

Статья поступила в редакцию 13.04.2021 г.

Миняйлова Н.Н., Железняк О.С., Ровда Ю.И., Ведерникова А.В. Шмакова О.В.  
Кемеровский государственный медицинский университет,  
Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева,  
г. Кемерово, Россия

## ГИПОГЛИКЕМИИ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА: РЯД ВАЖНЫХ АСПЕКТОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ЧАСТЬ 1)

В статье представлены современные критерии гипогликемии для детей разных возрастных периодов, включая неонатальный. Отражены группы риска по развитию гипогликемии. Включена классификация причин транзиторных и персистирующих гипогликемий у детей. Представлены аспекты дифференциальной диагностики гипогликемии после неонатального периода для педиатра на первичном этапе.

**Ключевые слова:** гипогликемии; дети; факторы риска; дифференциальная диагностика

Minyaylova N. N., Zheleznyak O.S., Rovda Y.I., Vedernikova A.V., Shmakova O.V.  
Kemerovo State Medical University,  
Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia

**HYPOGLYCEMIA IN CHILDREN AFTER THE NEONATAL PERIOD: IMPORTANT ASPECTS IN CLINICAL PRACTICE (PART 1).**

The article presents the modern criteria of hypoglycemia for children of different ages, including neonatal. It reflects the risk groups of developing hypoglycemia. The article includes the classification of causes of transient and persistent hypoglycemia. It also covers aspects of differential diagnosis of hypoglycemia for children after the neonatal period for pediatricians at the primary stage.

**Key words:** hypoglycemia; children; risk factors; differential diagnosis

Гипогликемии у детей являются одной из актуальных проблем педиатрии и детской эндокринологии, но диагностический поиск причин гипогликемических состояний у педиатра и эндокринолога значительно ограничен, как на амбулаторном этапе, так и в неспециализированном стационаре. В литературе, включая клинические рекомендации (2015), в основном освещены вопросы контроля гипогликемии, ее первичной дифференциальной диагностики и лечения у новорожденных [1]. И практически отсутствуют работы, посвященные впервые выявленным или повторным гипогликемиям после неонатального периода и у детей более старшего возраста. Согласно данным литературы, существует более 50 этиологических факторов гипогликемических состояний, из них более 20 являются причинами транзиторного течения гипогликемии у новорожденных и более 25 — рецидивирующего (персистирующего) течения. Отметим, что невозможно в одной статье отразить исключительно все встречающиеся в педиатрической практике патологические состояния, сопровождающиеся гипогликемией. Прежде всего, это относится к наследственным заболеваниям, которые проявляются рецидивирующей гипогликемией, но при этом достаточно редкие и требуют многоступенчатой диагностики в специа-

лизированных отделениях. Так, например, диагностика причин персистирующих гипогликемий у новорожденного, помимо оценки фенотипических особенностей (наличие макроглосии, макросомии, желтухи, гепатомегалии) и результатов неонатального скрининга на наследственные заболевания, включает ещё как минимум 7 этапов, в том числе выполнение молекулярно-генетических исследований (гены KCNJ11, ABCC8 и др.) [1-7].

Кроме того, в клинической практике педиатры часто ошибочно трактуют результаты уровня глюкозы крови и принимают за гипогликемию показатель ниже нижней лабораторной границы нормы (обычно < 3,3 ммоль/л). Особенно, если это сопровождается жалобами со стороны ребенка, типичными для гипогликемии (слабость, потливость, головная боль, тремор, артериальная гипотония и др.).

**Цель данной статьи** — представление дифференциально-диагностического алгоритма врачам первичного звена для определения правильной тактики у ребенка после неонатального периода с впервые выявленной или рецидивирующей гипогликемией, от которой прямо зависит прогноз на жизнь, её продолжительность и качество.

Доказано, что низкий уровень глюкозы в периоде новорожденности оказывает негативное влияние

Информация для цитирования:

doi 10.24412/2686-7338-2021-3-27-35

Миняйлова Н.Н., Железняк О.С., Ровда Ю.И., Ведерникова А.В. Шмакова О.В. Гипогликемии у детей после неонатального периода: ряд важных аспектов в клинической практике (часть 1) //Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. №3(86). С. 27-35.

на нейроны головного мозга, может привести к необратимому органическому поражению центральной нервной системы (преимущественно коры, гиппокампа, хвостатого ядра) и долгосрочным последствиям, прежде всего, обусловленным неврологическими нарушениями (задержка психомоторного развития, нарушение интеллекта, судорожный синдром, снижение показателей IQ) [1, 5, 8-13]. Чем тяжелее и продолжительнее гипогликемия и чем младше ребенок, тем выше риск стойких неврологических нарушений (М. Шперлинг, 1999). Важно подчеркнуть, что большинство неонатальных гипогликемий протекают бессимптомно, даже при значительном снижении уровня глюкозы крови, а клинические проявления у новорожденных при этом неспецифичны [1, 5].

Гипогликемия — это неотложное жизнеугрожаемое состояние, характеризующееся снижением уровня глюкозы крови ниже 2,8 ммоль/л у детей (ниже 2,6 ммоль/л — у новорожденных в любые сутки жизни и независимо от срока гестации), следствием которого является, в первую очередь, возможное нарушение развития головного мозга и последующее снижение интеллекта [1-3, 5, 9, 10, 13-16].

Критерии гипогликемии для недоношенных в первые 3 часа жизни отличаются от таковых доношенных новорожденных и детей других возрастных групп. По мнению большинства исследователей, этот уровень глюкозы составляет  $\leq 2,0$  ммоль/л (36 мг%) в первые 2-3 часа жизни и менее 2,6 ммоль/л (45 мг%) между 4 и 24 часами жизни [1, 8].

К сожалению, каких-либо специфических симптомов гипогликемии не существует и, поскольку ее клинические проявления могут встречаться при других заболеваниях, в том числе и в периоде новорожденности (асфиксия, сепсис, различные метаболические нарушения), то за рубежом для постановки диагноза «неонатальная гипогликемия» используют так называемую триаду Whipple's, которая доступна на всех этапах диагностики и включает: 1) низкий уровень глюкозы крови (значения гликемии были представлены выше) во время появления клинических симптомов, 2) их исчезновение при нормализации уровня глюкозы, 3) возобновление симптомов при повторном снижении гликемии [1-3, 5, 8-10, 13, 16, 17].

Статистические данные по частоте встречаемости гипогликемии, в основном, касаются новорожденных и имеют значительные колебания, поскольку используются разные критерии ее диагностики. Так, согласно данным Lubchenco LO. и Vard H. (по критериям Корбланта М.), гипогликемия выявлялась у 11,4 % всех живорожденных новорожденных, у недоношенных — в 20,3 % [1, 18]. Более поздние исследования Anderson DM. с соавт. (критерий — уровень глюкозы 2,6 ммоль/л в первые 50 часов жизни) свидетельствуют, что гипогликемия регистрируется у 38 % всех новорожденных [1, 19]. Особенно часто она отмечена у охлажденных детей, если ректальная температура при этом  $< 35^{\circ}\text{C}$ , то

гипогликемия встречается в 57 % случаев [1, 19]. Данное исследование является важным для клиницистов, поскольку показывает, что гипогликемия чаще вторична, и первоначально у ребенка нарушается способность поддерживать температурный баланс и, лишь потом, способность сохранять нормогликемию. Mejri A. et al. (2010), обследовав 187 доношенных детей, родившихся с массой тела ниже 10 перцентилей, у 22 % из них обнаружили гипогликемию (глюкоза крови менее 2,6 ммоль/л, с диапазоном колебаний от 0,6 до 2,5 ммоль/л) [20]. В целом, большинство исследователей отмечают, что у 56 % детей регистрировался только один эпизод гипогликемии, и чаще снижение концентрации глюкозы отмечено в первые 12 часов жизни [1, 20]. Следует подчеркнуть, что только у 3,8 % детей с низкими уровнями глюкозы отмечены клинические проявления гипогликемии в виде тремора и тахипноэ.

Имеются данные, но подтверждаемые не всеми исследователями, что дети, находящиеся на грудном вскармливании, имеют более низкие концентрации глюкозы (в среднем 3,6 ммоль/л, диапазон колебаний 1,5-5,3 ммоль/л) по сравнению с новорожденными, находящимися на искусственном вскармливании (в среднем 4,0 ммоль/л, диапазон колебания 2,5-6,2) [1, 21]. Кроме того, по мнению Pal DK. et al., на концентрацию глюкозы крови влияет время кормления, и если отсутствует адекватное энтеральное питание в первые 24 часа жизни, то «лабораторная» гипогликемия отмечается у 43 % новорожденных [22].

Achoki R. et al. (2010), на основании анализа 72 работ, посвященных гипогликемиям у детей, определили ряд закономерностей: во-первых, большой диапазон колебаний гликемии у детей (от 1,8 до 6,2 ммоль/л); во-вторых, несмотря на отсутствие определения нижнего уровня концентрации глюкозы, вызывающего повреждающий эффект на ЦНС, выявлена сопряженность между низким уровнем глюкозы и летальностью [23].

Единой классификации гипогликемических состояний на настоящий момент не существует, и большинство исследователей руководствуются патогенетическими механизмами их развития. Для проведения дифференциальной диагностики основной ряд этиологических факторов гипогликемических состояний у детей, независимо от возраста, логично разделить на 3 основные группы [1-5, 8, 9, 14, 15, 24, 25]:

- 1 группа, связанная с избыточной продукцией инсулина (гиперинсулинемией), которая, в свою очередь, может быть транзиторной (функциональной) и стойкой (органической);

- 2 группа — с дефицитом контринсулярных гормонов (глюкагон, соматостатин, катехоламины, кортизол). При этом основными контринсулярными гормонами являются глюкагон и адреналин, последний способствует выбросу из клеток лактата и аланина, стимулируя периферические  $\beta$ -рецепторы. Остальные из этих гормонов действуют перmissive-

но, так, сам кортизол в минимальных дозах не вызывает гипергликемии, но усиливает гипергликемическое действие адреналина.

- 3 группа обусловлена недостаточным поступлением глюкозы в кровяное русло (голодание, снижение всасывания в желудочно-кишечном тракте, синдром мальабсорбции). К более редким причинам данной группы относятся *гликогенозы пяти типов, сопровождающихся гипогликемией* (дефекты следующих ферментов гликогенолиза: глюкозо-6-фосфатазы /тип I, debranching enzyme / тип III, фосфорилазы печени /тип VI, киназы-фосфорилазы /тип IX, гликогенсинтетазы /тип 0); дефекты ферментов глюконеогенеза (дефицит фруктозо-1,6-бисфосфатазы, фосфоэнолпируваткарбоккиназы, пируваткарбоксилады); нарушение обмена аминокислот (непереносимость лейцина, тирозинемия, болезнь «кленового сиропа»), нарушение окисления свободных жирных кислот (дефицит карнитина и ферментов карнитинпальмитилтрансферазы, 3-гидрокси-ацил-КоА-дегидрогеназы, ацил-КоА-дегидрогеназы).

Указанные группы этиологических факторов гипогликемических состояний у детей прямо сопряжены с характером их течения. Выделяют 2 основных вида течения гипогликемий: транзиторная и персистирующая [1, 2, 5, 9, 14-16, 26].

Наиболее распространенными в клинической практике являются транзиторные гипогликемии, которые у новорожденных чаще развиваются в первые двое суток и встречаются у 2-х из 3-х недоношенных и рожденных маловесными. Существуют особенности проявления, течения и диагностики гипогликемии в периоде новорожденности. Так, у 50-80 % новорожденных с выявленной лабораторно гипогликемией ее клинические проявления вообще отсутствуют [1, 8, 9, 13, 15, 24]. Необходимо подчеркнуть, что *клиника гипогликемии у новорожденных отличается от таковой детей более старшего возраста*. Первыми чаще появляются глазные симптомы – плавающие круговые движения глазных яблок, нистагм, снижение тонуса глазных мышц и исчезновение окулоцефального рефлекса [1, 2, 8, 9, 12]. Типичным является слабый высокочастотный пронзительный неэмоциональный крик; а также исчезновение коммуникабельности, слабость, срыгивания, анорексия, вялость, бедность движений или тремор, подергивания, повышенная

возбудимость, раздражительность, повышенный рефлекс Моро [1, 2, 8, 9].

К менее частым клиническим симптомам гипогликемии в этот период относят: ритмический тремор постоянной амплитуды вокруг фиксированной оси, часто сочетающийся с повышением мышечного тонуса и периостальных рефлексов и стойкими рефлексими новорожденных; судороги; апноэ; периоральный, общий или акроцианоз; нестабильность температуры тела и гипотермию; кому; тахикардию и тахипноэ; артериальную гипотензию; повышенное потоотделение и бледность кожных покровов [1, 2, 8, 9, 24].

*У детей старшего возраста гипогликемия проявляется двумя основными группами симптомов:*

1) связанные с повышением секреции адреналина: беспокойство, раздражительность, чувство голода, слабость, потливость, тремор, тахикардия, кардиалгия, тошнота, возможна рвота;

2) обусловленные углеводным голоданием головного мозга (нейрогликемические симптомы): сонливость, оглушенность, нарушение концентрации внимания, спутанность сознания вплоть до полной потери, дизартрия, афазия, изменение личности, судороги, кома.

Симптомы гипогликемии у детей вне периода новорожденности (и более старшего возраста) в зависимости от ее степени тяжести представлены в таблице [2].

*Факторами риска* развития гипогликемии, начиная с неонатального периода, являются состояния и заболевания, способствующие развитию гиперинсулинемии. *Причинами неорганической (функциональной или временной) гиперинсулинемии*, а, следовательно, транзиторного течения гипогликемии среди новорожденных, являются: рождение от матерей с сахарным диабетом (СД) 1 типа (в т.ч. заболевших СД во время беременности), гестационным СД, нарушением толерантности к глюкозе, с преэклампсией и гипертонической болезнью, ожирением, метаболическим синдромом (синдромом инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемией), с инфузией глюкозы во время родов. Кроме того, к данным факторам риска относится применение матерью наркотиков, оральных сахаропонижающих препаратов, салицилатов, глюкокортикоидов [24].

**Таблица**  
**Симптомы гипогликемии у детей в зависимости от ее степени тяжести**  
**Table**  
**Symptoms of hypoglycemia in children, depending on its severity**

Степень тяжести	Клинические симптомы
Легкая	Голод, дрожь, тремор, беспокойство, нервозность, тревога, потливость, бледность, тахикардия, снижение внимания
Средней тяжести	Головная боль, боли в животе, нарушение поведения, агрессивность, оглушенность, сонливость, слабость, нарушение концентрации внимания, затруднение речи, дизартрия, бледность, потливость, тахикардия, нарушение зрения, диплопия, расширение зрачков
Тяжелая	Потеря сознания, полная дезориентация, нарушение глотания, локальные или генерализованные судороги, кома

Так, De Freitas P. et al. (2010) среди 380 новорожденных с гипогликемией в первые сутки выявили у 5,6 % их матерей гестационный диабет, у 13,9 % – артериальную гипертензию во время беременности, 4,5 % применяли во время беременности антигипертензивные препараты, а 56,6 % женщин получали инфузию 5 % глюкозы во время родов. Авторы отмечают, что, несмотря на рекомендации ВОЗ, только треть женщин (28,9 %) получали пищу во время родов [27]. Данный факт тоже может способствовать развитию гипогликемии у новорожденных. Для нашей страны это также актуально, поскольку в большинстве родильных домов женщины во время родов питание не получают, а вот глюкоза парентерально «по поводу и без повода» им вводится достаточно часто [1, 3].

Следует дополнить перечень препаратов, применяемых беременной, которые наиболее часто вызывают «лекарственные» гипогликемии у новорожденных – это фторхинолоны, пентамидин, хинин, β-блокаторы, ингибиторы АПФ [1, 2, 13, 15]. Описаны случаи гипогликемии в периоде новорожденности у детей, родившихся от больных эпилепсией матерей, получавших противосудорожные препараты (вальпроевая кислота, фенитоин) во время беременности [28].

В целом, выделяют 5 основных групп высокого риска гипогликемии среди новорожденных: группа 1 – дети, перенесшие асфиксию; группа 2 – дети с сепсисом; группа 3 – дети с родовой травмой; группа 4 – дети с полицистическим синдромом; группа 5 – рожденные от матерей с сахарным диабетом [1, 2, 4, 9, 15, 16, 24, 29]. Согласно рекомендациям ВОЗ, к группам высокого риска по развитию транзиторной гипогликемии относятся: 1) дети от матерей с сахарным диабетом, 2) недоношенные, 3) новорожденные с ЗВУР, 4) новорожденные, перенесшие интранатальную гипоксию [29].

*Причинами стойкой (в т.ч. органической) гиперинсулинемии и сопряженного с ними персистирующего (рецидивирующего) течения гипогликемии являются: врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) /незидиобластоз (мутации генов SUR1, KIR6.2, глюкокиназы, глутаматдегидрогеназы и гиперсекреция инсулина в результате метаплазии клеток эпителия протоков поджелудочной железы), инсулинома, лейцин-чувствительный гиперинсулинизм, синдром Беквита-Видемана [5-7, 30]. Распространенность последнего составляет 1 : 15000, и вероятность неонатальной гипогликемии с развитием судорог, обусловленных транзиторным гиперинсулинизмом при нём достигает 60 %. Диагностическими критериями синдрома Беквита-Видемана являются: большая масса тела при рождении и постнатальное опережение физического развития; дефекты закрытия передней стенки живота (эмбриональная, пупочная грыжа, диастаз прямых мышц живота); висцеромегалия (нефромегалия, гепатомегалия, сплено-мегалия); макроглоссия; фенотипически необычное лицо (гипоплазия средней трети, гемангио-*

ма кожи лба, «насеочки» на мочке ушной раковины) [6, 7, 30].

Но, если быть объективными, насколько часто в реальной клинической практике встречаются данные состояния и нозологии!?

Согласно данным литературы, частота встречаемости ВГИ составляет 1 : 30000-1 : 50000 новорожденных, увеличиваясь до 1 : 2500 при близкородственных браках [5-7]. Причинами ВГИ являются дефекты генов, регулирующих внутриклеточный метаболизм глюкозы и секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы (KCNJ11, ABCC8, GCK, GLUD1, INSR, UCP2, HNF4α, HADH) [6, 7].

**Собственный клинический опыт авторов** статьи показывает, что за последние почти 25 лет (анализ с 1996 г.) в Областной клинической больнице г. Кемерово в педиатрическом отделении с эндокринными койками находились лишь двое детей первых недель жизни с верифицированным диагнозом «ВГИ или незидиобластоз». Основными их клиническими симптомами являлись: плавающие круговые движения глазных яблок, нистагм, монотонный крик, срыгивания, тремор конечностей, гипервозбудимость, мышечная гипотония, уровень сахара крови при поступлении составлял 0,1-0,3-0,4 ммоль/л (на фоне вводимой глюкозы). Консервативное лечение агонистом АТФ-зависимых калиевых каналов β-клеток – диазоксидом эффекта не дало. По данным литературы, достижение нормогликемии при консервативном лечении (возможно еще использование аналога соматостатина – октреотида) имеется только у 50-60 % пациентов, в остальных случаях показана субтотальная или селективная панкреатэктомия [5-7, 11]. Возможности применения глюкагона в виде непрерывной инфузии с использованием помпы не было. В последующем оба ребенка были оперированы в г. Москве (на тот момент проведена субтотальная панкреатэктомия). В последующем один из детей развил сахарный диабет, судьба второго не известна.

### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПОГЛИКЕМИИ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Исключительно важным аспектом остается тактика педиатра в отношении своевременной первичной диагностики основополагающей причины впервые выявленной или повторной гипогликемии и дифференцированного подхода в неотложной терапии у детей вне периода новорожденности, особенно раннего (1-3 года) и дошкольного возраста (3-6 лет).

В первую очередь, у детей дошкольного возраста, учитывая схожесть клинической симптоматики, следует исключить вагоинсулярный криз (ваготонический или парасимпатический), как проявление вегетативной дисфункции, особенно при наличии отягощенного антенатального периода. Пароксизмы связаны с резким выбросом инсулина в кровь, в результате гиперинсулинемии возникает гипогликемическое состояние (признаки: резкая

слабость, потливость, чувство жара и падение артериального давления). Для вагоинсулярного криза в целом характерен следующий ряд симптомов: нарастающая слабость, потливость, чувство голода, тошнота, возможна рвота, снижение артериального давления, головная боль, абдоминальная боль, гипотермия, брадикардия, олигурия, склонность к обморокам [2, 3, 14, 25, 31].

Также одной довольно распространенной причиной гипогликемии у детей более старшего возраста (чаще после 3-х лет) является *идиопатическая реактивная гипогликемия*, которая по определению возникает через 30-60 минут после приема пищи, богатой моно- и дисахаридами. Основными ее признаками являются четыре критерия (М. Дэвидсон, 1999): 1) подтвержденное снижение уровня глюкозы после еды, 2) характерные симптомы гипогликемии, 3) исчезновение (или значительное уменьшение) проявлений гипогликемии вскоре после повторного приема пищи, 4) многократное (повторное) появление первых трех признаков. Диагностика включает проведение ОГТТ (орального глюкозотолерантного теста) с нагрузкой глюкозы 1,75 г/кг, в ходе которого регистрируется низкий уровень глюкозы крови через 60 и 120 минут.

Ещё одним важным и доступным аспектом первичной дифференциальной диагностики гипогликемии является наличие или отсутствие при этом кетоза, оценить который у ребенка поможет имеющийся запах ацетона изо рта (или фруктовый запах), рубецоз щёк, положительные кетоновые тела и/или ацетон в моче (кетотическая гипогликемия). Наличие кетоза сразу исключает большую группу возможных причин гипогликемии, связанную с гиперинсулинемией (врожденной и приобретенной, функциональной и органической). Наиболее частыми причинами кетотической гипогликемии являются: гипогликемия голодания, интеркуррентные заболевания — гастральная и кишечная диспепсии (пищевая токсикоинфекция), кишечные инфекции (вирусные, бактериальные), нервно-артритический диатез (пуриноз), ацетонемические состояния (кризы) [2, 3].

Среди основных эндокринных причин гипогликемии, независимо от возраста, следует выделить дефицит контринсулярных гормонов (2 группа этиологических факторов), к которым относятся — первичная надпочечниковая недостаточность (гипокортицизм) — чаще вследствие врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН); изолированный дефицит соматотропного гормона; гипопитуитаризм, включающий вторичную надпочечниковую недостаточность (обусловленную дефицитом АКТГ).

Согласно клиническому опыту, наиболее частыми эндокринными или «гормональными» причинами впервые выявленной и рецидивирующей гипогликемии у ребенка после периода новорожденности (чаще от 1 до 6 лет) являются:

- врожденный первичный гипотиреоз,
- острая первичная надпочечниковая недостаточность, как проявление ВДКН,

- дефицит соматотропного гормона.

В результате, на первичном этапе целесообразным и доступным является исследование гормонального профиля, включающего инсулин (или иммунореактивный инсулин), С-пептид — для исключения гиперинсулинемии; кортизол, 17-оксипрогестерон — для исключения гипокортицизма и ВДКН; тиротропный гормон /ТТГ, свободный тироксин (FT4) для исключения гипотиреоза; инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1) с целью исключения соматотропной недостаточности.

Поскольку гипогликемия является неотложным состоянием, то в клинической практике педиатра необходимо помнить *симптомы, требующие срочного определения уровня сахара крови*. К данным симптомам следует отнести: нарушение сознания (любой степени), рвоту и срыгивания, диарею, боли в животе (или выраженное беспокойство), гипотермию, артериальную гипотонию, судороги, эксикоз (любой степени).

Большинство перечисленных симптомов являются характерными для острого гипокортицизма. Согласно клиническому опыту и данным литературы, острая надпочечниковая недостаточность (гипокортицизм) на фоне ВДКН — это наиболее часто встречающаяся причина персистирующей гипогликемии у новорожденных и рецидивирующей гипогликемии у детей младшего возраста [1, 2, 15, 32].

Отсутствие специфической клинической симптоматики гипокортицизма, является основным поводом его поздней диагностики в педиатрической практике, когда надпочечниковая недостаточность диагностируется только в период сольтеряющего криза, опасного для жизни больного, либо при жизни вообще не диагностируется. Каждому педиатру необходимо помнить клинические проявления сольтеряющего синдрома, криза, который чаще расценивают как проявление острой кишечной инфекции вследствие схожести основных клинических проявлений.

Типичными симптомами острого надпочечникового криза при наличии сольтеряющей (классической) формы ВДКН являются: признаки гиперкалиемии (нарушения сердечного ритма); проявления гипонатриемии и гипернатрийурии (срыгивания, рвота, боль в животе, диарея); в дальнейшем прогрессирует обезвоживание, развивается тяжелый эксикоз (сухость кожи и слизистых оболочек, снижение тургора, потеря веса, вялость/угнетение, затруднение кормлений или вялое сосание, западение родничка, признаки нарушения микроциркуляции — «мраморность кожи», цианоз, серый колорит). Отказ ребенка от еды — признак тяжелого надпочечникового криза. Далее симптомы острой надпочечниковой недостаточности нарастают (появляются гипотермия, гипогликемия, метаболический ацидоз, снижение АД, признаки гипоперфузии, адинамия, шок). На этом фоне обращают на себя внимание симптомы вирилизации у девочек, у мальчиков — макрогенитосомия. Гиперпигментация

кожных складок и половых органов может быть ранним признаком заболевания [2, 4, 9, 13, 14, 32, 33].

Следует подчеркнуть, что в раннем возрасте основным поводом для неотложной госпитализации при остром гипокортицизме (в т.ч. на фоне ВДКН) является именно гипогликемия и, как ее следствие, возможны судороги с потерей сознания, которые чаще развиваются у этих детей после ночного перерыва в приеме пищи [2, 4].

В ежедневной практике педиатра следует помнить биохимические маркеры, типичные для сольтеряющей формы ВДКН и острой недостаточности надпочечников, требующие неотложного определения уровня глюкозы крови — это гиперкалиемия, гипонатриемия, гипохлоридемия, сочетающиеся с метаболическим ацидозом. В свою очередь, необходимо трактовать изменения на ЭКГ (высокий или заостренный зубец Т, замедление атрио-вентрикулярной проводимости с расширением зубца Р, удлинение интервала S-T, расширение комплекса QRS) как наиболее частые и типичные проявления гиперкалиемии (гиперкалиийгистии).

На первичном этапе дифференциальной диагностики при сборе анамнеза также следует определить (уточнить) факт развития гипогликемии у ребенка относительно приема пищи. В клинической практике гипогликемии у детей по отношению к приему пищи можно разделить на 2 группы:

1) возникающие после приема пищи (наиболее распространенные их них — галактоземии, фруктоземии, отравление алкоголем);

2) возникающие на фоне или вследствие голодания, к которым относятся: а) гипогликемии на фоне эндокринной патологии (первичный гипотиреоз, гипокортицизм, гиперинсулинизм, СТГ-недостаточность, пангипопитуитаризм); б) гипогликемии на фоне ферментативной недостаточности (гликогенозы, дефицит фруктозо-1,6-фосфатазы и др.).

В отдельную группу относят гипогликемии при тяжелой сопутствующей патологии (химиотерапия лимфобластного лейкоза, опухоли, массивное поражение паренхимы печени, декомпенсированные врожденные пороки сердца, малярия, сепсис), при этом клинические проявления основного заболевания будут выходить на первое место.

Особую группу составляют гипогликемии на фоне отравления лекарственными препаратами (вальпроатами, салицилатами), которые сопровождаются рвотой, а при передозировке салицилатами в клинике имеет место и гипертермия [3, 4]. В продолжение данного направления заслуживает внимание еще одна причина гипогликемии, особенно для детей до 5-летнего возраста — это синдром Рея. Синдром Рея — это токсическая энцефалопатия с острой печеночной недостаточностью и жировой дегенерацией внутренних органов, которая возникает при купировании лихорадки вирусного происхождения (например, при гриппе, кори, ветряной оспе, энтеровирусной, РС-вирусной

инфекции, парагриппе) ацетилсалициловой кислотой (АСК). Синдром Рея не является дозозависимым состоянием, чем отличается от передозировки и отравления нестероидными противовоспалительными средствами, а известно, что для детей не существует безопасной дозы салицилатов (АСК). В основе патогенеза лежат усиление синтеза фактора некроза опухолей под действием вируса и препарата АСК, нарушение процессов  $\beta$ -окисления с накоплением внутри клетки жирных кислот (жировой дистрофии), а также прекращение окислительного фосфорилирования из-за патологического влияния метаболитов АКС на каналы в митохондриях, что приводит к их гибели и апоптозу клетки. В крови увеличивается концентрация аммиака, что ведет к токсическому влиянию на головной мозг. У 40 % детей до 5 лет определяется гипогликемия, которая относится к одному из ведущих признаков патологии [3].

### ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ГИПОГЛИКЕМИИ

Необходимо учитывать, что к ложному занижению концентрации глюкозы приводят: гипербилирубинемия, повышение уровня мочевой кислоты (гиперурикемия), гемолиз, использование бумажных тестов [1, 34]. Считается, что при использовании тест-полосок имеется только 75-85 % достоверных результатов, следовательно, с целью диагностики гипогликемии предпочтительнее использовать биохимические методы [1]. Глюкометр же показывает большой диапазон в значениях по сравнению с лабораторными методами, особенно при низких концентрациях глюкозы. Не доказана надежность данного метода в подтверждении гипогликемии и у новорожденных. Следовательно, результаты глюкометра следует рассматривать только как предварительные, и они не должны использоваться как основание для постановки диагноза [1].

Для объективного анализа уровня глюкозы в крови следует использовать один из двух методов, которые являются точными и надежными — это «глюкозооксидазный» (колориметрический метод) и «глюкозоэлектродный метод» (используется кровь — газоанализатор). При оценке результатов важно помнить ряд факторов, а именно, что уровень в цельной крови на 10-15 % меньше, чем в плазме образца; что за час уровень глюкозы снижается от 14 до 18 мг/дл (Уровень 3b); ценность определения глюкозы в артериальной крови выше, чем капиллярные значения, и капиллярные значения выше, чем в венозной крови [1].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, среди основных причин впервые выявленной гипогликемии у детей после периода новорожденности (раннего и дошкольного возраста) на первичном этапе диагностики и неотложной

помощи требуется в первую очередь исключить состояния или заболевания, угрожаемые жизни: 1) острая надпочечниковая недостаточность, прежде всего, на фоне ВДКН [3, 4, 9, 15, 32, 33]; 2) тяжелая сопутствующая патология – массивное поражение паренхимы печени, сепсис и др.; 3) синдром Рея и отравление лекарственными препаратами (вальпроаты, салицилаты, сахароснижающие, атрактилозиды, β-блокаторы) [2].

Необходимо помнить основной этиологический ряд для персистирующей гипогликемии, которая сохраняется после 7-го дня жизни и, что важно, рецидивирует после правильно проводимой терапии. К наиболее частым причинам данной гипогликемии относятся гипотиреоз первичный и острая надпочечниковая недостаточность; к более редким – гиперинсулинизм, гипопитуитаризм (сниженная гормональная активность гипофиза), изолированный дефицит гормона роста, врожденные нарушения глюконеогенеза, врожденные нарушения синтеза гликогена [2].

Окончательная диагностика и верификация причин персистирующих (рецидивирующих) гипогликемий доступна только специализированным стационарам и включает, помимо оценки фенотипических особенностей в периоде новорожденности, оценку результатов неонатального скрининга на наследственные заболевания, следующие этапы:

- мониторинг глюкозы крови каждые 1-2 ч портативным глюкометром и/или системой НМГ (непрерывного мониторирования глюкозы);
- биохимический анализ крови на кетоновые тела, свободные жирные кислоты, аммоний, лактат, аминокислоты, ацилкарнитины и др.;
- проведение тандемной масс-спектрометрии для выявления нарушения метаболизма аминокислот, органических кислот и дефектов митохондриального β-окисления жирных кислот;
- оценку концентрации гормонов крови (инсулина, С-пептида, соматотропина, кортизола, 17-оксипрогестерона) на фоне гипогликемии;
- УЗИ печени, поджелудочной железы, надпочечников;
- при подтвержденном гиперинсулинизме – проведение КТ/МРТ брюшной полости, позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ);
- выполнение молекулярно-генетических исследований (гены KCNJ11, ABCC8 и др.) [1-7, 13, 16, 26, 29, 35].

#### Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Ivanov DO, Shabalov NP, Petrenko IuV. Diagnosis and treatment of hypoglycemia in newborns: Guidelines. SPb., 2015. Russian (Иванов Д.О., Шабалов Н.П., Петренко Ю.В. Диагностика и лечение гипогликемии у новорожденных: Метод. реком. СПб., 2015.)
2. Shabalov NP. Diagnostics and treatment of endocrine diseases in children and adolescents: handbook /ed. NP Shabalov. M.: MEDpress-inform, 2021. 456 p. Russian (Шабалов Н.П. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков: Справочник /под ред. Н.П. Шабалова. М.: МЕД-пресс-информ, 2021. 456 с.)
3. Dedov II, Peterkova VA. Pediatric endocrinologist reference book. M.: Litterra, 2020. 528 p. Russian (Дедов И.И., Петеркова В.А. Справочник детского эндокринолога. М.: Литтерра, 2020. 528 с.)
4. Federal clinical guidelines (protocols) for the management of children with endocrine diseases /ed. Dedov II, Peterkova VA. M.: Praktika, 2014. 442 p. Russian (Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями /под ред. И.И. Дедова и В.А. Петерковой. М.: Практика, 2014. 442 с.)
5. Taranushenko TE, Kiseleva NG, Lazareva OV, Kalyuzhnaya II. Hypoglycemia in neonates: a review of the literature and a case report. *Problems of Endocrinology*. 2019; 65(4): 251-262. Russian (Таранушенко Т.Е., Киселева Н.Г., Лазарева О.В., Калюжная И.И. Гипогликемии у новорожденных: обзор литературы и описание клинического случая //Проблемы эндокринологии. 2019. Т. 65, № 4. С. 251-262.)
6. Melikyan MA, Kareva MA. Congenital hyperinsulinism. A guide for doctors. 2017. 28 p. Russian (Меликян М.А., Карева М.А. Врожденный гиперинсулинизм. Пособие для врачей. 2017. 28 с.)
7. DeLeon DD, Stanley CA. Mechanisms of Disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007; 3(1): 57-68.
8. Ivanov DO. Disorders of glucose metabolism in newborns. SPb., 2011. Russian (Иванов Д.О. Нарушения обмена глюкозы у новорожденных. СПб., 2011.)
9. Shabalov NP. Neonatology. Tutorial. In 2 volumes. Vol. 1. M.: GEOTAR-Media, 2020. 704 p. (Шабалов Н.П. Неонатология. Учебное пособие. В 2 т. Т. 1. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 704 с.)
10. Dedov II. Pediatric Endocrinology Guide /ed. II Dedova, VA Peterkova. M.: Universum Publishing, 2006. Russian (Дедов И.И. Руководство по детской эндокринологии /под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. М.: Универсум Паблишинг, 2006.)
11. Brook CGD, Braun SR. A Guide to the Practice of Paediatric Endocrinology. M.: GEOTAR-Media, 2009. 352 p. Russian (Брук Ч.Г.Д., Браун С.Р. Руководство по детской эндокринологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 352 с.)
12. Pal'chik AB, Shabalov NP. Hypoxic-ischemic encephalopathy of the newborn. M.: MEDpress-inform, 2020. 304 p. Russian (Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. М.: МЕДпресс-информ, 2020. 304 с.)

13. Volodin N.N. Neonatology: National guidelines. Short edition. М.: GEOTAR-Media, 2019. 896 p. (Володин Н.Н. Неонатология: Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 896 с.)
14. Dedov II, Melnichenko GA. Endocrinology: National leadership. Short edition. М.: GEOTAR-Media, 2020. 832 p. Russian (Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 832 с.)
15. Kravets EB, Samoylova YuG, Saprina TV, Gorbatenko EV, Oleynik OA. Neonatal endocrinology. Aspects of clinic, diagnosis, treatment: Study guide. Tomsk, 2005. 196 p. Russian (Кравец Е.Б., Самойлова Ю.Г., Саприна Т.В., Горбатенко Е.В., Олейник О.А. Неонатальная эндокринология. Аспекты клиники, диагностики, лечения: Учебное пособие. Томск, 2005. 196 с.)
16. Dedov II, Melnichenko GA, Fadeev VV. Endocrinology. Textbook. М.: Litterra, 2020. 416 p. Russian (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. Учебник. М.: Литтерра, 2020. 416 с.)
17. Dedov II. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus /ed. II Dedov, MA Shestakova, AYU Mayorov. Clinical guidelines. М., 2019. Russian (Дедов И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом /под ред. И.И. Дедова, М.А. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Клинические рекомендации. М., 2019.)
18. Lubchenko LO, Bard H. Incidence of hypoglycemia in newborn infants classified by birth weight and gestational age. *Pediatrics*. 1971; 47: 831-838.
19. Anderson DM, Kliegman RM. The relationship of neonatal alimention practices to the occurrence of endemic necrotizing enterocolitis. *Am J Perinatol*. 1991; 8: 62-67.
20. Mejri A, Dorval VG, Nuyt AM et al. Hypoglycemia in term newborns with a birth weight below the 10th percentile. *Paediatr Child Health*. 2010; 15(5): 271-275.
21. Nicholl R. What is the normal range of blood glucose concentrations in healthy term newborns? *Arch Dis Child*. 2003; 88: 238-239.
22. Heck LJ, Erenburg A. Serum glucose levels in term neonates during the first 48 hours of life. *J. Pediatr*. 1987; 110: 119-122.
23. Achoki R, Opiyo N, English M. Mini-review: Management of hypoglycaemia in children aged 0-59 months. *J Trop Pediatr*. 2010; 56(4): 227-234.
24. Solodkova IV, Mel'nikova LN, Parshina NV, et al. Children from mothers with diabetes. Diabetes mellitus in newborns. Clinical guidelines. 2016. Russian (Солодкова И.В., Мельникова Л.Н., Паршина Н.В. и др. Дети от матерей с сахарным диабетом. Сахарный диабет у новорожденных. Клинические рекомендации. 2016.
25. Peterkova AV, Vitebskaya AV, Geppe NA, et al. Pediatrician's Handbook of Pediatric Endocrinology: Methodological Guide. М., 2016. 140 p. Russian (Петеркова В.А., Витебская А.В., Геппе Н.А. и др. Справочник педиатра по детской эндокринологии: Методическое пособие. М., 2016. 140 с.)
26. Alimova IL. Neonatal carbohydrate metabolism disorders: a personalized approach to diagnosttes and treatment. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2019; 6: 6-10. Russian (Алимова И.Л. Нарушения углеводного обмена в неонатальном периоде: персонализированный подход к диагностике и лечению //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019. № 6. С. 6-10.)
27. Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT, Sheidaee N, Mullan RJ, Elamin MB, et al. Clinical review: Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. *J Clin Endocrin Metab*. 2009; 94(3): 741-745.
28. Carver TD, Anderson SM, Aldoretta PW, Esler AL, Hay WW. Jr Glucose suppression of insulin secretion in chronically hyperglycemic fetal sheep. *Pediatr Res*. 1995; 38: 754-762.
29. World Health Organization: <https://who.int/>
30. Yukina MYu, Nuraliyeva NF, Troshina EA, Kuznetsov NS, Platonova NM. The hypoglycemic syndrome (insulinoma): pathogenesis, etiology, laboratory diagnosis (review, part 1). *Problems of Endocrinology*. 2017; 63(4): 245-256. Russian (Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., Кузнецов Н.С., Платонова Н.М. Гипогликемический синдром (инсулинома): патогенез, этиология, лабораторная диагностика. Обзор литературы (часть 1) //Проблемы эндокринологии. 2017. Т. 63, № 4. С. 245-256.)
31. Baranov AA. Pediatrics. National leadership. Short edition. М.: GEOTAR-Media, 2015. 768 p. Russian (Баранов А.А. Педиатрия. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 768 с.)
32. Kareva MA, Chugunov IS. Federal clinical guidelines – protocols for the management of patients with congenital adrenal cortex dysfunction in childhood. *Problems of Endocrinology*. 2014; 2: 42-46. Russian (Карева М.А., Чугунов И.С. Федеральные клинические рекомендации – протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте //Проблемы эндокринологии. 2014. № 2. С. 42-46.)
33. Ivanov DO, Mavropulo TK. Clinical guidelines for the management and therapy of newborns with adrenal diseases. 2016. Russian (Иванов Д.О., Мавропуло Т.К. Клинические рекомендации по ведению и терапии новорожденных с заболеваниями надпочечников. 2016.)
34. Fox RE, Redstone D. Sources of error in glucose determinations in neonatal blood by glucose oxidase methods, including dextrostix. *Am J Clin Pathol*. 1976; 66: 658-666.
35. Mishchenko OI, Moses VG, Kosinova MV, Blagoveshchenskaya OP, Moses KB, Rudaeva EV, Elgina SI. Gestational diabetes mellitus – modern concepts of epidemiology, pathogenesis, diagnosis and prevention of complications. *Zabaikalsky Medical Bulletin*. 2020; 1: 111-120. Russian (Мищенко О.И., Мозес В.Г., Косинова М.В., Благовещенская О.П., Мозес К.Б., Рудаева Е.В., Елгина С.И. Гестационный сахарный диабет – современные представления об



эпидемиологии, патогенезе, диагностике и профилактике осложнений //Забайкальский медицинский вестник. 2020. № 1. С. 111-120.)

**КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:**

ВЕДЕРНИКОВА Алена Владимировна, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России

Тел.: 8 (3842) 73-48-56 E-mail: cmombilla@gmail.com

МИНЯЙЛОВА Наталья Николаевна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: mnn1911@mail.ru	MINYAYLOVA Natalia Nikolaevna, doctor of medical sciences, docent, professor for department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: mnn1911@mail.ru
ЖЕЛЕЗНЯК Ольга Сергеевна, врач педиатр, детский эндокринолог, педиатрическое специализированное отделение, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: olga90_okb@mail.ru	ZHELEZNYAK Olga Sergeevna, pediatrician, pediatric endocrinologist, pediatric specialized department, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: olga90_okb@mail.ru
РОВДА Юрий Иванович, доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: y.i.rovda@rambler.ru	ROVDA Yuriy Ivanovich, doctor of medical sciences, professor, professor for department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: y.i.rovda@rambler.ru
ВЕДЕРНИКОВА Алена Владимировна, ассистент, кафедра педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: cmombilla@gmail.com	VEDERNIKOVA Alena Vladimirovna, assistant, department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: cmombilla@gmail.com
ШМАКОВА Ольга Валерьевна, канд. мед. наук, зав. кафедрой педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: shmakova.olg@yandex.ru	SHMAKOVA Olga Valerievna, candidate of medical sciences, docent, head of the department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: shmakova.olg@yandex.ru