

## ГИПОГЛИКЕМИИ НОВОРОЖДЕННЫХ

### ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Н.Н. Петрова, Л.Ю. Курякова, И.М. Лысенко

УЗ «Витебская детская областная клиническая больница», УО «Витебский государственный медицинский университет»

#### Реферат

*Статья посвящена достаточно редко встречающемуся заболеванию у новорожденных – гипогликемии, трудностям диагностики, особенностям обследования и ведения этих пациентов.*

*Ключевые слова: новорожденные, гипогликемия, неотложные состояния.*

Гипогликемия – это снижение концентрации глюкозы в крови до уровня  $<2,2$  ммоль/л в сыворотке (или плазме  $<2,5$  ммоль/л). Гипогликемия – одна из самых частых причин смерти новорожденных и тяжелых нарушений ЦНС у детей. Это неотложное состояние, требующее своевременной диагностики и активного лечения. Распространенность гипогликемии: 1,5 – 3 на 1000 новорожденных. В группах высокого риска распространенность во много раз выше. К группам высокого риска относят недоношенных, маловесных детей с тяжелыми заболеваниями и от матерей с диабетом. Гипогликемии по длительности могут быть преходящими и стойкими. Преходящая гипогликемия отмечается у 2-х из 3-х недоношенных маловесных новорожденных. Основная причина – дефицит источников глюкозы (гликогена, белков и жиров) в сочетании с дефектами ферментов глюконогенеза в печени. Преходящая гипогликемия наблюдается также у 80-90% детей, родившихся от матерей, больных инсулинозависимым сахарным диабетом или перенесших диабет беременных. У 10-20% детей из групп высокого риска развивается стойкая тяжелая гипогликемия. Наиболее вероятные причины стойкой гипогликемии у новорожденных – гиперинсулинемия или дефицит контринсулярных гормонов (кортизола, СТГ, глюкагона) либо врожденные нарушения глюконеогенеза или синтеза гликогена. Наиболее частые причины гиперинсулинемии у новорожденных – гиперплазия бета-клеток поджелудочной железы, инсулинома или незидио-бластоз. У некоторых детей одновременно наблюдаются все 3 типа дисплазии бета-клеток. Тип дисплазии может быть установлен только гистологическим исследованием ткани поджелудочной железы (биопсия во время панкреатэктомии или аутопсия). Гиперинсулинемия и гипогликемия отмечаются примерно у 50% детей с синдромом Беквита-Видемана (макросомия, макрогласия, грыжа пупочного канатика, спланхномегалия, увеличение почек, поджелудочной и половых желез, расщепленная мочка уха, макроцефалия, гемии - гипертрофия). Если диагноз гиперинсулинемии установлен, консервативное лечение аналогами соматостатина, подавляющего секрецию инсулина, или диазоксидом безуспешно, а гипогликемия сохраняется, необходима субтотальная панкреатэктомия (удаление 80-95% ткани поджелудочной железы). Если причина гиперинсулинемии не устранена, у больных раз-

виваются тяжелые неврологические нарушения. На примере клинического случая рассмотрим трудности дифференциальной диагностики гипогликемии.

Ребенок М. (муж.), дата рождения 11.11.08, переведен из родильного дома на восьмые сутки в УЗ «ВДОКБ» в тяжелом состоянии с резко сниженным мышечным тонусом и двигательной активностью, с отсутствием физиологических рефлексов, со склонностью к брадикардии (ЧСС 120 в одну минуту).

История жизни и заболевания. Ребенок от 2-й беременности (1-ая беременность – дочь, 6 лет, здорова) на фоне ОРВИ во 2-м и 3-м триместре, без повышения температуры, в 36 недель анемия. Роды в сроке 40 недель гестации (ПИОВ). Чрезмерная прибавка массы тела. Вес при рождении 3900, длина 55 см, окружность головы 36 см, окружность груди 34 см.

Оценка по шкале Апгар 8-9 баллов. В первые сутки жизни у ребенка зарегистрирован приступ апноэ с цианозом, через несколько часов приступ повторился. Ребенок взят на ИВЛ. При обследовании обнаружено снижение глюкозы крови. В дальнейшем – ребенок переведен в РАО ВДОКБ для уточнения диагноза, где находился с 19 по 25.11.08.

#### Результаты обследования

21.11.08 Rtg –графия органов грудной клетки - инфильтративных теней в легких не выявлено, тень сердца в поперечнике не расширена.

УЗИ сердца 24.11. Функционирующее овальное окно.

УЗИ органов брюшной полости 24.11 заключение: патологии не выявлено.

УЗИ головного мозга от 24.11 - желудочковая система головного мозга не расширена. Рисунок борозд и извилин не изменен. Положение структур мозга правильное. Субарахноидальное пространство не расширено. В теле сосудистого сплетения правого бокового желудочка киста  $d=3$  мм.

ЭКГ от 20.11: ритм синусовый, 115 в минуту, отклонение ЭОС вправо, признаки перегрузки и гипертрофии правого желудочка.

Окулист 24.11.08 Гл. дно, диски зрительных нервов серые с четкими контурами. Сосуды обычные. Взята кровь на гормоны натошак 21.11.08 (Ответ пришел после перевода). Т4своб. – 18,67 нмоль/л (11,6–23); ТТГ – 13,47 мМЕ/л (10 сут до 9); кортизол – 386,04 нмоль/л (160-720); С-пептид – 929,41 пмоль/л (160-1100).

Лечение: титрование глюкозы 4-8 мг/кг/мин (по показателям уровня гликемии), гидрокортизон 20 мг/сут (8 мг/кг/сут), кормление через зонд по 70 мл смеси через 3 часа. После проведенной коррекции гипогликемии состояние ребенка стабилизировалось, но сохранялась тенденция к гипогликемии на фоне постоянной инфузии высококонцентрированной глюкозы. В РАО осмотрен консилиумом врачей и кафедрой педиатрии ВГМУ.

Выставлен д-з: Незидиобластома (аденома клеток островков Лангерганса)? Энцефалопатия новорожденного, острый период, с-м угнетения ЦНС. Неонатальная желтуха. Функционирующее овальное окно.

Для дальнейшего обследования переводится в РНПЦ «Мать и дитя».

Таблица 1 Общий анализ крови и мочи без особенностей

Биох. ан. кр.	Глюк.	Мочевина	Билируб	К	Na	Cl	ЛДГ	Общ.бел.	Трансамин АлТ/АСТ	СРВ
19.11	6,32	2,72	204 ОБЩ.	4,01	134	104				<6
20.11	1,28			4,17	134	106	903,9	56,2	32,8/28,4	
Гликемический профиль										
	18:00	21:00	24:00							
19.11	6,6	5,5	3,05							
	6:00	12:00	14:30	18:00	20:00	24:00				
20.11	2,93	1,92	1,73	4,71	4,68	1,97				
	2:00	5:00	8:30	12:00	15:00	18:00	20:00			
21.11	2,4	2,19	1,72	3,09	2,15	2,5	6,74			
	2:00	8:00	12:00	18:00	24:00					
22.11	3,21	3,18	2,8	2,78	3,02					
	6:00	12:00	18:00	24:00						
23.11	3,88	5,2	4,95	3,2						
	6:00	12:00	18:00	24:00	6:00					
24.11- 25.11.	2,08	2,65	4,65	3,38	2,44					
	<b>pH</b>	<b>PCO2</b>	<b>pO2</b>	<b>HCO3</b>	<b>BE</b>	<b>SatO2</b>				
20.11	7,37	5,0	53	29	2,7	86,8				
24.11	7,38	4,7	55	27	1,9	88,6				

За время пребывания в РАО РНПЦ без существенной динамики. Уровень сахара в крови поддерживался в пределах нормы титрованием глюкозы с подачей 6-7 мг/кг/мин. Из дополнительных исследований – кровь на гормоны 9.12.2008 АКТГ 0,8 ед/мл (0-50), кортизол 95,7 нмоль/л (160-720), инсулин 124,4 нмоль/л(17-170), С-пептид 764,3 пмоль/л (160-1100) (после еды). Сделано МРТ головного мозга (5.12.08): гипофиз обычных размеров 10x4x5 мм и формы. Воронка, хиазма не изменены. Дополнительных образований не выявлено. Выполнено КТ органов брюшной полости (28.11.08): поджелудочная железа увеличена в размерах: головка 13 мм, тело 12 мм, хвост 11 мм. При в/в контрастном усилении — в области головки определяется зона накопления контраста до 6 мм с плотностью 89-90Е (инсулинома?).

С диагнозом: гипогликемия неуточненной генеза ребенок переведен в УЗ «2-я городская детская клиническая больница г. Минска», где у ребенка также отмечались низкие показатели гликемии на фоне титрования глюкозы.

Кровь на гормоны 12.12.2008 ТТГ – 1,3 мМЕ/л; Т4своб. - 16,6 нмоль/л; ИФР-1 – 15,0 нг/мл (76-499); кортизол – 85,0 нмоль/л (160-720); АКТГ – 8 (0-50) ед/мл; С-пептид – 1663 пмоль/л (160-1100) на фоне инфузии глюкозы.

Кровь на гормоны 16.12.2008 ИРИ – 195,4 нг/мл (17-170); С-пептид – 2448 пмоль/л (160-1100) на фоне инфузии глюкозы.

Кровь на гормоны 2.01.2009 ИФР – 105,6 нмоль/л; ИРИ – 84,9 нг/мл (17-170); ТТГ 5,3 мМЕ/л; Т4своб. – 22,3 нмоль/л; С-пептид – 3302 пмоль/л. Кровь взята после еды.

У ребенка предположен диагноз: Множественная врожденная идиопатическая гипофизарная недостаточность (вторичный гипокортицизм, дефицит гормона роста). Энцефалопатия новорожденного смешанного генеза. Задержка моторного развития. Функционирующее овальное окно. Начало пробное медикаментозное лечение стойкой гипогликемии. Помимо титрования 40%-ной глюкозы с 15.12.08 подключен гидрокортизон 40 мг/сут (7 мг/кг/сут). Дальнейшее лечение ребенок проходит

Таблица 2 Глюкозный профиль (выборочно)

Показат.	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Дата пронедр.	ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л
12.12.08	1,97		5,6		0,9		2,4		4,6		4	
14.12.08	1,74		6,4		2,3		1,5		3,1		2	
16.12.08	2,4		5		1,6		3,1		6,2		2,7	
17.12.08	4,9		2,2		1,3		2,1		4,6		2,1	
19.12.08	5,5		1,2		1,9		2,8		5,5		2	
25.12.08	3,6		0,52	1,9	0,7		4,9		4,2		2,2	
28.12.08	2,5		2,3		0,76		1,92		9,5		2,99	
03.01.09	1,1	2,2	1,8	2,8	3,1	3,8	2,4	3,8		10,6		1,2

Таблица 3 Гликемический профиль

7.01	4.20-5,15	7.00-4,84	10.00-2,32	14.00-3,06	18.00-4,99	20.30-2,41	22.10-3,43	
8.01	3.00-6,74	5.30-3,44	13.00-2,42	15.00-3,6	17.30-3,45	21.00—4,06	23.30-5,51	
9.01	3.00-6,07	5.30-5,33	9.50-1,65	11.00-3,08	15.00—5,49	17.30-5,83	21.00-3,3	23.30-6,29
10.01	3.00-6,88	5.30-4,74	9.00-2,37	11.30-4,82	15.00-5,93	17.30-5,29	21.00-1,41	22.30-5,58
11.01	3.00-6,28	5.30-3,58	8.00-0,46	9.00-2,42	11.30-4,89	15.00-8,87	17.30-5,08	21.00-2,46
12.01	3.00-5,89	5.30-4,02	8.00-0,46	9.15-2,08	15.00-6,69	17.30-4,62	21.00-2,86	23.30-7,3
13.01	3.00-6,82	5.30-4,35	9.00-2,85	11.30-4,3	15.00-6,3	17.30-5,0	21.00-4,76	23.30-6,64
14.01	3.00-5,74	5.30-2,3	9.00-2,95	11.30-7,60	15.00-5,69	17.30-4,42	21.00-4,15	23.30-5,37
15.01	3.00-6,62	5.30-4,38	9.00-3,52	11.30-4,32	15.00-3,82	17.30-4,46	21.00-4,07	23.30-6,77
16.01	3.00-7,87	5.30-5,1	9.00-3,82	12.00-6,96	14.30-2,76	17.30-2,72	21.00-7,46	23.00-9,42
17.01	3.00-6,4	5.30-4,42	9.00-3,73	11.30-7,12	15.00-6,33	17.30-4,55	21.00-4,83	23.30-6,91
18.01	3.00-4,99	5.30-2,38	9.00-3,63	11.30-5,54	15.00-3,77	17.30-2,94	21.00-5,59	23.30-7,16
19.01	3.00-8,21	5.30-2,49	8.45-2,71	11.30-6,12	15.00-2,2	17.30-4,79	21.00-4,8	23.30-10,86
20.01	2.30-5,62	5.30-2,04	9.00-3,39	11.30-7,01	15.00-2,83	17.30-2,83	21.00-4,21	23.00-7,63
21.01	3.00-1,82	5.30-3,82	9.00-2,26	11.00-2,94	15.00-3,66	17.30-2,08	21.00-5,91	23.00-6,16
22.01	3.00-7,54	5.30-5,98	9.00-4,78	11.30-4,85	15.00-3,42	17.30-5,86	21.00-5,65	23.30-6,2
23.01	3.00-6,88	5.30-5,8	9.00-5,44	11.30-5,50	15.00-5,19	17.30-3,19	21.00-6,76	23.30-7,92
24.01	3.00-7,67	5.30-6,39	9.00-6,20	11.30-5,64	15.00-3,02	17.30-2,7	21.00-3,89	23.30-7,96
25.01	3.00-6,45	5.30-6,41	9.00-8,31	11.30-6,64	15.00-5,62	17.30-3,23	21.00-3,78	23.30-6,9

с 6.01.09 по 28.01.09 в УЗ ВДОКБ. С 5.02.09 к терапии подключен гормон роста Нордитропин-Нордилет 13 мг/сут (по рекомендации г. Минска). С 10.02.09 доза гидрокортизона 25 мг/сут, учитывая тенденцию к гипергликемии. Кровь на гормоны натошак 12.01.09 Т4своб. – 16,91 нмоль/л; ТТГ – 5,3 мМЕ/л; кортизол – 67,09 нмоль/л; С-пептид – 2712,86 пмоль/л (сахар крови 0,46 ммоль/л).

Кровь на гормоны натошак 4.02.09 С-пептид – 2198,12 пмоль/л; Т4своб. – 17,35 нмоль/л; ТТГ – 15,17 мМЕ/л.

Ребенок находится на дробном питании смесью с повышенной калорийностью (каждые 2 часа). Сахара 2,86 – 7,96, при нарушении режима кормления – эпизоды гипогликемии.

Генетик: 15.01.09 – Заключение: врожденные особенности развития в пределах физиологической вариабельности. Синдром Бэквиата-Видемана исключен. НБО? (Гликогеноз?) Селективный скрининг на НБО – норма, MASS-спектрометрия – норма (исследование содержания аминокислот и ацилкарнитина).

Для углубленного молекулярно-генетического исследования и уточнения топического диагноза по настоянию матери ребенок направлен в эндокринологический научный центр НИИ Детской эндокринологии г. Москвы с предварительным диагнозом: Гиперинсулинизм неуточнённый.

Гормональный профиль (25.02.09) (на фоне гипогликемии 2,4 ммоль/л): Инсулин 34,8 Е/л (N: 2,3-26,4), С-пептид 7,5 нг/мл (1,1-4,4), ИФР-1 396,8 нг/мл (27-170)

CGMS (24.02-27.02): колебания гликемии в пределах 3,9 – 13,3 ммоль/л. Стойких гипогликемий не зафиксировано.

На основании анамнестических данных (персистирующие гипокетотические гипогликемии с первых дней жизни, потребность в высокой дозе в/в инфузии р-ра глюкозы, манифестация заболевания с первых дней жизни), лабораторной картины (высокие уровни Инсулина и С-пептида на фоне гипогликемии), высокие уровни

ИФР-1 на фоне лечения гормоном роста, выраженный синдром Кушинга на фоне терапии глюкокортикоидами, пациенту установлен диагноз Врожденный гиперинсулинизм. В настоящий момент данных в пользу врожденного гипопитуитаризма нет.

С 25.02.09 начато снижение доз Гидрокортизона, отменен Гормон роста. С 25.02.09 ребенок получает терапию аналогами Соматостатина (Сандостатин), подавляющего секрецию инсулина. В настоящий момент доза составляет 0,4мг/сут, на фоне чего гипогликемии не фиксируются.

Регулярно наблюдается эндокринологом УЗ «ВДОКБ». При динамическом контроле биохимического профиля - без патологии, на УЗИ брюшной полости – нормальная картина, данных о формировании конкрементов в желчном пузыре не выявлено.

В возрасте 6 месяцев - впервые эпизод судорог (прижимал головку, закатывал глаза). Приступ купировался самостоятельно. Подобные эпизоды повторялись несколько раз в неделю, в момент приступа гликемия всегда в пределах нормы. Обследован невропатологом по месту жительства. По данным ЭЭГ: умеренные изменения с преобладанием процессов возбуждения, эпилептиформная активность стволочных структур. Выставлен диагноз: Эписиндром, протекающий с синдромом Уэста. Начата терапия депакином (2 мг х 3 раза в сутки), в последующем присоединен Клонозепам (0,125 мг/сут). На фоне данного лечения приступы сохранялись, прекратились – при смене противосудорожной терапии.

При следующей госпитализации в ЭНЦ с 14.07.09 по 16.07.09 проведено снижение дозы Сандостатина до 0,325 мг/сут, учитывая стабильную нормогликемию с тенденцией к гипергликемии (4,7-6,8 ммоль/л).

Гормональный профиль (14.07.09): ИФР-1 92,6 нг/мл (27-170), кортизол 363,5 нмоль/л (123-626), С-пептид 1,8 нг/мл (1,1-4,4), Инсулин 3,7 Ед/л (2,3-26,4), ТТГ 4,02 мМЕ/л (0,64-5,76), свТ4 11,7 пмоль/л (11,5-20,4).

Консультация в ЭНЦ в год 5.11.09. Рост – 81 см (скорость – 26 см/год), вес – 12,7 кг, ИМТ = 19,4; SDS ИМТ 1,65.

Гормональный профиль (05.11.09): Инсулин 1,4 Е/л (N: 2,3-26,4), С-пептид 0,6 яг/мл (1,1-4,4), ИФР-1 25,6 нг/мл (27-170), 10,8 мМЕ/л (0,98-5,63), свТ4 10,3 пмоль/л (11,4- 19,5), свТ3 4,7 пмоль/л (4,3-7,8).

НвА1С (05/11/09): 5,2% (норма до 6%).

Выявлено повышение уровня ТТГ до 10,8 мМЕ/л, умеренное снижение уровня свТ4 до 10,3 пмоль/л. Клинических признаков гипотиреоза не отмечено. Данные лаборатории: картина может быть следствием длительного применения высоких доз Сандостатина. Учитывая снижение уровня свТ4, рекомендована терапия Л-тироксином в начальной дозе 12,5 мкг/сут под контролем ЧСС, гормонального профиля. В биохимическом анализе крови выявлено повышение уровня щелочной фосфатазы до 1127 Е/л, что может быть косвенным маркером развития ЖКБ (побочный эффект терапии Сандостатином). Рекомендовано динамическое проведение УЗИ брюшной полости, контроль б/х анализа крови (АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, билирубин, холестерин) 1 раз в 3 мес. Учитывая высокий риск развития ЖКБ на фоне приема Сандостатина, а также лабораторные показатели, свидетельствующие о подавлении секреции гормона роста, рекомендована замена Сандостатина на прогликен (Диазоксид) в начальной дозе 10 мг/кг/сут в рег ос в 4 приема (каждые 6 часов), под контролем гликемии.

Консультация в ЭНЦ 23.06.10 Диагноз: врожденный гиперинсулинизм подтвержден молекулярно-генетически: выявлена гетерозиготная мутация R74L (de novo) в гене AVCS8.

Рост – 83,5 см. Скорость 10 см/год.

Вес – 15 кг. ИМТ = 21,5. SDS ИМТ 2,87.

Гормональный профиль (23.06.10): Инсулин 2,0 Е/л (N: 2,3-26,4), С-пептид 0,7 нг/мл (1,1-4,4), ИФР-1 32,7 нг/мл (27-170), ТТГ 10,67 мМЕ/л (0,98-5,63), свТ4 11,8 пмоль/л (11,4- 19,5), кортизол 395,5 нмоль/л (77-630).

В настоящий момент по основному заболеванию компенсирован (гликемия 4,5 - 5,5 ммоль/л). После подбора противосудорожной терапии отмечается прогресс в психомоторном развитии. Регулярно наблюдается неврологом в НЦЗД РАМН.

Учитывая высокий риск развития ЖКБ на фоне приема Сандостатина, а также клинико-лабораторные показатели, свидетельствующие о подавлении секреции гормона роста (низкий уровень ИФР 1, снижение темпов роста), рекомендована замена Сандостатина на Прогликен (Диазоксид) в начальной дозе 10 мг/кг/сут в

рег ос 4 Приема (каждые 6 часов), под контролем гликемии. Сохраняется высокий уровень ТТГ при нормальных показателях свТ4, рекомендовано увеличить дозу Л-тироксина (до 25 мг/сут).

## ВЫВОДЫ

Диагностика данного заболевания затруднена в связи с тяжелыми гипогликемиями и трудностями забора крови натошак. Дважды удалось получить высокие цифры С-пептида на фоне тяжелой гипогликемии (0,46) с немедленным введением смеси через установленный заранее назогастральный зонд и внутривенным введением глюкозы. Система круглосуточного мониторинга глюкозы позволяет фиксировать бессимптомные гипогликемии, проводить коррекцию терапии. Диагноз подтвержден на молекулярно-генетическом уровне. Проблема гликемии у новорожденных актуальна, т.к. это неотложное состояние, одна из причин тяжелых нарушений ЦНС.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гипогликемия у детей / М. Шерлинг / Эндокринология / под ред. Н. Лавина, пер. с англ. – М., 1999. – стр. 661-679
2. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков / под ред. Н.П. Шабалова. – М., 2003. – стр. 135-157
3. Руководство по неотложным состояниям у детей / В.В. Курек, А.Е. Кулагин. – М., 2008. – стр. 199-206

## Hypoglycaemia among newborns

### Difficulties of differential diagnostics

Petrova N.N. Kuryakova L.Y. Lysenko I.M.

Health care institution “Vitebsk children’s regional clinical hospital”

Educational institution «Vitebsk State Medical University»

### Abstract

*The article is dedicated to the rather rare disease of newborns – hypoglycaemia, difficulties of diagnostics, peculiarities of examination and management of these patients.*

*Key words: newborns, hypoglycaemia, medical emergency.*