

**Л.И. Ипполитова, Н.В. Коротаева, Е.С. Першина,
О.А. Лобанова, В.Б. Коробейников**
**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
НЕОНАТАЛЬНОЙ ГИПОГЛИКЕМИИ**

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Резюме. Самой распространённой патологией обмена веществ в мире по данным ВОЗ является нарушение углеводного обмена. Гипогликемия в период новорожденности одна из самых часто встречаемых патологий в неонатологической практике. Согласно данным из литературы – 50% здоровых новорожденных, которые родились впервые 8–12 часов жизни, не могут держать «голодный» уровень глюкозы в плазме крови. Помимо этого, с каждым годом растёт тенденция к повышению рисков неонатальной гипогликемии.

Ключевые слова: неонатальная гипогликемия, гестационный сахарный диабет, глюкоза, галактоземия, гликогенозы.

Ряд авторов утверждают, что за последние 20 лет число прегестационного ожирения у пациенток с ГСД увеличилось вдвое, а также увеличилась и частота выявления ГСД [1]. Результаты исследований связывают с резким скачком прогресса в медицине в плане диагностики заболеваний. Отсюда следует вывод, что увеличение числа ГСД – это повышение факторов риска для неонатальной гипогликемии. [2]

Каков же процент самой гипогликемии, если есть факторы, способствующие данному состоянию? Некоторые исследователи поставили цель изучить частоту возникновения гипогликемии у новорожденных с риском неонатальной гипогликемии. Результаты показали следующее, что 25% всех родов склонны к риску гипогликемии. Стоит заметить, что 51% новорожденных из числа этих родов испытывал хотя бы 1 эпизод гипогликемии. [3]

Стоит также учесть, что нет достоверных цифр значения уровня глюкозы крови, которые напрямую коррелируют с повреждением ЦНС и дальнейших осложнений. При этом есть сведения, что неонатальная гипогликемия имеет отдаленные последствия на развитие новорожденного в дальнейшем. Так, в одном из исследований об исходах неонатальной гипогликемии на нейросенсорные функции, было доказано, что дети, которые подверглись неонатальной гипогликемии, чаще имели нейросенсорные нарушения, чем дети, у которых была нормогликемия. [4]

Этиология

Глюкоза — это основной компонент энергии для ЦНС уже во внутриутробном периоде. Собственное депо у нервной ткани отсутствует, а системы глюконеогенеза у новорожденных не совершенны. Основным источником глюкозы является глюкоза матери, поступающая через плаценту по градиенту концентрации со скоростью 4–6 мг/кг/мин. В неонатальном периоде транзиторная гипогликемия является следствием резкого пережатия пуповины. После чего поступление глюкозы резко прекращается, и наступает бессимптомная неонатальная гипогликемия в первые 2 часа жизни здорового новорожденного. После рождения данный феномен компенсируется грудным молоком матери, в состав которого входит лактоза грудного молока. И в течение нескольких недель начинает формироваться система глюконеогенеза.

Вышеуказанный механизм может нарушаться под воздействием факторов риска. Одним из наиболее распространённых факторов риска являются недоношенные новорожденные с низкой и экстремально низкой массой тела. У таких младенцев уменьшено депо гликогена и жировой ткани, а также снижена активность ферментов, особенно это касается экстремалов, чья масса равняется меньше 1000 г.

Новорожденные от матерей с ГСД, которые испытывают “феномен гиперинсулинизма”, также попадают в категорию факторов риска. Как уже было сказано, глюкоза поступает через плаценту матери. Если у матери уровень глюкозы выше нормы, то плод обогащается чрезмерной глюкозой. Гормон инсулин, который вырабатывается в В-клетках островков Ларгенганса поджелудочной железы, не проникает через плаценту. В связи с этим плод начинает усиленно вырабатывать свой инсулин. В неонатальном периоде усиленная продукция инсулина ведет к длительной и стойкой гипогликемии. Стоит отметить, что такие младенцы рождаются крупными для гестационного возраста. Это связано с тем, что инсулин является гормоном анаболиком. Его чрезмерная выработка ведет к увеличению массы тела самого плода ещё во внутриутробном периоде.

Значимым фактором риска являются новорожденные, перенесшие перинатальный стресс в результате осложненных родов. К ним относятся: сепсис, ишемии, РДС, асфиксии, ЗВУР и др. Механизм неонатальной гипогликемии связан с повышенными метаболическими потребностями организма в условиях стресса и компенсации расстройств. Так же в эту категорию попадают дети с наследственными патологиями: ферментопатии, пороки развития сердца и надпочечников.

И последний, не маловажный фактор риска — это ятрогенные причины. В основном, к ним относят прием лекарственных средств беременными. Примером являются бета-адреноблокаторы, чей механизм нарушает углеводный обмен в организме.

Все вышеперечисленные факторы риска могут привести к стойкой и длительной неонатальной гипогликемии, которая требует немедленных вмешательств и коррекционной терапии. [5] [6]

Клиническая картина

Неонатальная гипогликемия не имеет какой-либо специфической симптоматики. Большинство авторов и исследователей в своих статьях объединяют общие симптомы, которые характерны для данной патологии. Самыми распространенными симптомами неонатальной гипогликемии являются: повышенная возбудимость, раздражительность, тремор и подергивания, вялое сосание и срыгивание, гипотония, басовый неэмоциональный крик, нистагм и плавающие движения глазных яблок, а также повышенный рефлекс Моро. К менее частым симптомам тяжелой гипогликемии относят: акроцианоз и генерализованный цианоз, судороги, гипотермия, апноэ и тахипноэ, тахикардия, кома.

Клиническая картина общемозговых симптомов неонатальной гипогликемии скорее всего связана с процессами в ЦНС. Существуют работы, демонстрирующие о

том, что недостаток глюкозы в нервной ткани заставляет перестраивать метаболизм в клетках в сторону повышения лактата, который в свою очередь ведет к ацидозу и электролитным нарушениям. Результатом этого процесса является отек нейрона и атрофия глиальных клеток с их последующей гибелью. [7]

Так же ряд авторов предполагают, что поражение ЦНС связано с накоплением нейромодулятора глутамата. Он нарушает цикл окисления трикарбоновых кислот, которые, образуя свободные радикалы, повреждают ДНК и митохондрии. Эти нарушения обмена веществ запускают апоптоз клеток и гибель нейронов, вследствие чего возникает метаболическая (гипогликемическая) энцефалопатия. [7]

В одном из исследований о последствиях неонатальной гипогликемии на нейросенсорные функции, о которой было сказано выше, установлено, что чаще всего отдаленные последствия в более позднем возрасте наблюдались у тех детей, которые подверглись тяжелым эпизодам неонатальной гипогликемии. [4]

Диагностика

Существует ряд нормативных документов, которые четко дают определение по тактике ведения скрининга неонатальной гипогликемии. Но и здесь присутствует множество нерешенных вопросов. В клинических рекомендациях РФ сказано, что глюкозу крови определяют через 30 минут после рождения, а после каждые 3 часа в течение первых двух суток. Ряд авторов, указывают на то, что определение уровня глюкозы должно быть чаще, а именно каждые 1–2 часа. [7] С точки зрения рациональности, частый мониторинг неонатальной гипогликемии дает преимущество в более качественной диагностике и своевременного купирования эпизода гипогликемии.

Доказательством этого является одно исследование целью которого было выявить: помогает ли непрерывный мониторинг улучшить диагностику неонатальной гипогликемии. Результаты показали, что непрерывный мониторинг выявил у 44% новорожденных эпизоды гипогликемии, по сравнению со стандартной группой 32%, у которых брали глюкозу крови периодически. [8]

Так же ряд авторов утверждают, что для проведения дифференциальной диагностики нарушений обмена веществ младенцам, находящимся в группе риска, необходимо брать биохимический анализ крови на лактат, аммоний, мочевины, кетоновые тела, свободные жирные кислоты, с-пептид.

Некоторые авторы советуют дополнительно проводить УЗИ (ультразвуковое исследование) поджелудочной железы, печени и надпочечников, что в свою очередь помогает исключить наследственные патологии новорожденных, находящихся в группе риска неонатальной гипогликемии. [7]

Стоит учесть, что мониторинг неонатальной гипогликемии проводят стандартными глюкометрами, в которых отсутствует ферментный метод определения уровня глюкозы, как в золотом стандарте лабораторного анализа с использованием глюкозооксидазы. Это говорит о том, что при низких показателях уровня глюкозы крови, приборы являются менее точными. Связано это с тем, что концентрация глюкозы в самой крови на 10–18% ниже, чем в самой плазме, и зависит от гематокрита.

Следовательно, при низких уровнях глюкозы предпочтение стоит отдавать лабораторному анализу. [9]

Лечение

На сегодняшний день самым распространенным и доказанным методом лечения неонатальной гипогликемии остается терапия первой линии. В эту терапию входит внутривенное введение глюкозы в пределах РФ или декстрозы за рубежом. Следует не забывать о важности раннего начала грудного вскармливания, которое в свою очередь компенсирует неонатальную гипогликемию. Преимуществом грудного вскармливания является содержание лактозы, входящей в состав грудного молока. Лактоза в отличие от сахарозы не стимулирует выработку инсулина.

Многими исследователями была предложена альтернативная терапия, а именно – внутривенное введение глюкагона. Результаты показали, что глюкагон в течение 1–2 часов повышает уровень глюкозы крови на 2,3 ммоль/л. Нормогликемия наблюдалась у 80% новорожденных. Однако рецидивирующая гипогликемия наблюдалась у 55% новорожденных, что, несомненно, требует более точных клинических исследований для оценки эффективности и безопасности данной терапии. [10]

Так же ряд авторов рассматривали в качестве альтернативной терапии – пероральный декстрозный гель. Результаты исследования показали, что декстрозный гель не снижал количество госпитализируемых детей в отделение ОИТ с гипогликемией, но уменьшал частоту эпизодов гипогликемии. [11]

Наследственные заболевания

Ферментопатии, входящие в категорию перинатального стресса и относящиеся к факторам риска неонатальной гипогликемии, — трудно поддаются диагностике. Связано это с тем, во-первых, что лишь одно заболевание из нарушений углеводного обмена входит в неонатальный скрининг — галактоземия. Во-вторых, не каждый специалист в первую очередь будет дифференцировать гипогликемию именно с наследственной патологией, так как данные нарушения чаще всего являются диагнозом исключения. В связи с этим, следует более подробно подчеркнуть наследственные нарушения углеводного обмена.

Галактоземия – заболевание, характеризующееся накоплением избытка галактозы из-за мутации одного из трех генов: галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (GALT) (галактоземия I типа), галактокиназы (галактоземия II типа), уридиндифосфат-галактозо-4-эпимиразы (галактоземия III типа). Среди всех типов галактоземии чаще всего встречается I тип. Ферменты участвуют в образовании глюкозы из галактозы, которая входит в состав грудного молока. Срыгивание, плохая прибавка в весе и диарея — это неспецифическая симптоматика для данного заболевания. Несмотря на неонатальный скрининг и проводимое лечение, при усугублении болезни появляются такие симптомы как: гепатоспленомегалия, асцит и тяжелая гипогликемия. [12] Ряд авторов предлагает проводить пренатальный скрининг активности GALT фермента в культивируемых клетках амниотической жидкости. [13] Основным минусом данного теста является его инвазивность и трудности сбора биологического материала. Такой

метод требует подробных клинических исследований для обеспечения безопасной и эффективной диагностики пациентов.

Гликогенозы – одно из наследственных заболеваний углеводного обмена, характеризующееся накоплением гликогена в печени и почках, а также стойкой гипогликемией. Гликогеноз I типа (болезнь Гирке) встречается чаще. Причиной данной патологии является нарушение синтеза одного из двух ферментов: глюкозо-6-фосфатазы (Ia тип) или глюкозо-6-фосфат-трансферазы (Ib тип). Неонатальный скрининг на заболевание не проводится. Молекулярно-генетические методы не всегда дают положительный результат, и в таком случае определяют каталитическую активность фермента глюкозо-6-фосфатазы. [14] Существуют работы, демонстрирующие эффективный метод со 100% чувствительностью выявления гликогенозов на основе секвенирования экзона. Плюсом данного метода является то, что он не определяет конкретно заданный ему один ген на конкретный тип гликогеноза, а охватывает несколько кодирующих мутаций. Результаты показывают, что 73,3% мутаций в гене идентифицировались с одним типом гликогеноза, в то время как у пациента подозревали другие типы. [15]

Осложнения

Сведения о том, что неонатальная гипогликемия имеет отдаленные последствия на ЦНС, уже упоминались выше. Несомненно, сложно доказать напрямую влияние неонатальной гипогликемии на развитие нервной системы не включая другие факторы, которые не учитываются из-за трудности их прогностического характера.

Ряд авторов полагает, что даже транзиторная неонатальная гипогликемия имеет поздние последствия, и выявлены более низкие показания успеваемости в возрасте 10 лет. [16]

Выводы. На сегодняшний день неонатальная гипогликемия по-прежнему остается актуальной проблемой в неонатологии. Нам удалось обобщить знания о механизмах возникновения гипогликемии, рассмотреть современный взгляд на диагностику и тактику ведения данной патологии. Так же, мы смогли понять зависимость неонатальной гипогликемии на поздние последствия развития центральной нервной системы.

Литература.

1. Hawdon JM. Definition of neonatal hypoglycaemia: time for a rethink? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2013;98:F382–F383. doi: 10.1136/archdischild-2012-303422.
2. Папышева О.В., Старцева Н.М., Савенкова И.В., Аракелян Г.А., Маяцкая Т.А., Попова О.А. Здоровье новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом // Доктор.Ру.2019. №7 (162). С. 12-18. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-12-18
3. Harris, D.L., P.J. Weston and J.E. Harding, 2012. Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk. PubMed, 10.1016/j.jpeds.2012.05.022.
4. Edwards, T., J.M. Alsweiler, G.D. Gamble, R. Griffith and L. Lin, 2022. Neurocognitive Outcomes at Age 2 Years After Neonatal Hypoglycemia in a Cohort of Participants From the hPOD Randomized Trial. PubMed, 10.1001/jamanetworkopen.2022.35989.
5. Таранушенко Т.Е., Киселева Н.Г., Лазарева О.В., Калюжная И.И. Гипогликемии у новорожденных: обзор литературы и описание клинического случая. Проблемы эндокринологии. 2019;65(4):251-262.

6. Abramowski, A., R. Ward and A.H. Hamdan, 2022. Neonatal Hypoglycemia. PubMed, 30725790.
7. Т.Е. Таранушенко, Н.Г. Киселева, Л.Н. Карпова, О.В. Лазарева, И.И. Калюжная, Н.К. Голубенко. Гипогликемии у новорожденных детей. Педиатрия. 2018; 97 (1): 55–65.
8. Harris, D.L., M.R. Battin, P.J. Weston and J.E. Harding, 2010. Continuous glucose monitoring in newborn babies at risk of hypoglycemia. PubMed, 10.1016/j.jpeds.2010.02.003.
9. Harding, J.E., D.L. Harris, J.E. Hegarty, J.M. Alsweiler and C.J.D. McKinlay, 2018. An Emerging Evidence Base for the Management of Neonatal Hypoglycaemia. PubMed, 27989586.
10. Walsh, E.P.G., J.M. Alsweiler, J. Arden, S.M. Hanning and J.E. Harding, 2022. Glucagon for Neonatal Hypoglycaemia: Systematic Review and Meta-Analysis. PubMed, 10.1159/000522415.
11. Harding, J.E., J.E. Hegarty, C.A. Crowther, R.P. Edlin and G.D. Gamble, 2021. Evaluation of oral dextrose gel for prevention of neonatal hypoglycemia (hPOD): A multicenter, double-blind randomized controlled trial. PubMed, 10.1371/journal.pmed.1003411.
12. Литвицкий П. Ф., Мальцева Л. Д. Расстройства углеводного обмена у детей: гипогликемия, гипергликемия, гликогеноз, агликогеноз, гексоземия. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (5): 362–369. doi: 10.15690/vsp.v16i5.1800
13. Berry, G.T., M.P. Adam, D.B. Everman, G.M. Mirzaa and R.A. Pagon, 2021. Classic Galactosemia and Clinical Variant Galactosemia. PubMed, 20301691.
14. Bali, D.S., A. El-Gharbawy, S. Austin, S. Pendyal and P.S. Kishnani, 2021. Glycogen Storage Disease Type I. PubMed, 20301489.
15. Beyzaei, Z., B. Geramizadeh and S. Karimzadeh, 2020. Diagnosis of hepatic glycogen storage disease patients with overlapping clinical symptoms by massively parallel sequencing: a systematic review of literature. PubMed, 10.1186/s13023-020-01573-8.
16. Kaiser, J.R., S. Bai, N. Gibson, G. Holland and T.M. Lin, 2015. Association Between Transient Newborn Hypoglycemia and Fourth-Grade Achievement Test Proficiency: A Population-Based Study. PubMed, 10.1001/jamapediatrics.2015.1631.

Abstract.

L.I. Ippolitova, N.V. Korotaeva, E.S. Pershina, O.A. Lobanova, V.B. Korobeinikov
CLINICAL AND DIAGNOSTIC ASPECTS OF NEONATAL HYPOGLYCEMIA: LITERATURE REVIEW

Voronezh State Medical University

The most common metabolic pathology in the world, according to WHO, is a violation of carbohydrate metabolism. Hypoglycemia in the neonatal period is one of the most common pathologies in neonatological practice. According to data from the literature - 50% of healthy newborns who were born for the first time 8-12 hours of life cannot maintain a "hungry" level of glucose in the blood plasma. In addition, the trend towards increased risks of neonatal hypoglycemia is growing every year.

Keywords: neonatal hypoglycemia, gestational diabetes mellitus, glucose, galactosemia, glycogenoses.

References.

1. Hawdon JM. Definition of neonatal hypoglycemia: time for a rethink? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2013;98:F382–F383. doi: 10.1136/archdischild-2012-303422.
2. Papyшева О.В., Стартсева Н.М., Савенкова И.В., Аракелян Г.А., Майатская Т.А., Попова О.А. Health of newborns from mothers with gestational diabetes mellitus // Doktor.Ru.2019. No. 7 (162). pp. 12-18. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-12-18
3. Harris, D.L., P.J. Weston and J.E. Harding, 2012. Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk. PubMed, 10.1016/j.jpeds.2012.05.022.
4. Edwards, T., J.M. Alsweiler, G.D. Gamble, R. Griffith and L. Lin, 2022. Neurocognitive Outcomes at Age 2 Years After Neonatal Hypoglycemia in a Cohort of Participants From the hPOD Randomized Trial. PubMed, 10.1001/jamanetworkopen.2022.35989.
5. Таранушенко Т.Е., Киселева Н.Г., Лазарева О.В., Калюжная И.И. Гипогликемия у новорожденных: обзор литературы и описание клинического случая. Проблемы эндокринологии. 2019;65(4):251-262.
6. Abramowski, A., R. Ward and A.H. Hamdan, 2022. Neonatal Hypoglycemia. Pubmed, 30725790.
7. Т.Е. Таранушенко, Н.Г. Киселева, Л.Н. Карпова, О.В. Лазарева, И.И. Калюжная, Н.К.

Golubenko. Hypoglycemia in newborns. *Pediatrics*. 2018; 97(1): 55–65.

8. Harris, D.L., M.R. Battin, P.J. Weston and J.E. Harding, 2010. Continuous glucose monitoring in newborn babies at risk of hypoglycemia. *PubMed*, 10.1016/j.jpeds.2010.02.003.

9. Harding, J.E., D.L. Harris, J.E. Hegarty, J.M. Alsweiler and C.J.D. McKinlay, 2018. An Emerging Evidence Base for the Management of Neonatal Hypoglycaemia. *Pubmed*, 27989586.

10 Walsh, E. P. G., J. M. Alsweiler, J. Ardern, S.M. Hanning and J.E. Harding, 2022. Glucagon for Neonatal Hypoglycaemia: Systematic Review and Meta-Analysis. *PubMed*, 10.1159/000522415.

11. Harding, J.E., J.E. Hegarty, C.A. Crowther, R.P. Edlin and G.D. Gamble, 2021. Evaluation of oral dextrose gel for prevention of neonatal hypoglycemia (hPOD): A multicenter, double-blind randomized controlled trial. *PubMed*, 10.1371/journal.pmed.1003411.

12. Litvitsky P. F., Maltseva L. D. Disorders of carbohydrate metabolism in children: hypoglycemia, hyperglycemia, glycogenosis, aglycogenosis, hexosemia. *Questions of modern pediatrics*. 2017; 16(5): 362–369. doi:10.15690/vsp.v16i5.1800

13. Berry, G.T., M.P. Adam, D.B. Everman, G.M. Mirzaa and R.A. Pagon, 2021. Classic Galactosemia and Clinical Variant Galactosemia. *Pubmed*, 20301691.

14. Bali, D.S., A. El-Gharbawy, S. Austin, S. Pendyal and P.S. Kishnani, 2021. Glycogen Storage Disease Type I. *PubMed*, 20301489.

15. Beyzaei, Z., B. Geramizadeh and S. Karimzadeh, 2020. Diagnosis of hepatic glycogen storage disease patients with overlapping clinical symptoms by massively parallel sequencing: a systematic review of literature. *PubMed*, 10.1186/s13023-020-01573-8.

16. Kaiser, J.R., S. Bai, N. Gibson, G. Holland and T.M. Lin, 2015. Association Between Transient Newborn Hypoglycemia and Fourth-Grade Achievement Test Proficiency: A Population-Based Study. *PubMed*, 10.1001/jamapediatrics.2015.1631.