

# Гипогликемия и гипергликемия у новорожденных

- Глюкоза крови является одним из компонентов внутренней среды организма и концентрация ее в крови поддерживается на относительно постоянном уровне.
- В настоящее время гипогликемия и/или гипергликемия рассматривается как маркер остро развившегося критического состояния, зачастую отражающего его тяжесть.

- В 1959 году Корнблат М. описал 8 детей, рожденных от
- матерей с гестозами, у которых клинические признаки (апноэ, цианоз, кома, судороги) были связаны с уменьшением концентрации глюкозы и были купированы внутривенной ее инфузией.
- Кроме того, впоследствии у двух детей из этой группы развились тяжелые неврологические нарушения, а один ребенок погиб. Эти наблюдения послужили толчком к многочисленным исследованиям, целью которых являлось выявление **критического уровня глюкозы и частоты гипогликемий у новорожденных.**

- У плода примерно 50% всей энергетической потребности организма обеспечивает глюкоза. Еще половину – аминокислоты и лактат.
- Глюкоза трансплацентарно попадает к плоду по градиенту концентрации, поэтому уровень глюкозы в плазме крови плода в норме составляет примерно 60-80% от концентрации глюкозы в плазме матери (беременной женщины).
- **Таким образом, плод практически целиком зависит от уровня глюкозы в крови матери, так как сам активно ее образовывать не может.**

- Если же потребности тканей плода не могут быть обеспечены из-за гипогликемии у матери или плацентарной недостаточности, то плод может использовать альтернативные источники энергии, такие **как кетоновые тела, полученные при окислении жирных кислот.**

- Инсулин не проходит **трансплацентарно**, и поэтому его уровень у плода не зависит от уровня у матери.
- $\beta$ -клетки поджелудочной железы плода только в последний триместр беременности становятся **чувствительными к концентрации глюкозы.**

- При низком поступлении глюкозы, длительно сохраняющемся, ткани плода начинают продукцию глюкозы, сначала путем **гликогенолиза, а затем и глюконеогенеза.**
- Кроме того, происходят комплексные изменения в метаболизме глюкозы, влияющие на рост и развития плода и имеющие непредсказуемые метаболические изменения в последующем

- Доказано, что в/в введение глюкозы у взрослых подавляет эндогенное образование глюкозы за счет увеличения синтеза инсулина.
- Такое же явление доказано у здоровых новорожденных, а у больных указанный эффект менее выражен, особенно у недоношенных детей.



- При рождении у новорожденного должно произойти достаточно резкое переключение на самостоятельное образование глюкозы.
- Создание нормогликемии зависит от достаточного количества гликогена, зрелости механизмов глюконеогенеза и гликогенолиза

# Поэтому....

- В постнатальном периоде поддержание гомеостаза глюкозы зависит от баланса между синтезом глюкозы печенью и потреблением ее тканями.
- У доношенных новорожденных глюкоза потребляется со скоростью от 4 до 6 мг/кг/мин, у плода в 3 триместре беременности и недоношенных детей приблизительно в 1- 1,5 раза больше (8–9 мг/кг/мин).
- **Некоторые патологические процессы, возникающие в неонатальном периоде, приводят к увеличению потребления глюкозы тканями.**

# Какие...

- при **ГИПОКСИИ** из-за неэффективного анаэробного гликолиза или холодовом стрессе из-за активации симпатической нервной системы и повышенной продукции гормонов щитовидной железы.
- С другой стороны, при полноценном энтеральном питании глюкоза, путем глюконеогенеза, происходит из аминокислот и глицерина, галактоза, образовавшаяся путем гидролиза лактозы в кишечнике, увеличивает синтез печеночного гликогена.

## **Недоношенные дети имеют многочисленные причины для развития гипогликемии**

- меньше энергетические запасы (гликоген печени и жир).
- они имеют более высокие концентрации инсулина.
- у недоношенных новорожденных гораздо хуже развиты механизмы **глюконеогенеза**.

- **Критерием гипогликемии у новорожденных считается уровень глюкозы менее 2,6 ммоль/л в любые сутки жизни.**
- Большинство исследователей указывают, что на уровень гликемии значительно влияют тип вскармливания, время прикладывания к груди, срок гестации и т.д.
- В случае симптоматической гипогликемии у новорожденных и уровне глюкозы менее 2,6 ммоль/л лечение должно быть начато как можно быстрее, так как этот уровень коррелирует с возникновением неврологических нарушений».

- При интерпретации полученных данных необходимо учитывать некоторые моменты, которые могут искажать истинный уровень глюкозы в крови: метод определения, место забора крови, сопутствующие состояния
- **цельная кровь**, взятая для анализа, хранится при комнатной температуре, то концентрация глюкозы снижается на 7% в час, поэтому эритроциты должны быть максимально быстро отделены от сыворотки (центрифугирование).
- **артериальная кровь** имеет более высокие концентрации глюкозы, чем венозная. Если имеются нарушения микроциркуляции, то концентрация глюкозы в капиллярной крови может быть существенно изменена.

- уровень глюкозы в плазме крови в среднем на 18% выше, чем в цельной крови, поэтому величина гематокрита существенно влияет на этот показатель. Особенно это актуально для новорожденных, учитывая их склонность к полицитемии
- Гипербилирубинемия, повышение уровня мочевой кислоты и гемолиз также приводят к ложному занижению концентрации ГЛЮКОЗЫ

- на концентрацию глюкозы крови влияет время кормления. Если ребенок не получает адекватное Энтеральное питание в первые 24 часа жизни, то «лабораторная» гипогликемия отмечается у **43%** новорожденных.
- даже при очень низких уровнях глюкозы (менее 1,1 ммоль/л) у доношенных детей, рано начатое грудное вскармливание, профилактика гипотермии (контакт «кожа к коже» матери и ребенка) позволяет достичь достаточного уровня глюкозы в первые 48 часов жизни без дополнительной фармакологической поддержки.



- Глюкометр показывает большой диапазон в значениях по сравнению с лабораторными методами, особенно при низких концентрациях глюкозы, и не доказана **надежность метода в подтверждении гипогликемии у новорожденных.**
- Ценность определения глюкозы в артериальной крови выше, чем капиллярные значения, и капиллярные значения выше, чем в венозной крови.

# Факторы риска развития ГИПОГЛИКЕМИИ у новорожденных:

- сахарный и гестационный диабет у матери
- нарушение толерантности к глюкозе,
- преэклампсия, гипертоническая болезнь ,
- применение наркотиков,  $\beta$ -блокаторов, оральных сахар понижающих препаратов,
- инфузия глюкозы во время родов.
- несмотря на рекомендации ВОЗ(питание), только 28,9% женщин получают какую-либо пищу во время родов.
- у новорожденных детей наиболее часто гипогликемию вызывает индометацин, назначенный для закрытия открытого артериального протока и гепарин.
- описаны случаи гипогликемии у новорожденных детей, родившихся от матерей больных эпилепсией и получавших противоэпилептические препараты (вальпроевая кислота, фенитоин) во время беременности

- Рекомендации ВОЗ: У всех новорожденных из «групп риска» и больных детей должно проводиться наблюдение за уровнем глюкозы в крови.
- Новорожденные из групп риска при отсутствии симптомов гипогликемии, должны быть обследованы в течение двух часов после рождения и наблюдаться с интервалом 4-6 часов при неконтролируемом энтеральном питании, либо инфузионной нагрузке. Максимальный риск гипогликемии в первые 24 часа, но, как правило, сохраняется до 72 часов.
- При сохраняющейся гипогликемии ниже 2,6 ммоль/л начать инфузионную терапию.

- Особенно часто отмечена гипогликемия у охлажденных детей. Показано, что если ректальная температура у новорожденных ниже  $35^{\circ}\text{C}$ , то гипогликемия встречается у 57% детей.
- Это очень важное исследование, показавшее, что гипогликемия, как правило, вторична, т.е. сначала нарушается способность поддерживать температурный баланс и лишь потом способность сохранять нормогликемию.

- Osier F. с соавторами, обследовавшие 3742 детей в 2003 году в Кении, установили, что у 23% новорожденных, поступивших в больницу, была зарегистрирована гипогликемия.
- Смертность у них была 45,2% по сравнению с 19,6% у «нормогликемичных» новорожденных ( $p < 0,001$ ). Гипергликемия обнаружена у 2,7% детей, и было связана с более высокой смертностью, чем «нормогликемичных» детей, 14,0% против 3,8% соответственно ( $p < 0,001$ ).

# КЛАССИФИКАЦИЯ НЕОНАТАЛЬНЫХ ГИПОГЛИКЕМИЙ

(Cornblath & Schwartz, 1993)

- Ранняя неонатальная гипогликемия (первые 6-12 часов жизни). Группа риска: дети с ЗВУР, от матерей с сахарным диабетом, тяжелой ГБН или асфиксией.
- Классическая транзиторная гипогликемия (12-48 часов жизни). Группа риска: недоношенные, дети с ЗВУР, близнецы, новорожденные с полицитемией.
- Вторичная гипогликемия (независимо от возраста). Группа риска: сепсис, нарушения температурного режима, внезапное прекращение инфузий глюкозы, кровоизлияния в надпочечники, поражения нервной системы, у детей, матери которых перед родами принимали антидиабетические препараты, глюкокортикоиды, салицилаты.

• Перенатальная гипогликемия (после 7 суток)

# Причины:

- а) дефицит гормонов (кортизол)
- б) гиперинсулинизм (аденома клеток островков Лангерганса)
- в) болезни, связанные с нарушением синтеза аминокислот (болезнь кленового сиропа)
- г) болезни, связанные с нарушением окисления жирных кислот (дефицит длинно- и короткоцепочечных жирных кислот)
- д) болезни, связанные с нарушением образования глюкозы печенью

- Концентрация глюкозы у новорожденного в крови вены пуповины составляет от 60 до 80% от концентрации в венозной крови матери. Сразу же после рождения ее концентрация снижается, а через 2-3 часа после рождения начинает повышаться и стабилизироваться.
- Это повышение обусловлено «выбросом» глюкозы печенью и составляет 4-6 мг/кг·мин.



# Группы высокого риска новорожденных по развитию гипогликемии

- Введение глюкозы в родах
- Лекарственные препараты
- Диабет во время беременности или нарушение толерантности
- Преэклампсия или повышение давления во время беременности
- Рождение, предыдущих детей с крупной массой тела

- Нарушения адаптации
- Асфиксия новорожденного
- Гипотермия
- Повышение вязкости крови
- Полицетемический синдром
- Инфекционный процесс

- врожденные пороки сердца
- Нарушения развития плода
- Гиперинсулинизм
- Эндокринные заболевания
- Нарушения метаболизма

# Клинические проявления

- первыми чаще появляются симптомы со стороны глаз (плавающие круговые движения глазных яблок, нистагм, снижение тонуса глазных мышц);
- слабый высокочастотный пронзительный неэмоциональный крик,
- слабость, срыгивания, анорексия;
- вялость, бедность движений или тремор, подергивания, повышенная возбудимость, раздражительность, повышенный рефлекс Моро.

- судороги;
- апноэ;
- перiorальный, общий или акроцианоз;
- нестабильность температуры тела;
- кому;
- тахикардию, тахипноэ;
- артериальную гипотензию;
- повышенное потоотделение;
- бледность кожных покровов.

- Общепринятым мнением является, что у детей из групп риска первое определение глюкозы в крови должно быть сделано через 30 минут после рождения, а далее каждые 3 часа в течение первых двух суток. В последующие трое суток каждые 6 часов, а начиная с 5 суток жизни – 2 раза в сутки. Связано это с тем, что чаще всего низкие концентрации глюкозы наблюдаются в первые 3 суток

- Если у новорожденного отмечается **персистирующая** гипогликемия, необходимо установить причину данного состояния.
- Прежде всего, необходимо провести тщательную оценку клинического состояния новорожденного.
- Необходимо помнить, что неонатальная гипогликемия может быть проявлением наследственных синдромов, которые далеко не всегда дают развернутую клиническую картину в неонатальный период.

# Лечение

- Как указывают эксперты ВОЗ для новорожденных, не имеющих клинических признаков гипогликемии (бессимптомное течение), концентрация глюкозы крови должна поддерживаться более 2,6 ммоль/л.
- По мнению экспертов ААП «Ни одно исследование не показало, что лечение бессимптомной гипогликемии имеет лучшее краткосрочные или долгосрочные результаты, чем исход без лечения.
- Кроме того, нет доказательств того, что младенцы с бессимптомной гипогликемией имеют пользу от лечения или добавки, такие как вода, глюкоза, молочные смеси или другие жидкости»
- необходимо помнить, что такой ребенок требует очень тщательного наблюдения, поскольку, несмотря на отсутствие симптоматики гипогликемии у него происходит усиленная выработка катехоламинов, что приводит к снижению перистальтики кишечника, перевариванию лактозы, а, соответственно, образованию глюкозы



# **Если концентрация глюкозы крови у новорожденного ребенка ниже 2,6 ммоль/л, то эксперты ВОЗ рекомендуют**

- новорожденный должен получать питание. Если же он не может находиться на грудном вскармливании, то ему можно
- давать молоко (смесь) из бутылочки или через зонд;
- измерение глюкозы крови должно быть повторено через 1 час и перед следующим кормлением (через 3 часа). Если концентрация глюкозы менее 2,6 ммоль/л, то надо рассматривать вопрос о внутривенном введении глюкозы;
- если средства для внутривенного введения глюкозы отсутствуют или недоступны, то дополнительное питание нужно дать через зонд;
- грудное вскармливание продолжать.

- 2мл/кг 10% глюкоза
- постоянная инфузия глюкозы (декстрозы) 6-8 мг/кг мин.
- Если гипогликемия сохраняется, то скорость инфузии может быть увеличена до 10 мл/кг·час (по шагово на 2 мг/кг/мин) 10% раствора глюкозы .
- нельзя допускать гипергликемии (повышение концентрации глюкозы крови более 4,5 ммоль/л.

# Персистирующая гипогликемия: более 7 дней

- Нагрузка более 12мг/кг/мин
- Решить вопрос о введении глюкагона при нагрузке более 10 мг/кг/мин
- снижать на 2 мг/кг/мин каждые 6 часов при нормогликемии.

- Гидрокортизон или преднизолон можно использовать, если не поддается терапии внутривенной инфузией глюкозы в течение 24-48 часов.
- Глюкокортикоиды в данной ситуации не могут быть использованы более 2 суток;

# Последствие гипогликемии

- Максимальные статистически достоверные различия выявлены: при оценке моторного и умственного развития при использовании порогового уровня глюкозы = 2,5 ммоль/л; ДЦП и задержка психомоторного развития у детей, перенесших гипогликемию, выявлена в 5 раз чаще, чем у детей без гипогликемии, но в возрасте 7,5 лет, группы были практически сравнимы

# Гипергликемия

- **Неонатальный сахарный диабет** — редко встречающееся гетерогенное по этиологии заболевание, проявляющееся в первые 6 месяцев жизни. Различают две основные клинические группы:
- **транзиторный (преходящий) неонатальный сахарный диабет**
- **перманентный (персистирующий) неонатальный сахарный диабет.**
- На долю транзиторного приходится около 50% случаев неонатального сахарного диабета. Симптомы транзиторного неонатального сахарного диабета спонтанно исчезают в среднем к возрасту 12 недель жизни. Дети в последующем не требуют лечения, хотя считается, что у половины из них сахарный диабет может проявиться повторно в старшем возрасте – чаще на втором и третьем десятке жизни как сахарный диабет 1-го типа.
- В противоположность ему перманентный неонатальный сахарный диабет требует назначения инсулина.

# Клинические проявления

- Типичны полиурия, тяжелые дегидратация, ацидоз, кетонемия, кетонурия (редко), вялое сосание, стойкая гипергликемия (более 10—11 ммоль/л) и глюкозурия
- Диагностируют при стойком повышении уровня глюкозы в крови — более 11 ммоль/л. Обычно развивается у детей низкого гестационного возраста (менее 30 нед.)
- Инфузионная поддерживающая терапия для коррекции нарушенных водно-электролитного и кислотно-основного баланса, инсулин микроструйно в дозе 0,04—0,1 ЕД/кг/ч в минимальном количестве изотонического раствора натрия хлорида (0,05—0,1 мл). Необходим мониторинг за уровнями глюкозы, натрия, калия, кальция, КОС. Гипергликемия сохраняется обычно до начала 3-й недели жизни. Суточная доза инсулина обычно небольшая - 3—4 ЕД/кг.