми **причинами** гипергликемии являются избыточные вливания концентрированных растворов глюкозы, новорожденные с низкой массой тела, асфиксия, тяжелые поражения ЦНС, инфекции, лечение эуфиллином. Редкой причиной гипергликемии может быть неонатальный сахарный диабет.

**Клинически** отмечается отсутствие прибавки массы тела или ее отрицательная динамика (за счет усиленного глюконеогенеза и липолиза), беспокойство, жажда на фоне нормального или сниженного аппетита, глюкозурия, полиурия (осмотический диурез), быстро нарастает эксикоз, признаки метаболического ацидоза. При длительной гипергликемии в области ягодич, внутренней поверхности бедер появляются опрелости, у девочек отмечаются вульвиты, а у мальчиков баланопоститы. Отмечается увеличение печени.

**Лечение** гипергликемии начинают с уменьшения концентрации и скорости введения растворов глюкозы. При упорной гипергликемии

показано применение инсулина короткого действия (Актрапид НМ, Инсуман Рапид – инсулин человеческий; Инсулин С, Иллетин II регулярный, Актрапид МС – инсулин животный) в дозе 0,01 – 0,1 ЕД/кг/ч внутривенно микроструйно, у крупных детей подкожно 0,01 – 0,1 ЕД/кг каждые 1 – 4 часа. Доза препарата оптимальна при уровне глюкозы в крови 3,5 – 9,0 ммоль/л. Инсулин вводится на минимальном объеме 0,9% физиологического раствора (0,1 мл) или 5% глюкозы. Через 1 – 3 суток от начала инсулинотерапии у детей с массой более 2000г, переходят на более редкие подкожные инъекции инсулина в общей суточной дозе 0,3 – 0,5 ЕД/кг. Целесообразно кормление таких детей грудным молоком.

1 флакон препарата содержит 100 ЕД инсулина – 1 мл.

## НЕОНАТАЛЬНЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Различают **III формы** неонатального диабета:

**I. Транзиторный** (транзиторно сниженная активность  $\beta$  – клеток поджелудочной железы, нормализующаяся к 2-х недельному возрасту);

**II. Транзиторный с поздним рецидивом;**

**III. Перманентный** – врожденный сахарный диабет (в следствии изолированной аплазии или гипоплазии  $\beta$  – клеток или пороками развития поджелудочной железы. Возможно повреждение  $\beta$  – клеток некоторыми  $\beta$  – цитотропными вирусами: Коксаки В, паротита, краснухи, ветряной оспы, кори, цитомегаловирусами, а также лекарственными веществами: вакор, стрептозоцин, аллоксанпентамидин, диазоксид,  $\beta$  – адреномиметики, тиазиды, дилантин,  $\alpha$  - интерферон).

Неонатальный сахарный диабет диагностируется при стойком повышении уровня глюкозы в крови выше 9,0 ммоль/л в нескольких пробах перед кормлением и более 11 ммоль/л через час после кормления, в моче более 1% глюкозы. Чаще встречается у глубоко недоношенных детей. Для врожденного (перманентного) сахарного диабета характерно нарастание уровня гликемии в динамике и чаще он проявляется на 3 – 4 неделях жизни.

**Для клинической и лабораторной картины** врожденного сахарного диабета характерны дегидратация, гипергликемия, глюкозурия, не выраженный метаболический ацидоз с клиническими проявлениями, как при гипергликемии.

**Лечение.** При транзиторном сахарном диабете лечебные мероприятия аналогичны как при гипергликемии.

В случае врожденного сахарного диабета (перманентный), на первом этапе применяют инсулин короткого действия (Актрапид НМ, Инсуман Рапид – инсулин человеческий; Инсулин С,

Иллетин II регулярный, Актрапид МС – инсулин животный) в дозе 0,05 – 0,1 ЕД/кг/ч. В зависимости от тяжести состояния препарат можно вводить внутривенно микроструйно на минимальном количестве 0,9% физиологическом растворе (0,05 – 0,1 мл) или подкожно каждые 1 – 4 часа. В случае подкожного введения препарата с интервалом более 1 часа разовая доза инсулина пропорционально увеличивается длительности интервала. Суточную дозу инсулина подбирают таким образом, чтобы уровень глюкозы в крови не повышался более 10 – 12 ммоль/л и не снижался ниже 3,5 ммоль/л. Суточная доза инсулина обычно составляет 1 – 1,4 ЕД/кг. В последующие сутки жизни после начала инсулинотерапии переходят на подкожные инъекции средней продолжительности действия инсулина (Хумулин N, Монотард НМ, Протафан НМ – инсулин человеческий) в суточной дозе 1,0 – 1,5 ЕД/кг в 2 – 4-х инъекциях. При эксикозе инфузионную терапию проводят 5% раствором глюкозы. При кишечной дисфункции назначают ферменты. Диагностика причин персистирующей гипогликемии помимо рутинных общеклинических методов обследований включает в себя определение КОС, глюкозы и ацетона в моче, кетоновых тел, свободных жирных кислот, лактата, аланина, мочевой кислоты, инсулина, гормона роста, кортизола, глюкагона, ТТГ, Т3,4 (таблица №3). В таблице №2 представлены диагностические критерии персистирующей гипогликемии до и после парентерального введения глюкагона.

**ТАБЛИЦА №2**

**Диагностические критерии персистирующей гипогликемии до и после парентерального введения глюкагона**

ПОКАЗАТЕЛИ	Гиперинсулинизм		Гипопитуитаризм		Дефект метаболизма	
	до	После	До	после	до	После
Глюкоза	↓	↑↑↑	↓	↑/н	↓	↓/н
Кетоновые тела	↓	↓	н/↓	Н	↑	↑
Свободные жирные кислоты	↓	↑	н/↓	Н	↑	↑
Лактат	Н	Н	Н	Н	↑	↑↑
Аланин	Н	?	Н	Н	↑	↑↑
Мочевая кислота	Н	Н	Н	Н	↑	↑↑
Инсулин	↑↑	↑↑↑	н/↑	↑	н	↑
Гормон роста	↑	↓	↓	↓	↑	↑
Кортизол	↑	↓	↓*	↓*	↑	↑
ТТГ, Т4	н	Н	↓*	↓*	н	Н

↓\* - результат может быть различным в зависимости от степени гипопитуитаризма  
н – норма, ? – неизвестно



**ТАБЛИЦА №3****Гомеостатические нормативные показатели для новорожденных**

ПОКАЗАТЕЛИ	СИСТЕМА СИ
Лактат	0,4 – 2,0 ммоль/л
Пируват	0,03 – 0,16 ммоль/л
Лактат/пируват	5,9 – 25
Аланин	0,18 – 0,48 ммоль/л
Глицерол	0,03 – 0,1 ммоль/л
Свободные жирные кислоты	0,2 – 1,2 ммоль/л
Кетоновые тела	5,4 ± 1,3 ммоль/л
Инсулин	2,8 – 13,5 мЕ/л
Гормон роста (СТГ)	> 10 нг/мл
Кортизол	120 – 720 нмоль/л (8 утра)
С – пептид	0,18 – 0,52 нмоль/л
Т3	1,54 – 3,5 нмоль/л
Т4	85 – 252 нмоль/л
ТТГ	1,0 – 5,0 мЕ/л
Глюкоза	2,6 – 5,5 ммоль/л