

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У НЕДОНОШЕННОГО НОВОРОЖДЕННОГО

Самойлова Ю.Г.¹, Сиволобова Т.В.¹, Желев В.А.¹, Филиппова Т.А.¹, Петракович А.М.¹

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, e-mail: ssmu@mail.ru

Освещается клинический случай диагностики, контроля и лечения транзиторной гипогликемии у недоношенного новорожденного. С введением новых критериев живорожденности количество недоношенных новорожденных с различной массой тела увеличивается каждый год, что требует инновационных решений в методах мониторинга жизненно важных функций организма. Развитие нарушений углеводного обмена часто встречается в данной группе детей. Гипогликемия очень часто встречается у недоношенных новорожденных, но не всегда сразу регистрируется лабораторными методами. Повторные и длительные эпизоды гипогликемии приводят к серьезным повреждениям мозга и более частому неблагоприятному исходу. Нейровизуализирующие исследования у новорожденных, страдающих от неонатальной гипогликемии, показывают диффузные повреждения коры головного мозга подкоркового белого вещества, преимущественно в теменной и затылочной доле, что в дальнейшем может привести к задержке нервно-психического развития детей. В данном случае было зарегистрированное затяжное снижение уровня гликемии, не поддающееся коррекции при увеличении введения глюкозы энтерально. Для контроля уровня гликемии применялись три метода: исследование крови биохимическим методом, капиллярная кровь для глюкометра и непрерывной мониторинг уровня гликемии в интерстициальной жидкости.

Ключевые слова: новорожденные, глюкоза, гипогликемия, мониторинг гликемии.

CLINICAL CASE OF DIAGNOSTIC OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDER IN A PREMATURE NEWBORN

Samoilova Yu.G.¹, Sivolobova T.V.¹, Zhelev V.A.¹, Filippova T.A.¹, Petrakovich A.M.¹

¹FGBOU VO "Siberian State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Tomsk, e-mail: ssmu@mail.ru

The clinical case of the diagnosis, control and treatment of transient hypoglycemia in a premature newborn is highlighted. With the introduction of new criteria for live births, the number of premature infants increases every year, which requires innovative solutions in monitoring methods of vital functions of the body. The development of disorders of carbohydrate metabolism is often found in this group of children. Hypoglycemia is very common in premature infants, but is not always immediately recorded. Repeated and prolonged episodes of hypoglycemia lead to serious brain damage and a more frequent adverse outcome. Neuroimaging studies in newborns suffering from neonatal hypoglycemia show diffuse damage to the cerebral cortex and subcortical white matter, mainly in the parietal and occipital lobe, which in the future can lead to a delay in the neuropsychic development of children. In this case, there was a registered prolonged decrease in the level of glycaemia, not amenable to correction with an increase in the administration of glucose enteral. Three methods were used to control the level of glycaemia: a blood test using a biochemical method, capillary blood for a glucometer, and continuous monitoring of the level of glycaemia in the interstitial fluid.

Keywords: newborns, glucose, hypoglycemia, glycaemia monitoring.

Гипогликемия и гипергликемия часто встречаются у новорожденных детей с различной массой тела во время реабилитации, но диагностика и предотвращение таких состояний не всегда происходят вовремя [1-3]. У новорожденных, нуждающихся в интенсивной терапии, нарушен контроль уровня глюкозы и наблюдаются значительные колебания уровня глюкозы в крови, их развивающийся мозг более восприимчив к этим метаболическим нарушениям [4]. Гипогликемия связана с плохим исходом развития нервной

системы, а гипергликемия связана с повышенной смертностью и заболеваемостью у недоношенных детей [5-7]. Нарушения углеводного обмена связаны с плохими клиническими исходами, но данные и клинически значимые пороги гипогликемии и гипергликемии в различных источниках противоречивы, так же как и методы диагностики [8]. Определение уровня глюкозы в плазме представляет собой золотой стандарт для диагностики метаболических нарушений, однако этот метод позволяет получать только точечные значения и не позволяет в режиме реального времени контролировать уровень гликемии и ее тенденций. Это может объяснить различные нормогликемии по литературным данным в популяции новорожденных и недостаток правильных диагнозов [9; 10]. В частности, нет единого мнения об определении «значимой гипогликемии» (значения глюкозы в крови, требующей медицинского лечения), а также о пороге концентрации глюкозы и времени, необходимого для причинения неврологического повреждения [11; 12]. Непрерывный мониторинг глюкозы (CGM) может быть использован для изучения гомеостаза глюкозы в неонатальном периоде, и некоторые исследования показали, что его использование безопасно и надежно [13; 14]. Кроме того, продемонстрировано, что CGM может обнаруживать значительно большее количество эпизодов гипо/гипергликемии по сравнению с прерывистым измерением уровня глюкозы в крови. Большой группой ученых было проведено перспективное исследование доношенных и поздних недоношенных детей, подверженных риску неонатальной гипогликемии, которым был установлен непрерывный мониторинг уровня гликемии в течение первых 48 часов жизни. Это исследование показало, что, несмотря на регулярное тестирование глюкозы и клиническую цель поддерживать глюкозу $>2,6$ ммоль /л, многие дети подвергались длительным периодам, когда уровень глюкозы в сенсоре был $<2,6$ ммоль/л. Среди детей с диагностированной гипогликемией ($<2,6$ ммоль/л) 25% проводили по меньшей мере 5 часов с глюкозой $<2,6$ ммоль/л, и почти четверть детей, которые, как считалось, имели нормальные уровни гликемии, имели клинически эпизоды бессимптомной гипогликемии, которые выявляются с помощью непрерывного мониторинга гликемии [15]. Пациентов перенесших неонатальную гипогликемию, повторно подвергли исследованию через 2 года, гипогликемии выявлено не было. Было проанализировано, что новорожденные активных форм кислорода. Нейровизуализирующие исследования у новорожденных с неонатальной гипогликемией показывают диффузные повреждения коры головного мозга и подкоркового белого вещества, преимущественно в теменной и затылочных долях, но не существует порогового уровня глюкозы и длительности гипогликемии, которые вызывают неврологические нарушения. Пороговый уровень гликемии будет изменяться в зависимости от массы тела и

гестационного возраста, особенностью является то, что тяжелые эпизоды гипогликемии происходят без сопутствующих клинических симптомов. Таким образом, систематическое исследование глюкозы в крови дает возможности контроля неотложных состояний, но не дает данных о времени возникновения гипогликемии и времени начала снижения показателя для оперативных действий, направленных на лечение и предупреждение экстремально низких показателей глюкозы [16]. Системы непрерывного мониторинга уровня гликемии разработаны для пациентов с сахарным диабетом, но в настоящее время адаптированы и могут применяться в неонатальной службе, тем самым обеспечивают тщательный контроль глюкозы в режиме реального времени, прогнозирование экстренных состояний и уменьшение количества забора крови у недоношенных новорожденных.

Цель исследования: оценить возможности использования системы непрерывного мониторинга гликемии у недоношенных новорожденных для прогнозирования и контроля жизненно угрожающих состояний.

Материалы и методы исследования

Для достижения цели и решения поставленных задач были изучены истории болезни пациентов отделения патологии новорожденных ОГАУЗ «Областной перинатальный центр им. И.Д. Евтушенко» г. Томск.

Клинический пример

Пациентка В., родилась на 36,1 недели в 13:00. Выставлен диагноз: задержка внутриутробного развития 1 степени по гипотрофическому типу. Низкая масса тела. Угроза по гипогликемии, внутриутробная инфекция. Беременность в первой половине протекала без особенностей, вторая половина: флегмонозный аппендицит (аппендэктомия), антибиотикотерапия. Течение родов: беременность 36,1 недели, преждевременные оперативные роды в головном предлежании плода, дистресс плода, задержка развития плода 1 степени с гемодинамическими нарушениями 1 степени, однократное тугое обвитие пуповины вокруг туловища и ножек плода, обвитие по типу портупей, гестационная артериальная гипертензия, анемия легкой степени тяжести, бессимптомная бактериурия (лечение), большое кесарево сечение в нижнем маточном сегменте поперечным разрезом. Антропометрические данные при рождении: масса при рождении – 2,23 кг, рост - 48 см, окружность головы - 32 см, окружность груди – 29 см. В отделении новорожденных были сделаны стандартные назначения, а также контроль гликемии с помощью глюкометра. В 13:10 состояние пациентки ухудшилось: появились признаки дыхательной недостаточности, при контроле уровень гликемии 2,5 ммоль/л, ребенок накормлен по физиологическим потребностям, контроль через 1 час - уровень глюкозы 3,1 ммоль/л. В 14:10 у ребенка

появилась тахикардия до 168 в мин., одышка до 70, аускультативно дыхание в верхних отделах звучное, в нижних ослаблено, по шкале Сильвермана 3 балла, оценка по шкале Балларда - 30 баллов, недоношенность 36 недель, соответствует сроку гестации, оценка по шкале Фентона - недоношенность 36 недель, сроку гестации соответствует, низкая масса тела. Было принято решение о переводе ребенка в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных. В установленное время при контроле гликемии - 2,2 ммоль/л. В отделении реанимации и интенсивной терапии начата респираторная поддержка и стартовая инфузионная терапия из расчёта физиологической потребности 60 мл/кг/сут., углеводы 4 мг/кг/мин., кальций 1,5 ммоль/кг/сут., энтеральное питание 10 мл (белки 6 г/сут., жиры 4,8 г/сут., углеводы 6,1 г/сут.), каждые 3 часа, раз в сутки. При контрольном измерении глюкоза - 1,6 ммоль/л, экстренная коррекция гипогликемии: болюс 10% глюкозы 2 мл/кг. Контроль гликемии через 30 минут - 3,9 ммоль/л. Для определения дальнейшей тактики ведения пациента был приглашен детский эндокринолог. После осмотра и оценки тяжести состояния здоровья новорожденного, для тщательного контроля гликемии и прогнозирования тяжелых гипогликемий и уменьшения количества заборов крови, пациентке установлен сенсор непрерывного мониторинга гликемии Guardian Real-Time в верхней трети бедра. Система осуществляет 24-часовой мониторинг уровня глюкозы в интерстициальной жидкости в реальном времени, проводит измерение глюкозы 288 раз в сутки. Постоянное отображение информации на дисплее для контроля, информация обновляется каждые 5 минут, также был установлен звуковой сигнал при снижении уровня гликемии к 2,6 ммоль/л (нижняя граница нормы по стандарту) и 8,0 ммоль/л как верхнюю границу. В 20:00 на приборе непрерывного мониторинга уровень гликемии 2,3 ммоль/л (прозвучал звуковой сигнал), при контроле глюкометром глюкоза 1,9 ммоль/л, проведена коррекция болюсного введения 10% глюкозы 2 мл/кг. В питании увеличена дотация углеводов на 1 мг/кг/с, через 1 час глюкоза 4,5 ммоль/л. На вторые сутки после рождения отмечается тенденция к гипогликемии, питание усваивает хорошо, клинических симптомов снижения уровня глюкозы нет. По сигналу Guardian Real-Time гликемия в 06:00 2-х суток - 2,1 ммоль/л, (по глюкометру 1,8 ммоль/л) проведена коррекция болюс: 10% глюкоза - 4,5 мл. По результатам параклинических данных выявлены: респираторный алкалоз, гипокапния, анемии нет, гиперкальциемия, гиперкалиемия, метаболический статус в норме. УЗИ ОБП: признаки невыраженного отечного синдрома. Отмена респираторной поддержки. Энтеральное питание расширено на 30 мл/кг, дотация углеводами увеличена до 8,1 г/сут., инфузионная терапия: физиологическая потребность 120 мл (белки, жиры), дотация не проводится, весь объем с энтеральным питанием углеводы 5 мг/кг/мин., Са 0,5 ммоль/кг. После консультации

невролога выставлен диагноз: транзиторная гипогликемия. Для исключения наследственных болезней обмена веществ рекомендовано дополнительное обследование: ТСХ - тандемная масс-спектрометрия, результат отрицательный. Осмотр эндокринолога от 26.12.19: транзиторный гипотиреоз. Транзиторная гипогликемия. Назначен контроль гликемии через каждые 5 часов. В 10:30 при неплановом контроле гликемия 2,3 ммоль/л, повторно введено 10% глюкозы 2 мл/кг, в динамике гликемия восстановлена 3,9 ммоль/л, при контроле через 1 час - 1,3 ммоль/л. Учитывая стойкую сохраняющуюся гипогликемию, проведена коррекция инфузионной терапии, дотация углеводов 6 мг/кг/мин. (глюкоза 10% + глюкоза 20%). Контроль в динамике через 2 часа 1,7 ммоль/л, повторно 2 мл/кг глюкозы, объем парентерального питания увеличен до 80 мл/кг, скорость 7 мл/час. На 2-е сутки ребенок переведен в отделение патологии новорожденных. При объективном осмотре отмечается снижение массы тела (-65 граммов), при разворачивании ребенка прослеживается легкий тремор рук и ног, реакция на осмотр спокойная, плач тихий, двигательная активность достаточная. По мониторингу уровень гликемии - 2,0 ммоль/л, проведена стандартная коррекция по массе тела, при повторном измерении достигнута нормогликемия, и ребенок переведен на вскармливание каждые 2 часа. При повторном контроле в режиме реального времени в течение 5 часов сохранялась нормогликемия, но при мониторинге в ночное время было значение 2,1 ммоль/л, проведена стандартная коррекция, кормление ребенка. Учитывая стойкую гипогликемию, в инфузионной терапии увеличена 10% глюкоза до 10 мг/кг/мин. В течение 9 часов сохраняется нормогликемия, также произведен забор стандартных анализов. В начале 3-х суток получены результаты анализов, по которым обнаружены – ретикулоцитоз, лейкоцитоз; общий анализ мочи - без патологии. По данным сенсора уровень гликемии повторно снизился до 2,3 ммоль/л, при этом контроль глюкозы глюкометром запланирован только через 2,5 часа. В экстренном порядке проведено увеличение дотации глюкозы 10 мг/кг/мин., со скоростью 13 мл/ч, и введен болус 10% глюкозы 2 мл/кг. При измерении уровня глюкозы через 3 часа – гипогликемия 2,5 ммоль/л. Повторно проведена консультация детским эндокринологом, рекомендовано провести забор крови на определение кортизола, гормонов щитовидной железы. С учетом нестабильной гипогликемии и невозможности достичь длительного состояния эугликемии назначено введение Дексаметазона 6 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней. Получены результаты анализов гормонов щитовидной железы (ТТГ 11,5 мкМЕ/мл, свТ4 17,5 пмоль/л, Т3 5,6 пмоль/л), выставлен диагноз: транзиторный гипотиреоз, назначено лечение: Эутирокс 6,25 мкг, утром за 20-30 минут до еды в течение 7-8 недель, затем повторный контроль показателей. В первые сутки после начала введения Дексаметазона уровень гликемии менее 2,6 ммоль/л

зарегистрирован 3 раза, длительность эугликемического состояния достигала более 6 часов после стандартной болюсной коррекции. По истечении 3 дней введения гормональных препаратов по мониторингу уровня гликемии достигнута стойкая 24-часовая эугликемия. Непрерывный мониторинг уровня гликемии продолжался у пациентки в течение 7 дней до стойкого эугликемического состояния, затем был удален, но контроль гликемии сохранялся 1 раз в сутки. Повышенная концентрация углеводов в смесях для парентерального питания сохранялась в течение 10 дней после рождения, энтеральное питание в течение 16 дней, затем переведена на грудное вскармливание. Пациентка выписана из отделения патологии новорожденных через 21 день в удовлетворительном состоянии, вес 2525 граммов. После выписки пациентка в рекомендованные сроки наблюдалась в кабинет катамнеза ОГАУЗ «Областной перинатальный центр» г. Томска. Проведение НМТ предполагает возможность загрузить данные на персональный компьютер и отобразить их в виде гликемических кривых на координатной плоскости «время уровень глюкозы». Визуальная оценка этих кривых позволила оценить амплитуду колебаний уровня глюкозы у пациентки, а также скорость изменения гликемии во времени, выявить «случайные» и повторяющиеся явления (рис. 1).



Рис. 1. Динамика гликемии в течение 7 дней

При обработке показаний уровня гликемии были получены сведения о том, что гипогликемия была зарегистрирована 32 раза и продолжалась 196 минут, средний уровень глюкозы – 4,7 ммоль/л. За время наблюдения глюкоза выше целевого значения наблюдалась в 3% случаев, в пределах целевого значения 63% и ниже целевого диапазон 34% за весь период наблюдения. Устройство непрерывного мониторинга гликемии позволило получить данные об уровне гликемии, которые позже были обработаны с помощью специализированного калькулятора вариабельности гликемии – EasyGV [17]. С помощью калькулятора EasyGV рассчитались индексы вариабельности гликемии, которые можно

интерпретировать в качестве независимых параметров прогнозирования нарушения углеводного обмена: средний уровень гликемии (Mean), ммоль/л – отражает среднее значение гликемии в течение определенного промежутка времени; стандартное отклонение (SD), ммоль/л – показатель, отражающий колебания гликемии; индекс длительного повышения гликемии (CONGA), ммоль/л – показатель, анализирующий колебания внутрисуточной гликемии; индекс лабильности гликемии (LI), (ммоль/л)² /час – предиктор гипогликемии, отражает изменения гликемии в течение времени; индекс риска гипогликемии (LBGI) – отражает степень развития риска возникновения гипогликемических явлений; индекс риска гипергликемии (HBGI) - отражает степень развития риска возникновения гипергликемических явлений (рис. 2).

Показатель	Mean	SD	CONGA	LI	LBGI	HBGI
1-й день	3,10	0,77	2,49	0,80	20,49	0
7-й день	5,15	0,78	4,50	1,14	2,47	0,01

Рис. 2. Характеристика индексов variability гликемии

При сравнении индексов variability гликемии отмечено, что все показатели в седьмой день увеличились, что говорит о variability гликемии с показателями глюкозы в пределах нормы. Риск развития гипогликемии значительно ниже в седьмой день, чем в первый.

Заключение

Непрерывный мониторинг уровня гликемии является безопасным и надежным для новорожденных с низкой массой тела, которые находятся на парентеральном и энтеральном питании. Сбор гликемических показателей позволил получить гликемические перцентили, которые могут быть полезны для адаптации потребления глюкозы у пациентов и определить границы. Расчет индексов variability гликемии необходимо учитывать как предиктор достижения компенсации углеводного обмена и выявления рисков развития жизнеугрожающих состояний у новорожденных. Постановка сенсора непрерывного мониторинга гликемии помогает исключить дополнительные заборы крови для контроля гликемии, что очень важно для недоношенных новорожденных, и визуально проследить в графическом варианте контроль гликемии и прогнозировать изменения. Сигнальная система режима контроля в реальном времени оповещает медицинский персонал о снижении глюкозы к пороговым значениям, и тем самым дает возможность оперативного реагирования

на экстренное состояние, от которого в дальнейшем зависит нервно-психическое развитие новорождённого.

Список литературы

1. Ogilvy-Stuart A.L., Beardsall K. Management of hyperglycaemia in the preterm infant. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* 2010. Vol. 95, N 2. P. F126–F131. DOI: 10.1136/adc.2008.154716.
2. Morgan C. The potential risks and benefits of insulin treatment in hyperglycaemic preterm neonates. *Early Hum. Dev.* 2015. Vol. 91, N 11. P. 655–659. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2015.08.011.
3. Bottino M., Cowett R.M., Sinclair J.C. Interventions for treatment of neonatal hyperglycemia in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. N 1. CD007453. DOI: 10.1002/14651858.CD007453.pub2.
4. Hay W.W., Rozance P.J. Neonatal Hyperglycemia-Causes, Treatments, and Cautions. *J. Pediatr.* 2018. Vol. 200. P. 6–8. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.04.046.
5. Shang P.W., Lu G.Z., Sun X., Bian Z.M., Shang Z.Y., Li J. The influence of continuous glucose monitoring of high-risk neonate on guiding perinatal complications and one-year follow-up results. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016. Vol. 20, N 1. P. 125–128.
6. Sinclair J.C. Approaches to the definition of neonatal hypoglycemia. *Acta Paediatr. Jpn.* 1997. Vol. 39, Suppl. 1. P. S17–S20.
7. Rozance P.J., Hay W.W. Hypoglycemia in newborn infants: Features associated with adverse outcomes. *Biol. Neonate.* 2006. Vol. 90, N 2. P. 74–86. DOI: 10.1159/000091948.
8. Rysavy M.A., Marlow N., Doyle L.W., Tyson J.E., Serenius F., Iams J.D., Stoll B.J., Barrington K.J., Bell E.F. Reporting Outcomes of Extremely Preterm Births. *Pediatrics.* 2016. Vol. 138, N 3. P. e20160689. DOI: 10.1542/peds.2016-0689.
9. Mejri A., Dorval V.G., Nuyt A.M., Carceller A. Hypoglycemia in term newborns with a birth weight below the 10th percentile. *Paediatr. Child. Health.* 2010. Vol. 15, N 5. P. 271–275. DOI: 10.1093/pch/15.5.271.
10. Ogilvy-Stuart A.L., Harding J.E., Beardsall K. Thresholds for hypoglycaemic screening-a cause for concern? *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.* 2019. Vol. 104, N 1. P. 33–34. DOI: 10.1136/archdischild-2017-314135.
11. Uettwiller F., Chemin A., Bonnemaïson E., Favrais G., Saliba E., Labarthe F. Real-time continuous glucose monitoring reduces the duration of hypoglycemia episodes: a randomized trial in very low birth weight neonates. *PLoS One.* 2015. Vol. 10, N 1. P. e0116255. DOI:

10.1371/journal.pone.0116255.

12. Tiberi E., Cota F., Barone G., Perri A., Romano V., Iannotta R., Romagnoli C., Zecca E. Continuous glucose monitoring in preterm infants: evaluation by a modified Clarke error grid. *Ital. J. Pediatr.* 2016. Vol. 42. P. 29. DOI: 10.1186/s13052-016-0236-9.
13. Galderisi A., Facchinetti A., Steil G.M., Ortiz-Rubio P., Cavallin F., Tamborlane W.V., Baraldi E., Cobelli C., Trevisanuto D. Continuous Glucose Monitoring in Very Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics.* 2017. Vol. 140, N 4. P. e20171162. DOI: 10.1542/peds.2017-1162.
14. Szymońska I., Jagła M., Starzec K., Hrcniar K., Kwinta P. The incidence of hyperglycaemia in very low birth weight preterm newborns. Results of a continuous glucose monitoring study--preliminary report. *Dev. Period. Med.* 2015. Vol. 19, N 3, Pt. 1. P. 305–312.
15. Harris D.L., Battin M.R., Weston P.J., Harding J.E. Continuous glucose monitoring in newborn babies at risk of hypoglycemia. *J. Pediatr.* 2010. Vol. 157, N 2. P. 198–202.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.02.003.
16. Beardsall K., Thomson L., Guy C., van Weissenbruch M.M., Iglesias I., Muthukumar P., Somisetty S.K., Bond S., Petrou S., Dunger D. Protocol of a randomised controlled trial of real-time continuous glucose monitoring in neonatal intensive care 'REACT'. *BMJ Open.* 2018. Vol. 8, N 6. P. e020816. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020816.
17. Nathan R. Hill., Nick S. Oliver., Pratik Choudhary., Jonathan C. Levy., Peter Hindmarsh., David R. Matthews. Normal Reference Range for Mean Tissue Glucose and Glycemic Variability Derived from Continuous Glucose Monitoring for Subjects Without Diabetes in Different Ethnic Groups. *Diabetes Technol Ther.* 2011. Vol. 13, N 9. P. 921–928.e1 DOI: 10.1089/dia.2010.0247.