

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).

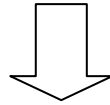
Клиника. В подавляющем большинстве случаев ранняя неонатальная гипогликемия протекает бессимптомно. Для наиболее тяжелой гипогликемии характерным является: глазная симптоматика, слабый крик, адинамия, приступы цианоза и апноэ, тахикардия, тахипноэ, тремор, бледность кожных покровов, анорексия и срыгивания, 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

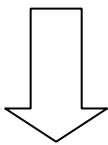


1. гормон роста ↓ → консультация эндокринолога,
исключить врожденный гипопитуитаризм

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 имеются 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 β – 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 β – клеток или пороками развития поджелудочной железы. Возможно повреждение β – клеток некоторыми β – цитотропными вирусами: Коксаки В, паротита, краснухи, ветряной оспы, кори, цитомегаловирусами, а также лекарственными веществами: вакор, стрептозоцин, аллоксанпентамидин, диазоксид, β – адреномиметики, тиазиды, дилантин, α - 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