

УДК 616.511-003.87-085-053.2

О.С. Рубина, О.А. Моравская¹, К.Т. Берцун¹, И.А. Арцибасова¹, О.М. Багрий¹, А.В. Павличенко¹, Л.П. Холод², А.А.Николюк²

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОЙ ГИПОГЛИКЕМИИ У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, кафедра педиатрии №1, Украина

¹Винницкая областная детская клиническая больница, отделение анестезиологии и интенсивной терапии;²Винницкое областное патологоанатомическое бюро.

Резюме. Представлен клинический случай инсулиномы новорожденного. Описаны ранние клинические признаки и диагностические возможности при гипогликемии у новорожденных.

Ключевые слова: новорожденные, гипогликемия, инсулинома.

Гипогликемия — это снижение концентрации глюкозы в крови до уровня $<2,2$ ммоль/л. Гипогликемия — одна из самых частых причин смерти новорожденных и тяжелых нарушений ЦНС у детей. Это неотложное состояние, требующее своевременной диагностики и активного лечения. Гипогликемия у новорожденных проявляется сразу после рождения или в первые 3–5 дней жизни ребенка и может быть обусловлена недоношенностью, внутриутробной задержкой развития или врожденными нарушениями углеводного обмена. Непосредственные причины гипогликемии у новорожденных: дефицит веществ — источников глюкозы (например, гликогена); наследственные дефекты ферментов метаболизма углеводов (например, глюкозо-6-фосфатазы, участвующей в образовании глюкозы из гликогена); гиперинсулинемия; дефицит контринсулярных гормонов. Для развития головного мозга, особенно на первом году жизни ребенка, необходимы большие количества глюкозы. Поэтому нераспознанная или нелеченная гипогликемия у новорожденных и грудных детей приводит к тяжелым необратимым повреждениям ЦНС, эпилептическим припадкам и умственной отсталости. Чем тяжелее и продолжительнее гипогликемия и чем младше ребенок, тем выше риск стойких неврологических нарушений [1]. Распространенность гипогликемии — 1,5–3 случая на 1000 новорожденных; в группах высокого риска распространенность во много раз выше. Транзиторная гипогликемия отмечается у двоих из трех недоношенных маловесных новорожденных. Основная причина — дефицит источников глюкозы (гликогена, белков и жиров) в сочетании с дефектами ферментов глюконеогенеза в печени. Гиперинсулинемия и нарушений секреции контринсулярных гормонов у недоношенных маловесных новорожденных обычно не бывает [2]. Симптомы гипогликемии у новорожденных: вялость, сонливость, цианоз, апноэ, судороги. Очень важно отличить гипогликемию от других заболеваний, проявляющихся такими же симптомами (сепсиса, асфиксии, кровоизлияния в желудочки мозга, врожденных пороков сердца, последствий медикаментозного лечения матери). Дифференциально-диагностические признаки гипогликемии: низкий уровень глюкозы во время появления симптомов; исчезновение симптомов при нормализации уровня глюкозы; возобновление симптомов при снижении уровня глюкозы (триада Уиппла) [4]. Если гипогликемия сохраняется или рецидивирует, несмотря на инфузию глюкозы со скоростью 12–16 мг/кг/мин, ее наиболее вероятные причины — гиперинсулинемия или дефицит контринсулярных гормонов (кортизола, СТГ, глюкагона) либо врожденные нарушения глюконеогенеза или синтеза гликогена. В таких случаях для устранения гипогликемии может потребоваться инфузия глюкозы со скоростью

20–25 мг/кг/мин. Характерный признак гиперинсулинемии — макросомия. Диагноз подтверждается, если на фоне гипогликемии (при концентрации глюкозы в крови $<1,7$ ммоль/л) уровень инсулина в сыворотке >72 пмоль/л. Обычно уровень инсулина превышает 144 пмоль/л. Наиболее частые причины гиперинсулинемии у новорожденных — это гиперплазия бета-клеток поджелудочной железы, инсулинома или неэпидидиобластоз. У некоторых детей одновременно наблюдаются все три типа дисплазии бета-клеток. Тип дисплазии может быть установлен только гистологическим исследованием ткани поджелудочной железы (биопсия во время панкреатэктомии или аутопсия) [3].

Лечение. Если диагноз гиперинсулинемии установлен и гипогликемия сохраняется, несмотря на в/в введение глюкозы со скоростью более 10 мг/кг/мин на фоне лечения глюкокортикоидами, необходима субтотальная панкреатэктомия (удаление 80–95% ткани поджелудочной железы) без спленэктомии. Если причина гиперинсулинемии не устранена, у больных развиваются тяжелые неврологические нарушения. Есть сообщения о применении октреотида (аналог соматостатина, подавляющий секрецию инсулина) при гипогликемии у новорожденных и грудных детей, вызванной гиперинсулинемией. К сожалению, лечение октреотидом в этих случаях малоэффективно.

Симптомы гипопитуитаризма (дефицита СТГ) — микропения, дефекты лица по средней линии (волчья пасть или заячья губа). Причины врожденного гипопитуитаризма: гипоплазия или аплазия аденогипофиза, анатомическое разобщение гипоталамуса и аденогипофиза (разрыв ножки гипофиза), функциональное разобщение гипоталамуса и аденогипофиза (дефицит или нарушение транспорта либеринов). Гипопитуитаризм приводит к дефициту СТГ, АКТГ и кортизола [1]. Лабораторная диагностика гипопитуитаризма: в крови, взятой во время приступа гипогликемии, выявляется низкий уровень инсулина (<72 пмоль/л), кортизола, Т₄, ТТГ и СТГ. Надо учитывать, что уровень СТГ у здоровых новорожденных в первые дни жизни повышен и составляет 20–40 нг/мл. Содержание кетоновых тел в крови и моче, свободных жирных кислот и мочевой кислоты в крови в пределах нормы. В отличие от новорожденных с гиперинсулинемией, у новорожденных с гипопитуитаризмом возрастание концентрации глюкозы после введения глюкагона в пределах нормы или на нижней границе нормы. Заместительная терапия глюкокортикоидами и соматропином дает прекрасные результаты. Такое лечение может потребоваться для предотвращения гипогликемии на протяжении первого года жизни ребенка. Заместительную терапию гидрокортизоном (0,75 мг/кг/сут внутрь в 2 или 3 приема) проводят

пожизненно [4]. При гликогенозах обычно наблюдается гепатомегалия.

Таким образом, дифференциальный диагноз гипогликемии новорожденных является достаточно сложным. В связи с этим приводим случай из практики.

Девочка Т. родилась от II беременности у женщины с хроническим пиелонефритом, обострившимся во время беременности; угрозой прерывания в I и II половине, нуждающейся в стационарном лечении. Наследственность со стороны обоих родителей не отягощена. Роды I, в срок, на фоне острого дистресса плода, двукратного обвития пуповиной вокруг шеи. Околоплодные воды чистые, прозрачные, в обычном количестве. Оценка по шкале Апгар 1 мин. — 7,6, 5 мин. — 8,6. Состояние при рождении характеризовалось как средней степени тяжести. В динамике состояние ухудшилось, к концу первых суток жизни на фоне общего угнетения появились тонические судороги, центральный цианоз, частые апноэ. При определении уровня глюкозы в крови — 2,23 ммоль/л. Гипогликемия корригировалась в/в введением глюкозы 10%. В связи с тяжестью и отрицательной динамикой состояния в возрасте 1,5 суток ребенок был переведен в отделение анестезиологии и интенсивной терапии Винницкой областной детской клинической больницы (оАИТН ВОДКБ).

При поступлении состояние характеризовалось как тяжелое нестабильное за счет неврологической симптоматики и дыхательных расстройств: глубоко седирован в связи с судорогами, микроциркуляция нарушена, искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в принудительном режиме, параметры ИВЛ умеренные, в легких — крепитация в нижних отделах, артериальное давление (АД) поддерживалось невысокими дозами инотропов (добутамин 5 мкг/кг/мин). Диурез — 2,7 мл/кг/час. Диагноз при поступлении: «Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, отек мозга, судорожный синдром. Тяжелые дыхательные расстройства. Внутриутробная инфекция?» При поступлении уровень глюкозы — 1,0 ммоль/л, после коррекции — 1,1 ммоль/л, через 3 часа — 2,9 ммоль/л. Другие лабораторные изменения: гипопротеинемия 41,6 г/л, лейкоцитоз $28,8 \times 10^9$ /л, со сдвигом влево — сегментоядерных 81%. В динамике прекратились судороги, противосудорожная терапия отменена с 7 суток; сознание не восстановилось, самостоятельное дыхание отсутствовало, сохранялась потребность в инотропах; гипогликемия от 0,86 ммоль/л, удалось достичь кратковременного повышения уровня глюкозы до 3,0–3,1 ммоль/л путем инфузии до 18 мг/кг/мин и струйного введения 200–600 мг/кг глюкозы. На 10 сутки ребенок консультирован детским эндокринологом, выставлен диагноз: «Симптоматическая гипогликемия. Инсулинома?» Рекомендовано ряд лабораторных исследований: определение уровня С-пептида, инсулина, кортизола, соматотропного гормона (СТГ), аденокортикотропного гормона (АКТГ) и компьютерную томографию (КТ) поджелудочной железы. Произвести КТ не удалось в связи с тяжестью состояния, при ультразвуковом исследовании (УЗИ) поджелудочная железа увеличена 8х10х10 мм, однородна, эхогенность резко повышена. Лабораторные исследования: инсулин — 109,43 мкМЕ/мл, С-пептид — 12 нг/мл, кортизол <58,9 мкг/дл, СТГ — 12,2 МЕ/л, ТТГ — 3,16 МЕ/л, АКТГ — 36,29 пмоль/л. На 12 сутки ребенок консультирован областным детским эндокринологом, диагноз: «Гипогликемический синдром, связанный с гиперинсулинизмом. Инсулинома?» Рекомендовано МРТ поджелудочной железы. На 14 сутки ребенок консультирован главным детским эндокринологом МЗ Украины. Проводилась кон-

сервативная терапия гипогликемии, гиперинсулинизма: глюкоза 16–25 мг/кг/мин, гидрокортизон — 10–20 мг/кг/сутки струйно и в виде круглосуточной инфузии, глюкагон 0,5 мг/кг/сутки, сандостатин 5 мкг/кг/сутки. Наблюдалась рефрактерность к применяемым консервативным мероприятиям, сохранялась гипогликемия 0,12–2,6 ммоль/л. Совместно с детским онкологом и главным детским хирургом МЗ Украины рассматривался вопрос об оперативном вмешательстве по удалению части поджелудочной железы, но было принято решение об отказе от операции. В динамике за 1,5 мес. пребывания ребенка в оАИТН сохранялась нестабильная гликемия 0,12–6,0 ммоль/л с преобладанием гипогликемии 0,12–2,0 ммоль/л несмотря на консервативную терапию. Состояние ребенка оставалось очень тяжелым за счет неврологических изменений: сознание не восстановилось, нарушено до комы III степени, сохранялись тонические и клонические судороги, сухость кожи, самостоятельное дыхание не восстановилось, АД поддерживалось инфузией инотропов (добутамин 5–10 мкг/кг/мин). На НСГ отмечалось прогрессирование внутренней гидроцефалии и тотальной лейкомаляции. Диагноз: «Гиперинсулинизм (инсулинома? неоплазия поджелудочной железы?). Гипогликемический синдром. Гипоксически-метаболическое поражение ЦНС, ранний восстановительный период, тотальная энцефаломалиция, кома III степени, гипертензионно-гидроцефальный синдром. Двухсторонняя пневмония, затяжное течение, ДН III ст. Дефицитная анемия I степени». В возрасте 2 месяцев 5 суток ребенок умер.

По результатам патологоанатомического исследования: гистологическая картина инсулиномы — гиперплазия и пролиферация В-клеток островков с формировани-

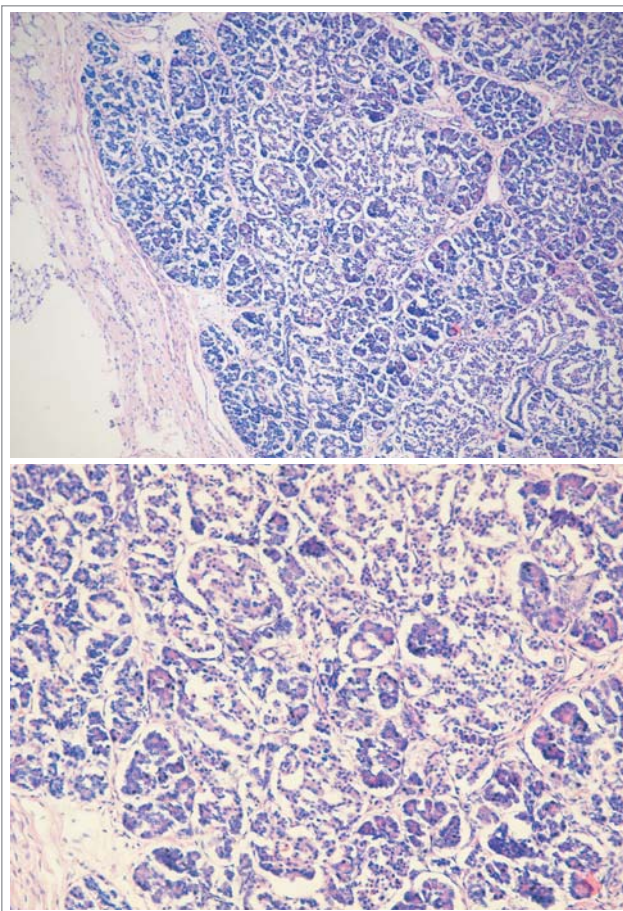


Рис. Гистологическая картина инсулиномы

ем аденомоподобных трабекулярных солидных очагов с гиперплазией ядер (увеличение ядерно-цитоплазматического отношения) и «напластованием» ядер; наличием 2–5 митозов на одно поле зрения при большом увеличении микроскопа (x400); очаговые отложения амилоида, кровоизлияния в строме.

Известно, что гипогликемия у здоровых новорожденных является функциональным состоянием, которое компенсируется без активного лечебного вмешательства. Нам

хотелось бы обратить особое внимание на длительную торпидную, плохо коррегируемую гипогликемию у новорожденных, которая, несмотря на полный курс лечебных мероприятий, не дала результатов. С целью своевременного диагностирования диспластического процесса в поджелудочной железе, который сопровождается гиперинсулинизмом, рекомендуем следующий диагностический алгоритм: определение уровня СТГ, АКТГ, кортизола, инсулина, С-пептида, Т4, ТТГ, КТ поджелудочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И. Руководство по детской эндокринологии // И. И. Дедов, В. А. Петеркова. — М.: Универсум Паблишинг, 2006. — 582 с.
2. Жуковский М. А. Детская эндокринология / М. А. Жуковский. — М.: Медицина, 2005. — 572с.
3. Nelson textbook 19th Edition by Robert M. Kliegman, MD, Richard E. Behrman, MD, Hal B. Jenson, MD and Bonita F. Stanton, MD. Издательство: SAUNDERS.
4. Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism / Kyriakie Sarafaglou, associate editors, George Hoffman, Karl Roth, consulting editor. — Howard Conithey McGrawHill Medical, 2009.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ВАЖКОЇ ГІПОГЛІКЕМІЇ У НОВОНАРОДЖЕНОЇ ДИТИНИ

О.С. Рубіна, О.А. Моравська¹, К.Т. Берцун¹, І.А. Арцибасова¹, О.М. Багрий¹, О.В. Павличенко¹, Л.П. Холод², А.А. Ніколюк²

¹ Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Україна

Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня

² Вінницьке обласне патологоанатомічне бюро

Резюме. Наведено клінічний випадок інсуліноми новонародженого. Описані ранні клінічні ознаки та діагностичні можливості при гіпоглікемії у новонароджених дітей.

Ключові слова: новонароджені, гіпоглікемія, інсулінома.

CLINICAL CASE OF SEVERE HYPOGLYCEMIA IN THE NEWBORN BABY

O.S. Rubina¹, O.A. Moravska², K.T. Bertsun², I.A. Arcibasova², O.M. Bagriy², A.V. Pavlichenko², L.P. Holod³, A.A. Nikoluk³

¹ N.I. Pirogov Vinnitsa National Medical University, Ukraine

Vinnitsia regional children's Hospital

² Vinnitsa regional bureau post-mortem

Summary: The article deals with the clinical case of hypoglycemia in a newborn infant. Early clinical symptoms and diagnostic practices of hypoglycemia in a newborn infant are presented.

Key words: newborns, hypoglycemia, insulinoma.

Сведения об авторах:

Рубина Оксана Семеновна — доцент кафедры педиатрии №1 ВНМУ им. Н.И. Пирогова.

Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.

Моравская Оксана Аркадьевна — заместитель главврача по лечебной работе ВОДКЛ, ассистент кафедры детской хирургии ВНМУ им. Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.

Берцун Константин Тихонович — заведующий отделением АИТН ВОДКЛ, ассистент курса анестезиологии ВНМУ им. Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.

Арцибасова Ирина Анатольевна — врач-анестезиолог АИТН ВОДКЛ. Адрес: г. Винница, ул. Хмельницкое шоссе, 108.

Багрий Оксана Михайловна — врач-анестезиолог АИТН ВОДКЛ. Адрес: г. Винница, ул. Хмельницкое шоссе, 108.

Павличенко Алексей Васильевич — врач-анестезиолог АИТН ВОДКЛ. Адрес: г. Винница, ул. Хмельницкое шоссе, 108.

Холод Любовь Павловна — заведующая отделением детской патологии ВОПАБ.

Николюк Анатолий Анатольевич — заведующий организационно-консультативным отделением ВОПАБ.

Статья поступила в редакцию 9.12.2013 г.