

# **ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГИПОГЛИКЕМИИ НОВОРОЖДЕННЫХ**

Минск БГМУ 2023

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
2-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

# ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГИПОГЛИКЕМИИ НОВОРОЖДЕННЫХ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2023

УДК 612.352.121-053.31-07-08(075.8)  
ББК 57.33я73  
Д44

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве  
учебно-методического пособия 15.02.2023 г., протокол № 2

Авторы: И. А. Логинова, И. И. Саванович, А. А. Устинович, Е. Н. Альфёрович, Н. В. Микульчик

Рецензенты: канд. мед. наук, доц., доц. 1-й каф. детских болезней Белорусского государственного медицинского университета А. К. Ткаченко; каф. неонатологии Белорусской медицинской академии последипломного образования

**Диагностика и лечение гипогликемии новорожденных : учебно-методическое пособие / И. А. Логинова [и др.]. – Минск : БГМУ, 2023. – 28 с.**  
ISBN 978-985-21-1272-7.

Отражены сведения об особенностях обмена глюкозы у новорожденных, критериях гипогликемии, классификация нарушений углеводного обмена в неонатальный период, лечебно-диагностические мероприятия при гипогликемии. Представлены современные данные о состоянии здоровья детей, родившихся от матерей с сахарным диабетом.

Предназначено для студентов 6-го курса педиатрического факультета.

УДК 612.352.121-053.31-07-08(075.8)  
ББК 57.33я73

---

Учебное издание

**Логинова** Ирина Андреевна  
**Саванович** Ирина Ивановна  
**Устинович** Алла Анатольевна и др.

## **ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГИПОГЛИКЕМИИ НОВОРОЖДЕННЫХ**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск И. И. Саванович  
Редактор А. М. Мурашко  
Компьютерная вёрстка О. В. Лавникович

Подписано в печать 14.04.23. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,5. Тираж 50 экз. Заказ 183.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-21-1272-7

© УО «Белорусский государственный  
медицинский университет», 2023

## МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

**Тема:** «Диабетическая эмбриопатия».

**Общее время занятия:** 7 ч.

При рождении у новорожденного должно произойти достаточно резкое переключение на самостоятельное образование глюкозы путем активации четырех метаболических путей. Нарушение хотя бы одного из них прерывает процессы постнатальной адаптации, прежде всего ЦНС, что требует проведения неотложных мероприятий.

**Цель занятия:** сформировать у студентов четкие, систематизированные знания, которые позволят своевременно диагностировать данную патологию, назначить неотложную эффективную терапию.

**Задачи занятия:**

1. Проанализировать частоту неонатальных гипогликемий.
2. Уточнить критерии гипогликемии у доношенных и недоношенных новорожденных.
3. Закрепить знания путей метаболизма глюкозы в организме плода и новорожденного.
4. Охарактеризовать аэробный и анаэробный пути гликолиза.
5. Изучить современную классификацию неонатальных гипогликемий.
6. Научиться оценивать клинические проявления неонатальных гипогликемий различной степени тяжести.
7. Освоить алгоритм диагностики неонатальных гипогликемий.
8. Охарактеризовать влияние гипогликемии на нервно-психическое развитие новорожденных.
9. Овладеть практическими навыками коррекции гипогликемических состояний новорожденных.

**Требования к исходному уровню знаний.** Для полного усвоения темы необходимо повторить:

1. Строение и эндокринная функция поджелудочной железы (из нормальной анатомии и нормальной физиологии).
2. Цикл Кребса и цикл Эмбдена–Мейергофа (из биоорганической химии).
3. Четыре метаболических пути поддержания неонатального гомеостаза глюкозы (из эндокринологии).
4. Лекарственные препараты для коррекции гипогликемических состояний у новорожденных (из клинической фармакологии).

**Контрольные вопросы из смежных дисциплин:**

1. Эндокринная часть поджелудочной железы, развитие, строение, гормоны.
2. Охарактеризуйте аэробный путь гликолиза.

3. Особенности анаэробного гликолиза.
4. Опишите гликогенолиз, гликонеогенез, липолиз и кетогенез.
5. Охарактеризуйте основные препараты для лечения гипогликемии новорожденных: глюкагон, гидрокортизон, актреотид.

**Контрольные вопросы по теме занятия:**

1. Нарушения обмена глюкозы в МКБ-10.
2. Особенности обмена глюкозы у плода и новорожденного.
3. Факторы, способствующие поддержанию нормогликемии.
4. Факторы, приводящие к увеличению потребления глюкозы у новорожденных.
5. Причины и факторы риска развития гипогликемии новорожденных.
6. Современные диагностические критерии гипогликемии.
7. Основные симптомы гипогликемии у новорожденных.
8. Тактики коррекции гипогликемии у новорожденных.

**Задания для самостоятельной работы студента:**

1. Разработать диагностический алгоритм неонатальных гипогликемий.
2. Провести сравнительный анализ основных тактик выведения новорожденных из гипогликемических состояний.

## **АКТУАЛЬНОСТЬ. ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА**

Глюкоза крови является одним из компонентов внутренней среды организма, концентрация ее в крови поддерживается на относительно постоянном уровне. Очевидно, что обсуждаемая проблема неразрывно связана с учением о постоянстве внутренней среды организма.

Основоположником учения о постоянстве внутренней среды организма (гомеостазе) является Клод Бернар (1813–1878). Широко известна его формулировка: «Постоянство внутренней среды — залог свободной и независимой жизни», которая является весьма актуальной и в настоящее время. В наиболее четком и ясном виде положения своего учения он сформулировал в 1871 г., незадолго до смерти.

На протяжении полутора столетий различные научные школы разрабатывают проблемные вопросы, впервые сформулированные этим великим физиологом. К. Бернар впервые установил происхождение глюкозы крови и доказал, что она поступает в кровь из печени. Он установил, что в печени глюкоза скапливается и превращается в гликоген, а при недостаточном содержании сахара в крови гликоген печени снова превращается в глюкозу. Именно ему принадлежит предположение о ферментативном характере расщепления углеводов, о наличии фермента, быстро превращающего сахар крови в молочную кислоту, о том, что этот фермент встречается в мышцах,

в печени, особенно же много его в эмбриональной ткани. К. Бернар впервые описал развитие гипергликемии у больного с постгеморрагическим шоком.

В настоящее время гипогликемия и/или гипергликемия рассматривается как маркер остро развившегося критического состояния, зачастую отражающего его тяжесть и инсулиновую резистентность. Не последнюю роль в ее развитии играют контринсулярные гормоны, обеспечивающие регуляцию гомеостаза в норме и в условиях критического состояния.

Вначале гипогликемия была описана у детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом, поэтому повреждения ЦНС связывали не только с нарушениями обмена глюкозы, но и с другими патогенетическими звеньями диабетической фетопатии.

В 1959 г. М. Корнблат 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.

## **ВОПРОСЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА. ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ГЛЮКОЗЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ**

У плода примерно 50 % всей энергетической потребности организма обеспечивает глюкоза, а еще половину — аминокислоты и липиды (триглицериды, холестерин, свободные жирные кислоты частично проникают через плаценту). 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). Потребление глюкозы плодом достаточно высокое и составляет приблизительно 7 г на 1 кг веса в сутки или 5 мг/кг в минуту. Указанная величина примерно равна эндогенному образованию глюкозы из гликогена после рождения.

Установлено, что ферментативные системы, участвующие в глюконеогенезе и гликогенолизе, имеются в печени плода, по крайней мере, в третьем триместре беременности, но остаются в эмбриональный период неактивными, если исключено действие дополнительных факторов, например, голодание матери. Хотя печень плода содержит в 3 раза больше гликогена, чем печень взрослого человека, при рождении печеночный гликоген составляет всего 1 % от общих запасов энергии. 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 кетонные тела, полученные при окислении жирных кислот.

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 развитие плода и имеющие непредсказуемые метаболические изменения в последующем. 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. Именно в этот момент они заметно увеличиваются в объеме. Напротив, при низком поступлении глюкозы к плоду повышается чувствительность тканей к инсулину и возникает усиленное поступление глюкозы внутрь клеток.

Продолжающийся дефицит глюкозы приводит к нарушению функций  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и снижению выработки ими инсулина. Кроме того, на этом фоне возникает блокирование «проксимального» сигнала инсулина в печени, приводящего к повышению активности фосфоэнолпируват карбоксилазы (фермента глюконеогенеза) и повышению синтеза глюкозы, а, соответственно, гипергликемии. При этом необходимо учитывать, что длительная гипергликемия, подобно тому, как это происходит при гестационно зависимом сахарном диабете у женщин, может вызвать как снижение синтеза инсулина, так и снижение чувствительности тканей к нему. Все это, отчасти, объясняет склонность детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) как к гипо-, так и гипергликемиям.

Баланс между глюконеогенезом и гликогенолизом поддерживается с помощью ферментов: глюкогенсинтетазы и фосфорилазы соответственно. Протеинкиназы, активируя повышение циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в гепатоците, стимулируют активность печеночной фосфорилазы и инактивируют глюкогенсинтетазу. Таким образом, повышение уровня цАМФ в гепатоците стимулирует гликогенолиз, а снижение — глюконеогенез. Изменение уровня цАМФ в гепатоцитах зависит от гормонов, регулирующих метаболизм глюкозы. Это инсулин и так называемые контринсулярные (противорегулирующие) гормоны (глюкагон, соматостатин, катехоламины, кортизол).

Основными контринсулярными гормонами являются глюкагон и адреналин. Адреналин стимулирует выброс из клеток лактата и аланина, стимулируя периферические  $\beta$ -рецепторы. Другие гормоны действуют перmissive-но, а кортизол оказывает очень кратковременный эффект на уровень глюкозы

крови. Выработку инсулина стимулирует повышение глюкозы крови. Уровень цАМФ в гепатоците снижается в присутствии инсулина, таким образом, стимулируя синтез гликогена. В большинство тканей, в том числе и в мозг, глюкоза поступает по градиенту концентрации, но мышечные, жировые клетки, а также гепатоциты являются инсулинзависимыми. Внутриклеточная глюкоза фосфорилирована. Когда в клетках происходит окисление жирных кислот цитоплазматической глюкозо-6-фосфатазой, ее концентрации возрастают, ингибируя активность гексокиназы, таким образом, уменьшая способность клетки фосфорилировать глюкозу. В целом, окисление жира в клетках снижает образование глюкозы в них и стимулирует глюконеогенез в печени. Таким образом, в организме поддерживается баланс между образованием глюкозы и ее использованием.

На протяжении последних трех–четырёх десятилетий появилась возможность, используя глюкозу, меченую радиоактивными изотопами, оценить продукцию глюкозы новорожденных. Так, S. C. Kalhan с соавторами, исследуя образование глюкозы у детей, начиная со вторых суток жизни, получили величины 4,3–8,5 мг/кг/мин. Другие исследователи приводят меньшие значения глюконеогенеза (3,8–4,9 мг/кг/мин). Доказано, что инфузия глюкозы у взрослых подавляет эндогенное образование глюкозы за счет увеличения синтеза инсулина. Аналогичные данные зафиксированы у здоровых новорожденных, а у больных указанный эффект менее выражен, особенно у глубоко недоношенных детей. Эти исследования доказывают вариабельность контррегулирующего ответа у больных и недоношенных новорожденных.

Еще один интересный факт, установленный относительно недавно: высокое потребление экзогенной глюкозы в третьем триместре беременности беременной женщиной приводит к развитию гипокальциемии. Этот эффект связывают со стимуляцией глюкозой синтеза энтероглюкагона и гастрина, приводящих к высокой продукции кальцитонина, с последующим снижением концентрации кальция в крови. Согласно этим же наблюдениям, прием глюкозы не влияет на концентрацию магния в крови. С другой стороны, показано, что у женщин, имевших транзиторную гипогликемию во время беременности, чаще развивается преэклампсия.

При рождении у новорожденного должно произойти достаточно резкое переключение на самостоятельное образование глюкозы. Поддержание нормогликемии зависит от достаточного количества гликогена, зрелости механизмов глюконеогенеза и гликогенолиза, а также интегрированного эндокринного ответа. Большое значение в нем отводится катехоламинам, активирующим, совместно с глюкагоном, печеночную фосфоорилазу, стимулирующую гликогенолиз. Катехоламины также стимулируют липолиз и ферменты, участвующие в глюконеогенезе. Повышение секреции кортизола стимулирует печеночную глюкозо-6-фосфатазу и выброс гепатоцитами глюкозы.



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 третьем триместре беременности и у 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. Это происходит при гипоксии из-за неэффективного анаэробного гликолиза, а также при холодовом стрессе вследствие активации симпатической нервной системы и повышенной продукции гормонов щитовидной железы.

С другой стороны, при полноценном энтеральном питании глюкоза путем глюконеогенеза синтезируется из аминокислот и глицерина; галактоза, образовавшаяся путем гидролиза лактозы в кишечнике, увеличивает синтез печеночного гликогена. Энтеральное питание также способствует образованию кишечных пептидов (инкретинов), стимулирующих секрецию инсулина. Инсулин тормозит образование глюкозы гепатоцитами, способствуя образованию гликогена. Недоношенные дети имеют многочисленные причины для развития гипогликемии: во-первых, у них меньше энергетические запасы (гликоген печени и жир); во-вторых, они имеют более высокие концентрации инсулина; в-третьих, у недоношенных новорожденных гораздо хуже развиты механизмы глюконеогенеза. Так, R. Hume и A. Burchell установили низкую концентрацию микросомальной глюкозо-6-фосфатазы в печени у детей, родившихся на сроке гестации 24–36 нед. Интересно, что низкие концентрации указанного фермента в данной группе сохранялись до 1 года жизни. Кроме того, у недоношенных снижены концентрации других метаболитических субстратов (жирных кислот), а некоторые исследователи обнаружили у недоношенных детей низкие концентрации глюкагона.

Вышеуказанные изменения еще более характерны для «незрелых к сроку гестации» детей. Кроме недоношенности и незрелости к сроку гестации, имеется еще достаточно большое количество состояний неонатального периода, сопровождающихся гипогликемией. Наиболее частые причины — перенесенная асфиксия, сепсис, гипотермия, полицитемия, наличие сахарного диабета у матери.

## **КРИТЕРИИ ГИПОГЛИКЕМИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ**

Критерием гипогликемии у новорожденных считается уровень глюкозы менее 2,6 ммоль/л в любые сутки жизни (уровень доказательности  $3/4$ ). Противоречивость литературных мнений, касающихся вопроса об уровне нормогликемии, связана с использованием различных методов для определе-

ния «безопасного» уровня глюкозы. В основном указываются четыре метода, использованные разными исследователями: статистические, метаболические, нейрофизиологические и катамнестические (оценка нервно-психического развития). Большинство исследователей указывают, что на уровень гликемии значительно влияют тип вскармливания, время прикладывания к груди, срок гестации и т. д.

До 80-х гг. прошлого века критерием гипогликемии служили данные, полученные М. Cornblath и S. H. Reisner и опубликованные в 1965 г. Они предложили считать гипогликемией уровень глюкозы у доношенных менее 1,67 ммоль/л (30 мг%) в первые 72 ч, а затем 2,2 ммоль/л (40 мг%), а у недоношенных детей при рождении — 1,1 ммоль/л (20 мг%). Затем, в середине – конце 80-х, основываясь на данных А. Lucas, G. Srinivasan, L. J. Neck и А. Erenburg, гипогликемией стали считать уровень глюкозы менее 2,2 ммоль/л. Это произошло в силу целого ряда обстоятельств, в частности, в связи с использованием «бумажных полос» для определения концентрации глюкозы крови. «Порог чувствительности» указанных тестов начинается именно с концентрации 2,2 ммоль/л.

Примерно в то же время некоторые исследователи предлагали определять гипогликемию, основываясь на метаболических показателях. Они исходили из того положения, что если рассматривать глюкозу как «первичный» метаболический субстрат, то за уровень гипогликемии необходимо принимать такую концентрацию глюкозы, при которой в крови начинает увеличиваться концентрация альтернативных источников энергии (кетоновых тел, лактата и т. д.). Концентрации глюкозы, предложенные этими авторами, близки к тем, которые предлагали М. Cornblath и S. H. Reisner в 1965 г. (2,2 ммоль/л (40 мг%)). Следующие методы (нейрофизиологический и катамнестического неврологического исследования) начали использовать с конца 80-х гг.

Наиболее крупное исследование провел А. Lucas с соавторами в 1998 г. Оно охватило 661 новорожденного ребенка. Дети наблюдались до 18 мес. жизни; была произведена обширная статистическая обработка. В результате работы авторы пришли к мысли, что безопасным уровнем глюкозы у новорожденных детей необходимо считать уровень более 2,6 ммоль/л (уровень доказательности  $\frac{3}{4}$ ). В случае симптоматической гипогликемии у новорожденных и уровне глюкозы менее 2,6 ммоль/л, по мнению исследователей, лечение должно быть начато как можно быстрее, так как этот уровень коррелирует с возникновением неврологических нарушений (уровень доказательности 3). Необходимо помнить, что снижение концентрации глюкозы крови в течение одного–двух часов после рождения отмечается у всех млекопитающих и отражает процесс адаптации к условиям внеутробной жизни.

Одновременно со снижением концентрации глюкозы повышается содержание кетоновых тел, неэстерифицированных жирных кислот. В нашей

стране традиционно такие состояния называются «пограничными». Очень важным является выделение «групп риска» или тех новорожденных, которым требуется мониторинг концентрации глюкозы крови.

**Классификация по МКБ-10.** Нарушения обмена глюкозы, возникающие в неонатальный период, классифицируются следующими кодами МКБ-10:

P70 Преходящие нарушения углеводного обмена, специфичные для плода и новорожденного

P70.0 Синдром новорожденного от матери с гестационным диабетом

P70.1 Синдром новорожденного от матери, страдающей диабетом

P70.2 Сахарный диабет новорожденных

P70.3 Ятрогенная неонатальная гипогликемия

P70.4 Другие неонатальные гипогликемии

P70.8 Другие преходящие нарушения углеводного обмена у плода и новорожденного

P70.9 Преходящее нарушение углеводного обмена у плода и новорожденного неуточненное.

**Группы риска по развитию транзиторных гипогликемий:**

1. Недоношенные дети (гестационный возраст менее 37 нед.).
2. ЗВУР (масса при рождении менее 10-го перцентиля).
3. Новорожденные от матерей с сахарным диабетом (в том числе и гестационным).
4. Новорожденные с перинатальной асфиксией.
5. Новорожденные с гемолитической болезнью плода и новорожденного.
6. Большой для гестационного возраста (LGA-Large for gestational age) (масса при рождении более 90-го перцентиля).
7. Гестационный возраст более 42 нед.
8. Дети, рожденные от матерей, получавших сахароснижающие препараты, блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов, инфузии глюкозы во время родов.
9. Новорожденные с полицитемией, сепсисом, шоком, дыхательной недостаточностью, врожденными пороками сердца, гипотермией (в активной фазе болезни).
10. Младенцы на парентеральном питании.
11. Младенцы с возможными клиническими симптомами гипогликемии (APMS-NICU-протокол, 2007; Clinical Guidelines index, 2015).

**Группы высокого риска по развитию транзиторной гипогликемии (ВОЗ):**

1. Дети от матерей с сахарным диабетом.
2. Недоношенные.
3. Новорожденные с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР).
4. Новорожденные, перенесшие интранатальную гипоксию.

**Контроль гликемии в группах риска.** Для мониторинга гликемии должны использоваться лабораторные биохимические исследования уровня глюкозы крови. Все новорожденные из групп риска подлежат скринингу уровня глюкозы крови сразу после рождения. Наибольшая вероятность гипогликемии у новорожденных из групп риска существует в первые 24 ч после рождения, но может сохраняться в течение 48–72 ч.

**Контроль гликемии у новорожденных от матерей с сахарным диабетом.** Контроль гликемии у новорожденных от матерей с сахарным диабетом отличается от мониторинга глюкозы крови в других группах риска. В 1-е сутки жизни исследование проводят через 30–60 мин после рождения, затем через 2–3 ч после рождения и перед кормлениями. В течение последующих 3 суток жизни (2–4-е сутки) концентрацию глюкозы определяют перед кормлением каждые 3–4 ч, далее с 5-х суток жизни — 1 раз в день (перед кормлением). Можно прекратить мониторинг глюкозы крови, если гликемия превышает 2,6 ммоль/л в течение 24 ч на фоне энтерального питания и новорожденному не требуется внутривенная инфузия растворов глюкозы. Следует помнить, что дополнительный контроль гликемии необходим при появлении любого симптома, указывающего на возможную гипогликемию.

**Частота и продолжительность контроля гликемии у новорожденных из групп риска.** При наличии сахарного диабета у матери (любого типа, в том числе гестационный диабет) и рождения ребенка с признаками ЗВУР период ожидаемого развития гипогликемии составляет 6–48 ч после рождения. Рождение в асфиксии и тяжелая гемолитическая болезнь плода и новорожденного наиболее опасны в плане развития гипогликемии в первые 6–12 ч жизни. Недоношенные и дети от многоплодной беременности (чаще меньший из двойни) обычно демонстрируют гипогликемию в течение первых 12–48 ч после рождения, а дети, рожденные от матерей, получавших инфузии глюкозы во время родов, — в первые 24–48 ч жизни.

При интерпретации полученных данных необходимо учитывать некоторые моменты, которые могут исказить истинный уровень глюкозы в крови: метод определения, место забора крови, сопутствующие состояния и т. д. Например, показано, что если 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).

Установлено, что артериальная кровь имеет более высокие концентрации глюкозы, чем венозная. Если имеются нарушения микроциркуляции, то концентрация глюкозы в капиллярной крови может быть существенно изменена. Известно, что уровень глюкозы в плазме крови в среднем на 18 % выше,

чем в цельной крови, поэтому величина гематокрита существенно влияет на этот показатель, что особенно актуально для новорожденных, учитывая их склонность к полицитемии.

Гипербилирубинемия, повышение уровня мочевой кислоты и гемолиз также приводят к ложному занижению концентрации глюкозы, особенно если используются бумажные тесты, поэтому считают, что при их использовании имеется только 75–85 % достоверных результатов и предпочтительнее использовать биохимические методы. Имеются данные, что 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 ч жизни без дополнительной фармакологической поддержки.

**Факторы риска развития гипогликемии у новорожденных:**

1. Сахарный и гестационный диабет у матери.
2. Нарушение толерантности к глюкозе у беременной.
3. Преэклампсия, гипертоническая болезнь у беременной.
4. Применение наркотиков во время беременности.
5. Прием  $\beta$ -блокаторов, оральных сахаропонижающих препаратов беременной.
6. Инфузия глюкозы роженице и т. д.

**Частота неонатальной гипогликемии.** М. Cornblath, определявший гипогликемию как концентрацию глюкозы крови менее 30 мг% (1,67 ммоль/л) в первые 72 ч жизни, обнаружил ее у 4,4 % всех живорожденных. В 1971 г. L. O. Lubchenco и H. Bard, используя критерии М. Cornblath, выявили гипогликемию у новорожденных с большей частотой. Так, они обнаружили, что если скрининг проводился в первые 6 ч жизни, то гипогликемия выявлялась у 11,4 % всех живорожденных новорожденных, а у недоношенных — еще чаще (20,3 %).

Что касается работ последних десятилетий, то, взяв за критерий уровень глюкозы 2,6 ммоль/л в первые 50 ч жизни, D. M. Anderson с соавторами обнаружили гипогликемию у 38 % всех новорожденных. Особенно часто отмечена гипогликемия у охлажденных детей. Показано, что если ректальная температура у новорожденных ниже 35 °С, то гипогликемия встречается у 57 % детей. Это исследование показало, что гипогликемия, как правило, вторична, т. е. сначала нарушается способность поддерживать температурный баланс и лишь потом способность сохранять нормогликемию.

В 2000 г. D. K. Pal с соавторами опубликовали данные, полученные при обследовании 578 новорожденных детей в Непале. По их данным, гипогликемия встречается не менее чем у 40 % новорожденных.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ НЕОНАТАЛЬНЫХ ГИПОГЛИКЕМИЙ (CORNBLATH & SCHWARTZ, 1993)

Выделяют следующие виды гипогликемий:

1. Ранняя неонатальная гипогликемия (первые 6–12 ч жизни). Группа риска: дети с ЗВУР, от матерей с сахарным диабетом, тяжелой гемолитической болезнью плода и новорожденного или асфиксией.

2. Классическая транзиторная гипогликемия (12–48 ч жизни). Группа риска: недоношенные, дети с ЗВУР, близнецы, новорожденные с полицитемией.

3. Вторичная гипогликемия (независимо от возраста). Группа риска: сепсис, нарушения температурного режима, внезапное прекращение инфузий глюкозы, кровоизлияния в надпочечники, поражения нервной системы; дети, матери которых перед родами принимали антидиабетические препараты, глюкокортикоиды, салицилаты.

4. Персистирующая гипогликемия (после 7 сут жизни).

Причины:

а) дефицит гормонов:

- 17-ОН-прогестерон;
- дефицит глюкагона;
- дефицит гормона роста;
- дефицит кортизола;
- сниженная чувствительность к АКТГ (адренкортикотропный гормон);

б) гиперинсулинизм:

- синдром Беквита–Видемана;
- гиперплазия или аденома клеток островков Лангерганса;
- синдром «дизрегуляции»  $\beta$ -клеток (низидиобластоз);

в) болезни, связанные с нарушением синтеза аминокислот:

- болезнь кленового сиропа;
- метилмалоновая ацидемия;
- пропионовая ацидемия;
- тирозинемия;

г) болезни, связанные с нарушением окисления жирных кислот:

– дефицит дегидрогеназы ацетилкоэнзима А длинно- и короткоцепочечных жирных кислот;

д) болезни, связанные с нарушением образования глюкозы печенью:

- I тип гликогенной болезни (дефицит глюкозо-6-фосфатазы);
- галактоземия;
- дефицит гликогенсинтетазы;
- дефицит фруктозо-1,6-дифосфатазы.

Однако, не все патологические состояния, встречающиеся в неонатальный период и сопровождающиеся гипогликемией, учтены в данной классификации. Прежде всего, это относится к наследственным заболеваниям. Так, в 2010 г. С. G. Steward et al. описали пациентов с синдромом Barth (Барта), у которых была отмечена глубокая гипогликемия в неонатальный период. Напомним, что это связанное с X-хромосомой мультисистемное наследственное заболевание, описанное в 1983 г. P. G. Barth et al. Клинически синдром обычно характеризуется дилатационной кардиомиопатией, эндокардиальным фиброэластозом, задержкой роста, нейтропенией, органической ацидурией и т. д. Достаточно часто в семейном анамнезе имеются указания на выкидыши и мертворождения.

Ген TAZ, прежде обозначаемый в научной литературе как TAFAZZIN, расположен на Xq28. 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 ч после рождения начинает повышаться и стабилизироваться. Это повышение обусловлено «выбросом» глюкозы печенью и составляет, как мы уже указывали, 4–6 мг/кг/мин. Доказано, что у новорожденного ребенка активируется не только гликогенолиз, но и глюконеогенез. Известно, что многие патологические процессы могут нарушать механизмы адаптации новорожденного, поэтому, как и при развитии других форм патологии, при неонатальной гипогликемии принято выделять факторы риска. Соответственно, у детей из этих групп необходимо мониторировать концентрацию глюкозы крови.

**Группы высокого риска новорожденных по развитию гипогликемии (Cornblath M. et al., 2000 с изменениями):**

1. Ассоциированные с изменением метаболизма у матери:
  - а) введение глюкозы в родах;
  - б) лекарственные препараты (тербуталин, ритодрин, пропранолол; оральные противогликемические препараты);
  - в) диабет во время беременности или нарушение толерантности к глюкозе;
  - г) преэклампсия или повышение давления во время беременности;
  - д) рождение предыдущих детей с крупной массой тела.
2. Ассоциированные с нарушениями у новорожденного:
  - а) нарушения адаптации;
  - б) асфиксия новорожденного;
  - в) гипотермия;
  - г) повышение вязкости крови;
  - д) полицитемический синдром;
  - е) инфекционный процесс;
  - ж) врожденные пороки сердца;

- з) нарушения развития плода;
- и) гиперинсулинизм;
- к) эндокринные заболевания;
- л) нарушения метаболизма.

## **КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕОНАТАЛЬНОЙ ГИПОГЛИКЕМИИ**

К сожалению, каких-либо специфических симптомов гипогликемии не существует, и поскольку ее клинические проявления могут встречаться при других заболеваниях периода новорожденности, таких как асфиксия, сепсис, другие метаболические нарушения, то для постановки диагноза «неонатальная гипогликемия» используют так называемую **триаду Whipple's**:

1. Наличие характерных клинических проявлений гипогликемии.
2. Клинические проявления совпадают с низкими концентрациями глюкозы крови, определенными достоверными и точными методами.
3. Клинические проявления исчезают через какое-то время (от нескольких минут до нескольких часов) после достижения нормогликемии.

Издавна считали, что только если имеются все три признака, можно быть уверенным в диагнозе. В нашей стране, как правило, ориентируются на следующие клинические проявления, наиболее часто встречающиеся у новорожденных детей при гипогликемии. Первыми чаще появляются симптомы со стороны глаз (плавающие круговые движения глазных яблок, нистагм, снижение тонуса глазных мышц и исчезновение окулоцефального рефлекса). Это сопровождается слабым либо высокочастотным пронзительным неэмоциональным криком, исчезновением коммуникабельности. Затем присоединяются слабость, срыгивания, анорексия, вялость, бедность движений или тремор, подергивания конечностей, может быть повышенная возбудимость, раздражительность, спонтанный рефлекс Моро. К менее частым клиническим симптомам при гипогликемии относят:

- ритмический тремор постоянной амплитуды вокруг фиксированной оси (jitteriness), часто сочетающийся с повышением мышечного тонуса и периостальных рефлексов и стойкими рефлексамии новорожденных;
- судороги;
- апноэ;
- периоральный, общий или акроцианоз;
- нестабильность температуры тела;
- нарушение сознания вплоть до комы;
- тахикардия, тахипноэ;
- артериальная гипотензия;



- повышенное потоотделение;
- бледность кожных покровов.

Однако следует помнить, что вышеперечисленные симптомы могут наблюдаться при инфекционных, гипоксических и травматических поражениях головного мозга, а также при синдроме интоксикации. Jitteriness характерен для «синдрома только что родившегося ребенка», гипернорадреналинемии, гипокальциемии, гипоманиемии, гипонатриемии, эксикозе.

## ЛЕЧЕНИЕ НЕОНАТАЛЬНОЙ ГИПОГЛИКЕМИИ

Как указывают эксперты ВОЗ (1997), для новорожденных, не имеющих клинических признаков гипогликемии (бессимптомное течение), концентрация глюкозы крови должна поддерживаться более 2,6 ммоль/л. По мнению экспертов ААП (1993, 2005): «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». При этом 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 (1997) рекомендуют кормление новорожденного. 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 ч и перед следующим кормлением (через 3 ч). 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 должно продолжаться. В нашей стране парентеральное введение растворов глюкозы начинают при ее концентрации в крови менее 2,6 ммоль/л при доказанном усваивании физиологического объема энтеральной нагрузки соответственно возрасту. В противном случае это может способствовать прогрессированию метаболического ацидоза, особенно у больных детей.

Имеются *две тактики при старте парентерального введения глюкозы (декстрозы)* для коррекции гипогликемий у новорожденных.

**Первая тактика.** Глюкозу начинают вводить из расчета 0,4–0,8 г/кг (2–4 мл 20%-ного раствора или 4–8 мл 10%-ного (что предпочтительнее) раствора на кг массы тела) со скоростью не более 1,0 мл в минуту в течение 5 мин. Такая тактика получила название у американских педиатров «мини-болус». Затем переходят на постоянную внутривенную инфузию глюкозы со скоростью 2,4–4,6 мл/кг/ч (4–8 мг/кг/мин) 10%-ным раствором глюкозы. При этом нужно учитывать, что новорожденные с различной патологией имеют неодинаковые потребности в экзогенной глюкозе. Потребности в глюкозе у различных групп новорожденных имеют различия. Так, скорость подачи у доношенных составляет 3–5 мг/кг/мин, у недоношенных — 4–6 мг/кг/мин, у «незрелых» к сроку гестации — 6–8 мг/кг/мин. Концентрация глюкозы крови должна быть определена через 30 мин после начала терапии.

**Вторая тактика (подход).** По мнению некоторых исследователей, он является более предпочтительным, поскольку не создает резких перепадов осмолярности, хотя чаще всего и позволяет добиться нормогликемии через более длительное время. Хотя это время занимает всего 5–10 мин. Хотя, кроме гиперосмии возможно развитие чрезмерно быстрой утилизации глюкозы, стойкого гиперинсулинизма, нарушения обмена веществ (метаболический ацидоз, гиперкапния, высокая концентрация лактата, а по прошествии времени жировая инфильтрация органов и ожирение).

Суть второго подхода проста: постоянная инфузия глюкозы (декстрозы) 6–8 мг/кг/мин (3,6–4,8 мл/кг/ч 10%-ного раствора глюкозы). Если гипогликемия сохраняется, то скорость инфузии может быть увеличена до 10 мл/кг/ч (15 мг/кг/мин) 10%-ного раствора глюкозы. У ребенка, получающего вышеуказанную терапию, должен мониторироваться уровень глюкозы крови, так как возможно развитие гипергликемий и всех вышеуказанных осложнений. Если для создания или поддержания нормогликемии требуется инфузия глюкозы более 15 мг/кг/мин, то дальнейшее увеличение скорости и концентрации вводимой глюкозы нежелательно. В этом случае ребенку должны вводиться контринсулярные препараты, способствующие увеличению концентрации глюкозы крови. При этом необходимо помнить два момента. Во-первых, нельзя допускать гипергликемии (повышение концентрации глюкозы крови более 4,5 ммоль/л (80 мг/%)). Во-вторых, ребенок должен получать полноценное энтеральное питание. Лактоза является предпочтительнее, чем сахароза, поскольку не вызывает стимуляции выработки инсулина.

Среди контринсулярных препаратов, которые могут быть назначены новорожденным детям, выделяют следующие:

– Глюкагон (0,1–0,5 мг/кг внутримышечно 2 раза в сутки). Побочные эффекты глюкагона: рвота, диарея, гипокалиемия. В высоких дозах стимулирует выработку инсулина;

– Гидрокортизон (5–10 мг/кг в сутки) или Преднизолон (2–3 мг/кг в сутки). Гидрокортизон или Преднизолон можно использовать, если гипогликемия не поддается терапии внутривенной инфузией глюкозы в течение 24–48 ч. Глюкокортикоиды в данной ситуации не могут быть использованы более 2 сут. Лечение гиперинсулинемической гипергликемии: препараты назначаются только(!) после верификации диагноза решением консилиума с обязательным участием эндокринолога;

– Октреотид. Начальная доза: 1 мкг/кг массы тела каждые 6 ч подкожно или внутривенно. Препарат титруют по возрастающей до получения желаемого результата. Первая реакция должна последовать в течение 8 ч; в течение нескольких дней возможно развитие тахикардии. Максимальная доза: 10 мкг/кг массы тела каждые 6 ч;

– Диазоксид (суточная доза 5–15 мг/кг с возможным увеличением до 20–25 мг/кг внутрь 3 раза в сутки);

– Соматостатин (2–8 мкг/кг/мин внутривенно капельно).

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. Считают, что если у ребенка имелся длительный эпизод гипогликемии, то он не может быть выписан домой без обследования и постановки диагноза, а также без достижения нормогликемических показателей, сохраняющихся, по крайней мере, в течение 72 ч.

## **СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

Сахарный диабет относится к числу распространенных болезней цивилизации. Частота его в популяции достигла уровня эпидемических заболеваний, составляя 1–8,6 %. До открытия инсулина в 1921 г. женщины с сахарным диабетом редко достигали репродуктивного возраста да и сама беременность была редким явлением. Материнская смертность была очень высока, а перинатальная достигала 65 %. Развитие специализированной помощи таким пациентам привело к снижению материнских и перинатальных потерь, однако, несмотря на широкое внедрение инсулинов, методов самоконтроля и мониторинга за состоянием углеводного обмена, организации специализированных акушерских отделений, перинатальная смертность составляет от 3 до 15 %.

Нарушение углеводного обмена, встречающееся во время беременности и вызывающее патологические изменения у плода и новорожденного, делится на две основные группы:

1. Предгестационный сахарный диабет 1-го, 2-го типа и другие виды сахарного диабета, выявленные до беременности.

2. Гестационный сахарный диабет или собственно сахарный диабет беременных, который характеризуется гипергликемией, возникающей на фоне беременности и спонтанно исчезающий после родов.

**Классификация сахарного диабета беременных по P. White (Diabetes mellitus in pregnancy):**

1. Класс A1 — гестационный сахарный диабет, компенсированный на диете.

2. Класс A2 — гестационный сахарный диабет, инсулинотерапия.

3. Класс B — диабет до беременности: возник в возрасте 20 лет и старше или продолжительностью менее 10 лет.

4. Класс C — диабет до беременности: возник в возрасте 10–19 лет или длительностью 10–19 лет.

5. Класс D — диабет до беременности: возник в возрасте до 10 лет или длительностью более 20 лет.

6. Класс F — диабет до беременности; диабетическая нефропатия.

7. Класс R — диабет до беременности; пролиферативная ретинопатия.

8. Класс RF — диабет до беременности; ретинопатия и нефропатия.

9. Класс H — диабет до беременности; ишемическая болезнь сердца.

10. Класс T — диабет до беременности; трансплантация почки.

В зависимости от сроков возникновения сахарного диабета у женщины, длительности заболевания и компенсации нарушений углеводного обмена различают следующие *формы патологии у новорожденных детей* (коды по МКБ-10 P70–P74):

1. Диабетическая эмбриофетопатия — клиничко-лабораторный комплекс, развивающийся у детей от матерей с сахарным диабетом и включающий характерный симптомокомплекс внешних фенотипических признаков и пороков развития. Поражение формируется до 12-й нед. внутриутробной жизни.

2. Диабетическая фетопатия — общее название болезней плода от матерей с сахарным диабетом, возникающее после 12-й нед. внутриутробной жизни и до начала родов.

*Эмбриофетопатия* — самая частая причина гибели новорожденных от матерей с сахарным диабетом. Чаще всего поражаются ЦНС, сердце, кости, желудочно-кишечный тракт и мочевые пути. Причиной врожденных пороков развития является гипоксическое повреждение ткани желточного мешка в течение первого критического периода (4–6 нед.) беременности. Факторами риска врожденных пороков развития является плохой контроль диабета до

зачатия, длительность болезни более 10 лет, ангиопатия. Самопроизвольное прерывание беременности при формировании несовместимых с жизнью пороков развития происходит у 15–31 % женщин в сроке 20–27 нед. гестации и раньше. Как известно, до 20 нед. гестации островковые клетки не способны ответить на гипергликемию, вследствие чего эмбрион может остановиться в росте и погибнуть.

*Диабетическая фетопатия* проявляется комплексом фенотипических признаков, из которых наиболее часто встречаются пастозность мягких тканей, гепатомегалия, лунообразное лицо, короткая шея, избыточная масса тела.

На фоне сахарного диабета прежде всего со второго триместра беременности выявляются особенности роста и развития плода, которые к 24–26-й нед. гестации четко разделяются на три типичных варианта. *Первый вариант* (гипотрофический или гипопластический) характеризуется наличием ЗВУР и заканчивается рождением маловесного к сроку гестации ребенка с нечетко выраженными признаками диабетической фетопатии. Задержка внутриутробного развития связана непосредственно с гипоксией и ацидозом вследствие гипергликемии, фетоплацентарной недостаточности из-за ангиопатии плацентарных сосудов на фоне диабетической микроангиопатии матери. У маловесных детей с признаками ЗВУР преобладают общая пастозность, гепатомегалия, короткая шея, гипертрихоз. При этом гипертрофия одних органов (сердца, надпочечников, печени, почек) может сочетаться с уменьшением массы других (мозг и вилочковая железа). *Второй вариант* развивается с 26–28-й нед. гестации и заканчивается рождением детей со средними антропометрическими параметрами с нечетко выраженными признаками диабетической фетопатии. В *третьем варианте* (гипертрофический), начиная с 28-й нед. гестации, антропометрические параметры плода значительно превышают популяционные нормы, при этом признаки диабетической фетопатии очень выражены.

## **ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ФОРМИРОВАНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ФЕТОПАТИИ**

Развивающийся плод постоянно получает от матери прежде всего глюкозу. Инсулин через плаценту не проникает. Содержание глюкозы в организме плода на 10–20 % ниже, чем у матери. Повышенные уровни эстрогена и прогестерона влияют на гомеостаз глюкозы по механизму обратной регуляции на ранних сроках беременности, вследствие чего возникает гипергликемия, на которую плод, начиная с 20-й нед. гестации, реагирует гиперплазией  $\beta$ -клеток и увеличением уровня инсулина (гиперинсулинизм), что приводит к повышенному клеточному росту (усиливается выработка белка, липогенез),

т. е. гликоген депонируется в печени, сердце, а печеночная продукция глюкозы снижается. У беременных с сахарным диабетом на ранних сроках снижается потребность в инсулине, снижается уровень аминокислот за счет их активного транспорта через плаценту, печень матери лишается большей части субстрата для глюконеогенеза, следствием чего есть усиление липолиза для восполнения метаболических потребностей. В результате повышается уровень триглицеридов, кетоновых тел у беременной. Кроме того, при беременности появляются новые гормоны — плацентарный лактоген (с 34–36-й нед.), хорионический гонадотропин. Все это способствует повышенному синтезу факторов роста (инсулиноподобного 1 и 3), что в условиях чрезмерного содержания в крови аминокислот и жирных кислот обуславливают формирование макросомии. При частом чередовании гипергликемии и гипогликемии развивается гиперкортицизм. Хроническая фетальная гипергликемия, гиперинсулинемия повышают основной метаболизм, увеличивают потребление кислорода тканями, что способствует развитию фетоплацентарной недостаточности на фоне диабетической микроангиопатии, обуславливая хроническую внутриматочную гипоксию плода и рождение ребенка в асфиксии. Следствием гипоксии является увеличение выработки эритропоэтина и полицитемия. Возникающее тканевое перераспределение железа у плода приводит к обеднению им тканей мозга и сердца, что может вызывать их дисфункции. Гиперинсулинизм плода угнетает синтез сурфактанта в легочной ткани, что способствует развитию респираторного дистресс-синдрома.

Частым осложнением беременности у женщин с сахарным диабетом является многоводие, причиной которого является полиурия плода в ответ на повышенное содержание глюкозы в амниотических водах. Частота преждевременных родов у женщин с сахарным диабетом зависит от типа диабета и составляет от 25 до 60 %. Дородовое излитие околоплодных вод, частота которого составляет 40 %, обусловлено наличием урогенитальной инфекции и амнионитом. В результате выраженных метаболических расстройств, тканевой гипоксии у 30 % женщин развивается слабость родовой деятельности. Крупные размеры плода, слабость потуг создают трудности в выведении плечевого пояса и способствуют дистоции плечиков в 13 % случаев.

Практически у всех новорожденных от матерей с сахарным диабетом в раннем неонатальном периоде отмечается синдром дисглюкоземии в виде гипогликемии, степень которой зависит от тяжести и степени компенсации основного заболевания матери. В норме после рождения активность инсулярного аппарата снижается, а выработка глюкагона повышается. При ДФ сохраняется гиперинсулинемия и повышается потребность в глюкозе, поэтому гипогликемия развивается, несмотря на запасы жира и гликогена, а образование глюкозы у новорожденного строится за счет белков (глюкокортикоиды усиливают их катаболизм), этого недостаточно для поддержания нормогликемии.

## **КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ФЕТОПАТИИ**

К клиническим проявлениям фетопатии относятся:

1. Макросомия с выраженной морфофункциональной незрелостью ребенка: вес более 4000 г при доношенной беременности или более 90 перцентиль по таблицам внутриутробного роста.

2. Диспластическое ожирение: лунообразное лицо, короткая шея, «заплывшие» глаза, гипертрихоз, пастозность, отеки на ногах, пояснице, диспропорциональное телосложение (выраженный плечевой пояс, длинное туловище, кажущиеся короткими конечности и относительной малой голова), кушингоидный вид.

3. Кардиомиопатия.

4. Гепатоспленомегалия.

**Клинико-лабораторные синдромы при диабетической фетопатии:**

1. Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, проявляющееся преимущественно синдромом угнетения (средняя степень тяжести по шкале Sarnat).

2. Метаболические и электролитные нарушения (развитие тяжелых форм гипогликемии, длительный метаболический ацидоз и тканевая гипоксия, гипокальциемия и гипомагниемия, гипопропротеинемия за счет альбуминовой фракции, у 5–6 % новорожденных — нарушение метаболизма железа, анемия).

3. Дыхательные нарушения (задержка структурного развития ЦНС (дыхательного центра) из-за дистрофии клеток ствола, гипоплазии ретикулярной формации, что и обуславливает респираторную депрессию после рождения в виде апноэ или транзиторного тахипноэ, задержка созревания сурфактанта).

4. Тромбогеморрагический синдром из-за полицитемии и тромбоцитопении (последняя обусловлена угнетением тромбопоэза, т. к. активирована выработка тромбоцитов).

5. Кардиальные нарушения (из-за сердечной недостаточности при наличии ВПС или гипертрофической кардиомиопатии, которая может быть ассоциирована с субаортальным стенозом и снижением сердечного выброса, а также из-за нарушения ауторегуляции деятельности сердца из-за незрелости миокарда).

6. Затяжная желтуха, связанная с полицитемией и незрелостью ферментативных систем печени, а также с гипогликемией и, соответственно, сниженным уровнем глюкуроновой кислоты.

7. Нарушение функции канальцев почек, что обуславливает полиурию, может способствовать развитию острого почечного повреждения.

## **АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ФЕТОПАТИИ**

Анализируется анамнез матери, физикальные данные ребенка (антропометрические показатели, признаки морфофункциональной незрелости), оценка по шкале Апгар, клинические признаки ДФ, оценка степени тяжести дыхательных расстройств, наличие врожденных пороков развития, мониторинг частоты дыхания, артериального давления, пульсоксиметрии, термометрии. Жизненно важным является контроль гликемии сразу после рождения (через 30–60 мин), затем через 2–3 ч после рождения перед кормлением, дополнительно — при появлении любого симптома гипогликемии. Таким образом, в течение первых суток уровень глюкозы определяется каждые 3–4 ч, далее до 6-го дня жизни 1 раз в день перед кормлением.

Важными лабораторными тестами являются биохимический анализ крови (уровень кальция и магния через 6, 12, 24 ч), билирубин — при появлении клинических признаков желтухи, кислотно-основного состояния — в первые сутки жизни, далее — при необходимости. Общий анализ крови проводится сразу после рождения, далее в возрасте 6 и 24 ч с определением гематокрита; бактериологическое и вирусологическое исследование — по показаниям; нейросонография и эхокардиография — в первые 3 дня жизни; электрокардиография в первые сутки жизни и далее — по показаниям; рентгенография органов грудной клетки и ультразвуковое исследование внутренних органов — в первые трое суток жизни.

## **ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОТ МАТЕРЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

Алгоритм лечения следующий:

1. Создание термонейтрального окружения (кувез или кроватка с подогревом).
2. Оксигенотерапия, объем которой зависит от клинической ситуации.
3. Обязательные кормления каждые 2 ч без ночного перерыва.
4. Контроль гликемии, профилактика и коррекция гипогликемии (см. выше).
5. Коррекция гипопроотеинемии.
6. Коррекция электролитных нарушений (глюконат кальция 10 % 1–2 мл/кг струйно медленно, затем в растворе с глюкозой 2–4 мл/кг).
7. Терапия инфекционных осложнений.
8. Лечение гипербилирубинемии (фототерапия, инфузионная терапия).



## **ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И КАТАМНЕЗ ДЕТЕЙ ОТ МАТЕРЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

Детям, родившимся от матерей с сахарным диабетом, помимо наблюдения участкового педиатра, рекомендуется динамическое наблюдение невролога, эндокринолога в возрасте 1, 3, 6, 9, 12 мес. жизни, далее 1 раз в год. Гипоксическо-ишемическое поражение ЦНС у таких детей является ведущим фактором в нарушении здоровья на первом году жизни.

Частыми клиническими синдромами являются двигательные нарушения в виде мышечной дистонии и гипотонии, что оказывает влияние на моторное развитие ребенка, возможно отставание в нервно-психическом развитии. В дошкольном возрасте у таких детей могут отмечаться невротические реакции в виде тиков и гиперкинезов, реже диагностируется синдром гиперактивности, отставание психомоторного и речевого развития.

У значительного числа (до 50 %) детей в грудном возрасте наблюдаются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (регургитация, колики), синдром избыточного бактериального роста. В школьном возрасте частота дискинезий желчевыводящих путей у таких детей достигает 50 %, гастродуоденитами страдает каждый 10-й ребенок.

Высокая частота нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы (кардиопатия, задержка закрытия фетальных коммуникаций) объясняется прямым влиянием гипергликемии на закладку и развитие сердечно-сосудистой системы в раннем онтогенезе. При дальнейшем наблюдении в школьном возрасте на первый план выходит синдром вегетативной дисфункции. При эхокардиографии у 70 % пациентов выявляется дисфункция митрального клапана. У каждого седьмого ребенка диагностируется дисплазия тазобедренных суставов, у каждого третьего — атопический дерматит. Тенденцию к избыточной массе тела имеют  $\frac{2}{3}$  детей.

Таким образом, наблюдение за детьми, рожденными от матерей с сахарным диабетом, является медико-социальной проблемой, что требует осуществления комплексного подхода к диспансерному наблюдению за этой когортой пациентов во все периоды детского возраста.

## **САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ**

### **1. Печеночный гликоген составляет примерно:**

- а) 1 % от общих запасов энергии;
- б) 10 % от общих запасов энергии;
- в) 50 % от общих запасов энергии.

**2. Основными контринсулярными гормонами являются:**

- а) глюкагон;
- б) адреналин;
- в) соматотропин.

**3. Критерием гипогликемии у новорожденных считается уровень глюкозы:**

- а) менее 1,6 ммоль/л;
- б) менее 2,6 ммоль/л;
- в) менее 3,6 ммоль/л.

**4. Группы высокого риска по развитию транзиторной гипогликемии:**

- а) дети от матерей с сахарным диабетом;
- б) недоношенные новорожденные;
- в) новорожденные, перенесшие интранатальную гипоксию;
- г) новорожденные, получающие инфузию 10%-ного раствора глюкозы.

**5. Дети, родившиеся от матерей с сахарным диабетом, наблюдаются эндокринологом на первом году жизни:**

- а) 3 раза;
- б) 5 раз;
- в) 7 раз.

**Ответы:** 1 — а; 2 — а, б; 3 — б; 4 — а, б, в; 5 — б.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Карлик, Л. Н. Клод Бернар / Л. Н. Карлик. Москва : Наука, 1964. 267 с.
2. Иванов, Д. О. Диагностика и лечение гипогликемии новорожденных : клинические рекомендации / Д. О. Иванов, Н. П. Шабалов, Ю. В. Петренко ; Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины. Санкт-Петербург, 2015. 46 с.
3. Дети от матерей с сахарным диабетом. Сахарный диабет у новорожденных : клинические рекомендации / И. В. Солодкова [и др.]. Москва, 2016. 22 с.
4. Состояние здоровья детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом / Л. А. Харитоновна [и др.] // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. 2018. Т. 63, № 3. С. 26–31.
5. Неонатология. Национальное руководство / под ред. Н. Н. Володина. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. 848 с.
6. Неонатология : учеб. пособие : в 2 т. / Н. П. Шабалов [и др.]. 7-е изд. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. 752 с.
7. Rozance, P. J. Describing hypoglycemia — definition or operational threshold? / P. J. Rozance, W. W. Jr. Hay // Early Hum. Dev. 2010. Vol. 86, N 5. P. 275–280.
8. Hay, W. W. Jr. Recent observations on the regulation of fetal metabolism by glucose / W. W. Jr. Hay // J. Physiol. 2006. Vol. 572. P. 17–24.
9. Sensitivity to metabolic signals in late gestation growth restricted fetuses from rapidly growing adolescent sheep / J. M. Wallace [et al.] // Am. J. Physiol. Endo. Metab. 2007. Vol. 293. P. 1233–1241.
10. Diminished  $\beta$ -Cell Replication Contributes to Reduced  $\beta$ -Cell Mass in Fetal Sheep with Intrauterine Growth Restriction / S.W. Limesand [et al.] // Am. J. Physiol. Reg. Integr. Comp. Physiol. 2005. Vol. 288. P. 1297–1305.
11. Attenuated Insulin Release and Storage in Fetal Sheep Pancreatic Islets with Intrauterine Growth Restriction / S.W. Limesand [et al.] // Endocrinology. 2006. Vol. 147. P. 1488–1497.
12. Metabolic and endocrine responses to a milk feed in six-day-old term infants: differences between breast and cow's milk formula feeding / A. Lucas [et al.] // Acta paediatrica Scandinavica. 1981. Vol. 70. P. 195–200.
13. Plasma glucose values in normal neonates: a new look / G. Srinivasan [et al.] // Journal of pediatrics. 1986. Vol. 109. P. 114–117.
14. Sunehag, A. Very immature infants ( $\leq 30$  wk) respond to glucose infusion with incomplete suppression of glucose production / A. Sunehag, J. Gustafsson, U. Ewald // Pediatric research. 1994. Vol. 36. P. 550–555.
15. Does hypoglycemia following a glucose challenge test identify a high risk pregnancy? / S. K. Pugh [et al.] // Reprod Health. 2009. Vol. 14. P. 6–10.
16. Controversies Regarding Definition of Neonatal Hypoglycaemia: Suggested Operational Thresholds / M. Cornblath [et al.] // Pediatr. 2000. Vol. 105, N 5. P. 1141–1145.
17. Davies, M. W. Hypoglycaemia. Pocket Notes on Neonatology / M. W. Davies, D. Cartwright ; ed. by M. W. Davies, D. Cartwright, G. D. T. Ingliss. 2nd ed. Australia : Churchill Livingstone, 2008. P. 77–79.
18. Population meta-analysis of low plasma glucose thresholds in full-term normal newborns / A. L. Alkalay [et al.] // Am. J. Perinatol. 2006. Vol. 23, N 2. P. 115–119.

19. *Diwakar, K. K.* Plasma glucose levels in term infants who are appropriate size for gestation and exclusively breast fed / K. K. Diwakar, M. V. Sasidhar // Archives of Disease in Childhood. 2002. Vol. 87. P. 78–89.
20. *Kayiran, S. M.* Screening of blood glucose levels in healthy neonates / S. M. Kayiran, B. Gürakan // Singapore Med. J. 2010. Vol. 51, N 11. P. 835–853.
21. *Nicholl, R.* What is the normal range of blood glucose concentrations in healthy term newborns? / R. Nicholl // Archives of Disease in Childhood. 2003. Vol. 88. P. 238–239.
22. *Achoki, R.* Mini-review: management of hypoglycaemia in children aged 0–59 months / R. Achoki, N. Opiyo, M. English // J. Trop. Pediatr. 2010. Vol. 56, N 4. P. 227–234.
23. *Haninger, N. C.* Screening for hypoglycemia in healthy term neonates: effects on breastfeeding / N. C. Haninger, C. L. Farley // J. Midwifery Womens Health. 2001. Vol. 46, N 5. P. 292–301.
24. *Williams, A. F.* Neonatal hypoglycaemia: clinical and legal aspects / A. F. Williams // Seminars in Fetal and Neo Med. 2005. Vol. 10, N 4. P. 363–368.
25. *Screening* guidelines for newborns at risk of hypoglycaemia / Canadian Paediatric Society // Paedri And Child Hlth. 2004. Vol. 9, N 10. P. 723–729.
26. *Clinical* review: drug-induced hypoglycemia: a systematic review / M. H. Murad [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94, N 3. P. 741–745.
27. *Population* meta-analysis of low plasma glucose thresholds in full-term normal newborns / A. L. Alkalay [et al.] // Am. J. Perinatol. 2006. N 23. P. 115–119.
28. *Barth* syndrome: an X-linked cause of fetal cardiomyopathy and stillbirth / C. G. Steward [et al.] // Prenat. Diagn. 2010. Vol. 30, N 10. P. 970–976.
29. *Boluyt, N.* Neurodevelopment after neonatal hypoglycemia: a systematic review and design of an optimal future study / N. Boluyt, A. van Kempen, M. Offringa // Pediatrics. 2006. Vol. 117, N 6. P. 2231–2243.
30. *Brand, P. L.* What is the normal range of blood glucose concentration in healthy term newborns? / P. L. Brand // Arch. Dis. Child. 2004. Vol. 89. P. 375.
31. *Dombrowski, G. J.* Lactate, 3-hydroxybutyrate and glucose as substrates for the early postnatal rat brain / G. J. Dombrowski, K. R. Swiatek, K. L. Chao // Neurochemical research. 1989. Vol. 14. P. 667–675.
32. *Estimation* of gluconeogenesis in newborn infants / S. C. Kalhan [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 281, N 5. P. 991–997.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы .....	3
Актуальность. Историческая справка .....	4
Вопросы этиопатогенеза. Особенности обмена глюкозы у новорожденных .....	5
Критерии гипогликемии у новорожденных.....	8
Клиническая классификация неонатальных гипогликемий (Cornblath & Schwartz, 1993).....	13
Клинические проявления неонатальной гипогликемии .....	15
Лечение неонатальной гипогликемии .....	16
Состояние здоровья детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом...	18
Этиопатогенез формирования диабетической фетопатии.....	20
Клинические проявления диабетической фетопатии .....	22
Алгоритм диагностики диабетической фетопатии .....	23
Лечение детей в раннем неонатальном периоде от матерей с сахарным диабетом .....	23
Диспансерное наблюдение и катамнез детей от матерей с сахарным диабетом .....	24
Самоконтроль усвоения темы.....	24
Список использованной литературы.....	26