

Федеральное государственное бюджетное образовательное
Учреждение высшего образования «Красноярский государственный
Медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-
Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н., проф. Таранушенко Т.Е.

Проверила: к.м.н., доц. Анциферова Е.В.

Реферат

На тему: «Неонатальная гипергликемия»

Выполнила: врач-ординатор Прошкевич М.О.

г.Красноярск, 2021 год

ОГЛАВЛЕНИЕ	
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
ТЕМА РАСКРЫТИЯ	6
Этиология	7
Патогенез	10
Клиническая картина	15
Диагностика	17
Лечение	19
Профилактика	22
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	23
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	24

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ – аденозинтрифосфат

НЭК – некротический энтероколит

ОНМТ – очень низкая масса тела

РН – ретинопатия недоношенных

ЭНМТ – аспаратаминотрансфераза

ВВЕДЕНИЕ

Неонатальная гипергликемия - нарушение обмена веществ, которое особенно часто встречается у недоношенных и больных новорожденных. Это становится все более значимой вторичной причиной заболеваемости и смертности новорожденных [1, 3, 13]. Во многих литературных источниках установлено, что гипергликемии у новорожденных встречаются чаще, чем гипогликемии [1, 4, 12, 13]. Это утверждение особенно верно в отношении детей с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела при рождении (ЭНМТ) или крайне недоношенных детей, чьи шансы на выживание возрастают с доступностью улучшенных методов и средств ухода. Выявлено, что в неонатальном периоде транзиторная гипергликемия возникает у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела в 72,5% случаев [1] и почти почти у 80% детей с низкой массой тела отмечается гипергликемия при проведении им полного парентерального питания (уровень глюкозы >8 ммоль/л) [4]. Поддержание нормогликемии у новорожденных зависит от адекватности запасов гликогена, созревания гликогенолитических и глюконеогенных путей, а также от интегрированного эндокринного ответа. Гомеостаз глюкозы требует баланса между использованием и производством глюкозы в печени. Баланс контролируется инсулином и контррегулирующими гормонами.

Распространенность неонатальной гипергликемии варьируется в разных исследованиях в зависимости от использованного порогового значения уровня глюкозы в крови и характеристик пациентов, таких как гестационный возраст и масса тела при рождении. Гестационный возраст напрямую коррелирует с частотой развития гипергликемии. Показатель гликемии также зависит от времени взятия пробы, то есть в момент поступления или во время госпитализации.

Неонатальная гипергликемия в значительной степени изучена недостаточно, потому что больше внимания часто уделяется гипогликемии,

которая, как широко сообщается, связана как с немедленной, так и с длительной инвалидностью и смертностью по причине неврологического развития. Однако гипергликемия также может привести к осложнениям, которые включают осмотическое обезвоживание, внутричерепное кровоизлияние и повышенную восприимчивость к инфекциям [4]. Все это может вносить значительный вклад в неонатальную заболеваемость и смертность.

Таким образом, гипергликемия стала важным фактором риска смертности и заболеваемости в неонатальном периоде, особенно с увеличением выживаемости новорожденных с очень низкой массой тела при рождении. Поэтому эта тема актуальна и интересна для рассмотрения.

ТЕМА РАСКРЫТИЯ

Здоровые доношенные новорожденные поддерживают концентрацию глюкозы в пределах 1,3–8,3 ммоль/л даже при голодании до шести часов [9]. Окончательного определения неонатальной гипергликемии, особенно у недоношенных новорожденных, нет. Существует широкий спектр определений неонатальной гипергликемии, некоторые из различных определений, используемых в исследовательских публикациях, представлены ниже.

Гипергликемией считают уровень глюкозы более 6,5 ммоль/л натощак и более 8,9 ммоль/л в любое время, сообщает Д. О. Иванов в руководстве по перинатологии [1]. Это же определение использует Шабалов Н. П. [6], Гомелла Т.Л. [2], а также П.Ф. Литвицкий [3] в своей статье.

Р. Рооз в своих практических рекомендациях определяет неонатальную гипергликемию как повышение глюкозы крови выше 7 ммоль/л (примерно > 130 мг/дл) [5].

У новорожденных уровень глюкозы в крови выше 150 мг/дл определяется как гипергликемия в исследовании DamlaGökşen Şimşek [10].

В статье Ann R Stark гипергликемия у новорожденных определяется как уровень глюкозы в крови > 125 мг/дл (6,9 ммоль /л) или глюкозы в плазме > 150 мг/дл (8,3 ммоль /л). Большинство неонатологов обеспокоены гипергликемией, когда концентрация глюкозы в плазме (стандартный лабораторный тест) превышает 180–200 мг/дл (10–11,1 ммоль/л) [11].

Клинические рекомендации A.S.P.E.N определяют гипергликемию как концентрацию глюкозы в цельной крови > 125 мг/дл или концентрация глюкозы в сыворотке > 150 мг/дл [15].

Этиология

1. Ятрогенная причина: наиболее часто неонатальная гипергликемия возникает в результате избыточных вливаний концентрированных растворов глюкозы, особенно струйных [1, 9, 10]. Парентеральное лечение глюкозой проводится в отделениях интенсивной терапии новорожденных недоношенным детям и больным доношенным новорожденным из-за задержки энтерального питания. Обычно это может создавать риск гипергликемии у новорожденных, а ятрогенная гипергликемия может занять некоторое время. Начало инфузии глюкозы в дозе 4-6 мг/кг/минуту в первый день с целью предотвращения гипогликемии у недоношенных или у всех больных новорожденных защищает младенцев от гипогликемии и потенциальной гипергликемии [10].

2. Неспособность новорожденного метаболизировать глюкозу: гипергликемия может быть связана с недоношенностью. У новорожденных с экстремально низкой массой тела, которые часто получают полное парентеральное питание, гипергликемия может развиваться вторично по отношению к непереносимости глюкозы или вторично по отношению к сепсису и стрессовым факторам [9, 10, 11].

3. Нарушение гомеостаза глюкозы: новорожденные с экстремально низкой массой тела (<1000 г) имеют повышенную потребность в жидкости из-за недоразвитой функции почек и чрезмерной потери жидкости незаметно. Следовательно, чрезмерное употребление глюкозы в сочетании с большим объемом жидкости может привести к гипергликемии у этих новорожденных. Кроме того, у этих новорожденных наблюдается инсулинорезистентность и задержка инсулинового ответа. Даже при отсутствии высокой скорости инфузии глюкозы может наблюдаться гипергликемия из-за неадекватной секреции инсулина и неспособности подавить выработку глюкозы в печени. Кроме того, нарушение гомеостаза глюкозы может привести к преходящей гипергликемии у детей с малым весом для их гестационного возраста [9, 10].

4. Назначение гиперосмолярной смеси: гиперосмолярность может развиваться в результате приготовления смеси с меньшим количеством воды, чем необходимо. Это может привести к преходящей непереносимости глюкозы у новорожденных. В связи с гастроэнтеритом могут развиваться тяжелое обезвоживание, гипернатриемия и гипергликемия [10].

5. Судороги: может развиваться гипергликемия из-за секреции катехоламинов [10].

6. 46, делецияXXDq хромосомы 13: может наблюдаться гипергликемия [10, 11].

7. Липидная инфузия: гипергликемия может развиваться даже при низкой скорости введения глюкозы у новорожденных, получающих липидные инфузии. Повышенная концентрация свободных жирных кислот в плазме может привести к гипергликемическому ответу, который, в свою очередь, препятствует периферическому использованию глюкозы и ингибирует эффекты инсулина [10].

8. Раннее начало потребления белка: раннее потребление белка влияет на высвобождение инсулиноподобного фактора роста-1. Этот фактор снижает уровень глюкозы в крови, увеличивая использование периферической глюкозы, увеличивая синтез гликогена и подавляя выработку глюкозы в печени. Относительный дефицит инсулина у недоношенных детей вызывает низкий уровень инсулиноподобного фактора роста-1, который предотвращает развитие поджелудочной железы и бета-клеток и приводит к гипергликемии [10].

9. Сепсис: если гипергликемия развивается у нормогликемических и клинически стабильных новорожденных без изменения скорости инфузии глюкозы, следует рассмотреть возможность сепсиса и НЭК, т.к. при сепсисе снижается секреция инсулина, уменьшается периферическая утилизация глюкозы [4, 9, 10].

10. Стресс: состояния, включая боль, гипоксию и респираторный дистресс-синдром, вызывают гипергликемию, вторичную по отношению к

повышению уровня контррегулирующих гормонов (кортизола и катехоламинов) у новорожденных. Уровень глюкозы в крови может повыситься после хирургических вмешательств. Точно так же респираторный дистресс-синдром и искусственная вентиляция легких у младенцев с ЭНМТ в течение первых двух недель жизни были связаны с повышением риска гипергликемии $> 16,7$ ммоль / л в 11,2 и 3,6 раза соответственно [9, 10, 16].

11. Наркотики: использование диазоксида матерью и неонатальное употребление кофеина, стероидов, метилксантинов и фенитоина может привести к гипергликемии [4, 10, 11].

12. Сахарный диабет у новорожденных: неонатальный диабет является редкой причиной гипергликемии, с предполагаемой частотой 1 в 500 000 родов [7, 10, 11]. Он определяется как стойкая гипергликемия, возникающая в первые месяцы жизни, которая длится более двух недель и требует инсулина для лечения. Эти дети всегда малы для своего гестационного возраста, у них наблюдается низкая масса тела, гипергликемия, глюкозурия с кетонурией и кетоацидозом или без них [11, 14]. Неонатальный диабет вызывается мутациями в ряде генов, которые кодируют белки, которые играют критическую роль в нормальной функции бета-клеток поджелудочной железы, такие как белки, которые являются субъединицами калиевого канала, чувствительного к аденозинтрифосфату (АТФ) [11]. Течение неонатального диабета варьируется в зависимости от пораженного гена [11].

Патогенез

Нормальный метаболизм глюкозы

Во время беременности мать является основным поставщиком глюкозы для плода через плаценту. Поджелудочная железа плода начинает секретировать инсулин в ответ на глюкозу после 20 недель беременности, и секреция инсулина увеличивается после этого в течение третьего триместра. Инсулин играет важную роль в гомеостазе глюкозы и является основным анаболическим гормоном, активным в процессе роста. Он усиливает синтез жирных кислот в печени и поглощение глюкозы в жировой ткани, способствуя отложению жира [9].

После родов поступление глюкозы от матери внезапно прекращается, и концентрация глюкозы в крови падает. Секреция инсулина новорожденным должна затем адаптироваться к новым поступлениям глюкозы, которым подвергается новорожденный. Этот процесс стабилизации инсулина и глюкозы имеет решающее значение для обеспечения мозга и других жизненно важных органов достаточным количеством глюкозы в качестве источника энергии. Процесс стабилизации происходит за счет активации печеночного гликогенолиза (т. е. расщепления гликогена до глюкозы) и глюконеогенеза (т. е. продуцирование новой глюкозы) в ответ на снижение секреции инсулина и повышение уровня контррегуляторных гормонов (кортизола, глюкагона, гормона роста и катехоламинов). Последняя стадия как гликогенолиза, так и глюконеогенеза катализируется одним и тем же ферментом-глюкозо-6-фосфатазой. Активность этого фермента регулируется снижением уровня инсулина. У здоровых доношенных новорожденных этот процесс метаболического созревания происходит в течение первых нескольких дней жизни: уровень активности фермента низок до рождения, он увеличивается примерно до 10% от уровня активности, измеренного у взрослых к доношенному возрасту, и быстро увеличивается до уровня активности взрослых к трем дням жизни. В течение этого времени энтеральные поступления увеличиваются, но до тех пор, пока не будет

установлено эффективное энтеральное питание, гликогенолиз и глюконеогенез являются единственными источниками глюкозы в новорожденном [9].

Чтобы использовать глюкозу, ее нужно транспортировать в клетки. Этому способствуют транспортеры глюкозы (ГЛУТы), “каналы”, транспортирующие глюкозу в клетки. GLUT-1 экспрессируется особенно в гематоэнцефалическом барьере и на эритроцитах. GLUT-2 обнаруживается в основном на β -клетках поджелудочной железы, печени и почках. GLUT-3 находится в мозге. GLUT-4 экспрессируется в сердце, скелетных мышцах и жировой ткани и реагирует на инсулин. Это означает, что, хотя инсулин способствует притоку глюкозы в мышечные и жировые клетки через GLUT-4, он не играет никакой роли в стимулировании поглощения глюкозы в мозге. В течение эмбриональной и ранней неонатальной жизни GLUT-1 является преобладающим типом транспортера глюкозы, позволяя доступной глюкозе поглощаться мозгом и эритроцитами и постепенно заменяться другими типами транспортеров по мере взросления ребенка [9].

Механизмы возникновения гипергликемии

Устойчивость к инсулину

Некоторые источники литературы утверждают, что гипергликемия может быть вызвана недостаточным воздействием инсулина на периферические ткани (мышцы, жир) [9]. Недоношенные дети имеют более низкую чувствительность к инсулину даже в более позднем возрасте, в возрасте от 4 до 10 лет [9]. Резистентность к инсулину также может быть вызвана повышенным уровнем провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1, интерлейкина-6) вследствие, например, сепсиса и некротического энтероколита (НЭК). Также в литературе были высказаны некоторые опасения, что высокое потребление аминокислот, усиливая выработку глюкозы, может усугубить инсулинорезистентность [9].

Относительная инсулиновая недостаточность – дисфункция бета-клеток

Бансал и др. На модели недоношенных ягнят мы показали, что преждевременные роды снижают массу бета-клеток как через 4 недели после доношенного возраста, так и через 12 месяцев (что эквивалентно взрослому возрасту) [9]. Это было связано со снижением секреции инсулина в четыре месяца (что эквивалентно ювенильному возрасту) и снижением экспрессии мРНК инсулина во взрослом возрасте. Кроме того, гипергликемия еще больше снижает регуляцию генов поджелудочной железы, экспрессия которых в зрелом возрасте предполагает, что - если патофизиология передается человеку - у недоношенных детей может быть снижена масса бета-клеток, что может привести к диабету в более позднем возрасте, а гипергликемия может усугубить этот процесс [9].

Установлено, что низкая эндогенная продукция С-пептида (маркера выработки инсулина) преобладает у тяжелобольных детей с дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью, у которых развивается гипергликемия [9]. У новорожденных недоношенных мальчиков секреция инсулина была ниже, чем у девочек, и уровень инсулина у них не повышался в отличие новорожденных с гипергликемией и нормогликемией [9]. Уровень проинсулина (менее активного белка, который не может эффективно регулировать концентрацию глюкозы и должен сначала перерабатываться в инсулин, чтобы оказывать свое регулирующее действие) у недоношенных новорожденных был выше, чем у доношенных новорожденных, причем уровень проинсулина падал у новорожденных с гипергликемией после инфузии инсулина [9]. Эти данные привели к выводу, что процессинг проинсулина в бета-клетках частично нарушен у детей с ВАК и гипергликемией.

Относительная недостаточность инсулина – недостаточный инкретиновый ответ

Инкретины-это гормоны, секретлируемые клетками желудочно-кишечного тракта, включают глюкагоноподобный пептид 1 и

глюкозозависимый инсулинотропный полипептид. У взрослых инкретины увеличивают секрецию инсулина в ответ на прием пищи.

Нормальное установление энтерального питания часто задерживается у недоношенных детей, и поэтому нормальной стимуляции инкретинов питанием не происходит. Это может способствовать относительному дефициту инсулина у этих детей, т.к. энтеральное питание недоношенных новорожденных приводит к повышению уровня глюкагоноподобных веществ пептидов 1 уровня [9]. Однако даже при энтеральном питании было обнаружено, что недоношенные новорожденные не проявляют адекватного инкретинового ответа по сравнению с доношенными новорожденными [9]. Отсроченное введение энтерального питания у этих детей может препятствовать созреванию секреции инсулина в ответ на глюкозу крови [9]. Таким образом, при энтеральном питании реакция повышения уровня глюкагоноподобного пептида 1 может быть недостаточной для регуляции уровня глюкозы в крови, так как инсулин не секретируется в достаточном количестве.

Недостаточный контроль выработки глюкозы

Предполагается, что гипергликемия может быть вызвана персистирующей продукцией глюкозы в печени, что подтверждается данными наличия у детей тяжелых респираторных заболеваний и/или подверженности тяжелой бактериальной инфекции [9, 17]. Имеются данные, что новорожденные имеют стойкую выработку глюкозы [9]. Выявлено, что недоношенные новорожденные не полностью подавляют выработку глюкозы после инфузии глюкозы, а уровень инсулина влияет на регуляцию глюкозы плазмы в большей степени, чем сам уровень глюкозы в плазме [9]. Например, в одном из исследований наблюдали недоношенных новорожденных, получавших полное парентеральное питание, обеспечивающее глюкозу со скоростью, превышающей нормальную скорость оборота глюкозы у новорожденных, то есть младенцев, которые должны были реагировать на высокое потребление глюкозы снижением скорости глюконеогенеза. Было

выявлено, что глюконеогенез продолжает продуцировать глюкозу со скоростью 1,3 мг/кг/мин (1,9 г/кг/сут), и на эту скорость не влияли общая скорость инфузии глюкозы и концентрация глюкозы [9]. Стойкая эндогенная выработка глюкозы, несмотря на инфузию глюкозы была обнаружена также у детей с низкой массой тела при рождении в возрасте 2-5 недель [9]. Было также обнаружено, что глюконеогенез у новорожденных с ЭНМТ оставался неизменным, несмотря на значительное снижение скорости инфузии глюкозы (вместо увеличения, как ожидалось) [9]. Это позволяет предполагать, что недоношенные дети имеют более низкую активность глюкозо-6-фосфатазы, что подразумевает более низкую активность глюконеогенеза [9, 11].

Другие механизмы - повышенная секреция контррегулирующих гормонов

Уровень кортизола повышается в течение первых дней жизни у недоношенных детей, и чем ниже гестационный возраст при рождении, тем выше уровень кортизола. Высокий уровень кортизола может привести к гипергликемии за счет стимуляции глюконеогенеза и снижения поглощения глюкозы клетками мышечной и жировой ткани [9, 11].

Патофизиологические эффекты гипергликемии

Гипергликемия приводит к повышенному поглощению глюкозы клетками. Перегрузка глюкозой в клетке увеличивает образование свободных радикалов кислорода («глюкотоксичность»), что, в свою очередь, может вызвать митохондриальную дисфункцию и усиление апоптоза (т. е. гибели клеток) [9]. Другие эффекты гипергликемии включают снижение активности нейтрофилов, снижение функции комплемента и изменение баланса провоспалительных цитокинов, что может привести к повышенной восприимчивости к инфекциям [9].

Клиническая картина

Главным негативным последствием повышения концентрации глюкозы будет изменение осмолярности (гиперосмия). Повышение концентрации глюкозы на 18 мг% (1 ммоль/л) увеличивает осмолярность на 1 мОсм/л. Именно повышение осмолярности, и как следствие, увеличение проницаемости гистогематогенных барьеров, и будет определять клиническую картину гипергликемий [7].

Как известно, у детей более старшего возраста и у взрослых при сахарном диабете может быть гиперосмолярная кома, то есть повышение осмолярности более 300-305 мосмоль/л приводит к выраженной неврологической симптоматике. У новорожденных повышение осмолярности приводит не только к выраженному синдрому угнетения ЦНС, обусловленному отеком мозга, но и к развитию ВЖК со всеми вытекающими отсюда последствиями (нарушению гемодинамики, дыхательной недостаточности, судорогам, апноэ и т.д) [7, 13]. Особенно это опасно для детей с гипербилирубинемиями, так как повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера увеличивает нейротоксичность непрямого билирубина. Вследствие отека мозга происходит не только угнетение ЦНС, но и наблюдаются потеря сознания, судороги, сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность вплоть до остановки дыхания. Повышение осмолярности также приводит к осмотическому диурезу и, как следствие, к обезвоживанию ребенка [3, 7].

Но зачастую повышение осмолярности и негативные последствия гиперосмии недооцениваются в лечебной практике. Чаще всего неврологическую симптоматику у ребенка связывают с другими причинами, назначая не вполне обоснованное лечение. Кроме того, в некоторых стационарах страны до сих пор широко используют струйные введения лекарственных препаратов, и не только глюкозы, но и других, подчас забывая о том, что большинство из них являются осмотически активными веществами [7].

При наблюдении за новорожденными с ОНМТ гипергликемия связана с внутричерепным кровоизлиянием, некротическим энтероколитом (НЭК) 2/3 стадии, повышенным риском сепсиса, ретинопатией недоношенных (РН), состояниями повышенной стрессовой нагрузки, хирургическими вмешательствами, использованием искусственной вентиляции легких, задержкой роста и повышенной смертностью. Однако нет установленного уровня глюкозы в крови для развития этих исходов [3, 4, 6, 10, 13, 15].

Диагностика

Физикальное обследование:

Нет никаких существенных конкретных данных, связанных с гипергликемией. Физикальное обследование может выявить признаки сепсиса, такие как нестабильность температуры и периферическая перфузия.

Лаборатория:

1. Уровень глюкозы в сыворотке: измерения с «декстростиксом» имеют высокую вероятность получения ошибочных результатов [10]. Перед началом лечения необходимо измерить уровень глюкозы в сыворотке. Рекомендуется использовать измерение глюкозы в венозной крови, а не измерения глюкозы в капиллярной крови, потому что капиллярная кровь показывает уровень в цельной крови, который на 15% ниже и зависит от разбавления спиртом и повышенного значения гематокрита [10]. Однако целесообразно контролировать уровень глюкозы в крови с помощью капиллярных измерений, поскольку невозможно будет получить венозную кровь каждый раз, когда необходимо измерение уровня глюкозы в крови в отделениях интенсивной терапии. Системы непрерывного измерения глюкозы могут использоваться, потому что количество вмешательств велико, невозможно определить риск гипогликемии и гипергликемии, а промежуточные измерения не могут быть найдены с помощью измерений глюкозы в капиллярной крови. Устройства непрерывного измерения глюкозы также полезны для демонстрации тенденций уровня глюкозы, помимо показа значений глюкозы [10, 19, 20].

2. Обнаружение глюкозы в моче: глюкозурия - показатель осмотического диуреза. Уровень глюкозы в моче 2+ или выше увеличивает риск осмотического диуреза. Каждое повышение уровня глюкозы в крови на 18 мг/дл увеличивает осмолярность сыворотки крови на 1 мОсм/л [10]. Нормальная осмолярность 280-300 мОсм/л [1, 9, 10, 11].

3. Общий анализ крови: общий анализ крови необходим для дифференциальной диагностики сепсиса [10]. У всех новорожденных с

гипергликемией обязательно необходимо исключать возможность сепсиса, поэтому дополнительно с общим анализом крови нужно брать кровь на белки острой фазы [10].

4. Электролиты сыворотки: гипергликемия вызывает потерю электролитов с мочой, приводя к осмотическому диурезу. У пациентов с гипергликемией следует контролировать уровень электролитов.

5. Уровень инсулина в сыворотке: уровни инсулина в сыворотке могут быть низкими или низко-нормальными при преходящем сахарном диабете у новорожденных [10].

6. Уровни С-пептида в сыворотке и моче: эти уровни используются для дифференциальной диагностики моногенного диабета и диабета 1 типа [10].

Лечение

При лечении гипергликемии у новорожденных детей используют следующие методы:

Снижение скорости инфузии глюкозы

Вмешательства по снижению скорости инфузии начинаются при концентрации глюкозы в крови выше 180–200 мг/дл (10–11,1 ммоль/л) [11]. Первым шагом в лечении является снижение скорости парентерального введения глюкозы. Снижение скорости до 4–6 мг/кг в минуту обычно снижает концентрацию глюкозы в крови [1, 4, 10, 11, 12]. В большинстве случаев это достигается за счет снижения концентрации раствора декстрозы с 10 до 5 процентов [11]. Если новорожденным вводить раствор для парентерального питания и липидную эмульсию, то они могут поддерживать нормогликемию с уменьшенным поступлением глюкозы за счет глюконеогенеза за счет метаболизма глицерина и аминокислот [11].

Однако снижение скорости инфузии глюкозы - краткосрочное решение, поскольку это приводит к снижению потребления калорий и ухудшает рост. Толерантность к глюкозе обычно улучшается при переходе на энтеральное питание [11].

У новорожденных с гипергликемией, получающих глюкозу уровень глюкозы в крови обычно измеряется каждые 4-6 часов. Также используется определение уровня глюкозы в каждой моче, что позволяет делать меньше анализов крови у новорожденным с гипергликемией [10].

При положительном результате (высоком уровне глюкозы в моче): когда глюкозурия в моче ≥ 1 (+), существует риск изменения осмолярности. Если уровень глюкозы в моче ≥ 2 (+), количество глюкозы в жидкости для внутривенного вливания снижается на 1-2 мг/кг/минуту каждые 2-4 часа, чтобы снизить количество глюкозы до 4 мг/кг мин [10].

При отрицательном результате (низком уровне глюкозы в моче): если глюкоза необходима для получения калорий, высокие уровни глюкозы (200 мг/дл) приемлемы, если нет экскреции глюкозы или 1+ в моче. Уровень

глюкозы в крови и глюкозы в моче следует контролировать каждые 4-6 часов с помощью декстростикса [10].

В настоящее время не поддерживается лечение гипергликемии, не вызывающей повышения осмолярности и осмотического диуреза [10].

Инсулинотерапия

В доступной литературе имеются указания на различные концентрации глюкозы, требующие назначения инсулина. В большинстве зарубежных руководств, переведенных на русский язык, присутствуют указания на концентрацию глюкозы более 12-13 ммоль/л [1] или выше 250 мг/дл, и если глюкозурия присутствует в 2 отдельных образцах мочи, взятых с 4-часовыми интервалами, а прибавка в весе недостаточна, несмотря на снижение инфузии глюкозы [10].

При указанном уровне глюкозы, после уменьшения скорости и концентрации вводимой глюкозы, назначается инсулин в дозе с 0,1 Ед/кг/час с увеличением при необходимости. Необходимо помнить о том, что назначение инсулина требует мониторинга уровня глюкозы крови. Первый анализ должен быть произведен не более чем через 30-40 минут после начала введения инсулина [1].

В других источниках рекомендуют инфузию инсулина со скоростью 0,01-0,05 Ед/кг/ч с последующим увечением на 0,01 Ед/кг/ч до максимальной дозы 0,1 Ед/кг/ч [10]. Цель состоит в том, чтобы поддерживать уровень глюкозы в крови между 150 мг/дл и 200 мг/дл. Если уровень глюкозы в крови снижается до 180-200 мг/дл, инфузия инсулина снижается на 50%. Если уровень глюкозы в крови <180 мг/дл, инфузию инсулина прекращают. Если уровень глюкозы в крови <150 мг/дл, введение инсулина прекращают и инфузию глюкозы увеличивают на 2 мг/кг/минуту [10]. Уровень глюкозы в крови следует измерять через полчаса после каждой смены инфузии инсулина. Если развивается гипогликемия, инфузию инсулина прекращают и вводят болюс 2 мл/кг внутривенно с 10% декстрозы [10]. При повторной гипергликемии следует наблюдать за пациентом [10].

Болюсная инсулиноterapia не рекомендуется с учетом развития гипогликемии. Инфузионная терапия инсулином была определена как подходящая для недоношенных новорожденных [10]. Лечение инсулином приводит к увеличению веса и может быть связана с повышенным риском смертности в 28-дневном возрасте и риском гипогликемии [10].

Профилактика

Для ранней постнатальной профилактики гипергликемии многие исследования показали, что нормогликемия может быть достигнута с помощью более низких, более физиологичных скоростей инфузии глюкозы, в диапазоне 4-5 мг/кг/минуту у недоношенных детей и всего 3-4 мг/кг/минуту у поздних недоношенных новорожденных [12]. Однако, как только возникает гипергликемия, следует, по крайней мере, сначала попытаться уменьшить скорость инфузии глюкозы, поскольку это почти всегда хотя бы частично успешно, когда используются высокие дозы внутривенного введения глюкозы, независимо от того, оправдано это или нет ($> 8-10$ мг/кг/минуту) [10, 11, 12]. Более высокие скорости введения аминокислот вызывают анаболизм, который использует глюкозу для получения энергии, необходимой для поддержки синтеза белка, уменьшения его распада и ускорения накопления белка. Более высокие скорости инфузии аминокислот также вызывают большую секрецию инсулина, что приводит к более низким концентрациям глюкозы и меньшей гипергликемии [10, 12]. Раннее энтеральное питание и более быстрое увеличение объемов кормления должны быть предприняты, чтобы способствовать нормализации выработки глюкозы и концентраций глюкозы, а также способствовать выработке кишечного инкретина, который увеличивает секрецию инсулина [4, 9, 11, 12]. Скорость внутривенного введения липидов может быть снижена, что ограничивает глюконеогенез [9,12]. Инфузии катехоламинов и лечение глюкокортикоидами можно ограничить или прекратить, как только у младенца улучшится кровообращение [12]. Важен хороший общий уход, который снижает гипоксию, ишемию и ацидоз, снижает стрессовые реакции, способствующие гипергликемии [12]. Ограничение общего потребления энергии (углеводов и липидов) при одновременном повышении потребления белка должно помочь предотвратить гипергликемию в дальнейшем [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неонатальная гипергликемия является весомой проблемой для специалистов, работающих в неонатологической службе, т.к. гипергликемия наряду с гипогликемией стала важным фактором риска смертности и заболеваемости в неонатальном периоде. Особенно актуальна эта проблема стала с увеличением выживаемости новорожденных с очень низкой массой тела при рождении, потому что установлено, что у недоношенных детей, а также у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела неонатальная гипергликемия является одним из самых частых осложнений раннего неонатального периода.

Неонатальная гипергликемия изучена в недостаточной степени, потому что больше внимания уделяется гипогликемии, которая чаще наблюдается в практике и связана как с немедленными, так и с отсроченными осложнениями, приводя к инвалидности и смерти. Однако гипергликемия также может привести к серьезным осложнениям, которые включают осмотическое обезвоживание, внутричерепные кровоизлияния, некротический энтероколит, повышенный риск сепсиса, ретинопатия недоношенных и повышенную восприимчивость к инфекциям. Все это может вносить значительный вклад в неонатальную заболеваемость и смертность. Поэтому гипергликемию следует предотвращать у всех новорожденных. Однако нет установленного уровня глюкозы в крови для развития этих исходов, различные источники говорят о разных уровнях гипергликемии при которых следует начинать коррекцию, эта проблема требует решения в будущем.

Таким образом, гипергликемия является клинически значимыми осложнением раннего неонатального периода, которое следует учитывать при уходе за новорожденным, получающим парентеральное питание, особенно недоношенных и с низкой массой тела, и важно изучить параметры для определения, скрининга, лечения и предотвращения аномальных значений уровня глюкозы в сыворотке крови в дальнейшем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Руководство по перинатологии / Д. О. Иванов, Е. В. Аврелькина, Ю. С. Александрович [и др.] – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С. 994-1019
2. Неонатология Т. 2 / под ред. Т. Л. Гомеллы, М. Д. Каннингама, Ф. Г. Эяля; пер. с англ. под ред. д-ра мед. наук Д. Н. Дегтярева. // – Эл. изд. – М.: Бином. Лаборатория знаний – 2015.
3. Литвицкий, П. Ф. Расстройства углеводного обмена у детей: гипогликемия, гипергликемия, гликогеноз, агликогеноз, гексоземия. Вопросы современной педиатрии / П. Ф. Литвицкий, Л. Д. Мальцева // Вопросы современной педиатрии. – 2017. - N 16 (5). - С. 362-369.
4. Оптимизация лечения гипергликемии у недоношенных детей / О.Ю. Маркова, О.В. Ионов, А.В. Болмасова[и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. - 2019. - Т. 7, N 1. - С. 7-11
5. Рооз Р. Неонатология. Практические рекомендации: пер. с нем./ Р Рооз, О. Генцель-Боровичени, Г. Прокитте. – М.: Мед. лит., 2015. – 592 с.
6. Шабалов Н.П. Неонатология: Учебное пособие в 2 т. / Н.П. Шабалов. – Т.2 – 6-е изд., испр. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016
7. Monitoring the incidence, duration and distribution of hyperglycaemia in very-low-birth-weight newborns and identifying associated factors / Fernández-Martínez MDM, Gómez-Llorente JL, Momblán-Cabo J [et al.] // J Perinat Med. — 2020.
8. Insulin resistance, glucagon-like peptide-1 and factors influencing glucose homeostasis in neonates / Salis ER, Reith DM, Wheeler BJ [et al.] // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed — 2017 —Vol. 102(2) — P. 162-F6.
9. Zamir I. Hyperglycemia, nutrition and health outcomes in preterm infants/ ItayZamir // Doctoral thesis. Umeå University Department of Clinical Sciences Pediatric. - 2020.
10. Neonatal Hyperglycemia, which threshold value, diagnostic approach and treatment?: Turkish Neonatal and Pediatric Endocrinology and Diabetes

Societies consensus report/ Damla Gökşen Şimşek, Ayşe Ecevit, Nihal Hatipoğlu [et al.] // *Türk PediatriArs.* —2018. —Vol. 53. —P. 232-238.

11. Neonatal hyperglycemia/ Ann R Stark, Rebecca Simmons// UpToDate. — 2017. — URL: https://www.uptodate.com/contents/neonatal-diabetes-mellitus?search=neonatal%20hyperglycemia&source=search_result&selectedTitle=2~9&usage_type=default&display_rank=2/. — Date of circulation: 28.11.2017

12. William W. Hay Jr. Neonatal Hyperglycemia—Causes, Treatments, and Cautions / William W. Hay Jr., Paul J. Rozance // *The Journal of Pediatrics.* — 2018. —Vol. 200 — P. 104.

13. Prevalence, risk factors, and outcome of hospitalization of neonatal hyperglycemia at a Nigerian health facility/ EO Adeniji, BP Kutu, Jerome B E Elusiyan // *Nigerian Journal of Clinical Practice.* —2020. —Vol. 23, Iss. 1. —P. 71-78.

14. Neonatal Hyperglycemia due to Transient Neonatal Diabetes Mellitus in Puerto Rico/ N. Fargas-Berríos, L. García-Fragoso, I. García-García, and M. Valcárcel// Case Report, Neonatology Section, Department of Pediatrics, University Pediatrics Hospital, School of Medicine,Medical Sciences Campus, University of Puerto Rico, San Juan, PR 00936-5067, USA. — 2015. — Vol. 1

15. Association between hyperglycemia and retinopathy of prematurity: a systemic review and meta-analysis/ Au SC, Tang SM, Rong SS [et al.] // *Sci Rep.* —2015. —Vol. 5.

16. Hypoglycemia and hyperglycemia in extremely low-birth-weight infants/ Maria Pia De Carolis, Serena A Rubortone, Carmen Cocca[et al.] // *Ital J Pediatr.* —2015. —Published online 2015 Sep 24. doi: 10.1186/1824-7288-41-S1-A7

17. Incidence, risk factors and complications of hyperglycemia in very low birth weight infants / Dina Mohammed Akmal, Abdel Rahman Ahmed Abdel Razek, Noha Musa [et al.] // *Egyptian Pediatric Association Gazette.* —2017. — Vol. 65, Iss. 3, P. 72-79

18. Hyperglycemia and Glucose Variability Are Associated with Worse Brain Function and Seizures in Neonatal Encephalopathy: A Prospective Cohort

Study / Pinchefsky EF, Hahn CD, Kamino D [et al.] // J Pediatr. —2019. —Vol. 209.

19. The Incidence of Hyperglycaemia in Very Low Birth Weight Preterm Newborns. Results of a Continuous Glucose Monitoring Study. Preliminary Report / Szymonska I, Jagla M, Starzec K [et al.] // Dev Period Med. —2015. —Vol. 19.—P. 305-12.

20. Strictly controlled glucose infusion rates are associated with a reduced risk of hyperglycaemia in extremely low birth weight preterm infants / Stensvold HJ, Lang AM, Strommen K [et al.] // ActaPaediatr. —2018. —Vol. 107 (3).—P. 442-449.