

О.В. Большова

ГІПОГЛІКЕМІЧНІ СТАНИ У ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ

ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України", Київ

Гіпоглікемія (від грецького *hypo* – зниження, *glykos* – солодкий, *haima* – кров) – стан, за якого вміст глюкози у крові знижується до рівня, меншого від 2,8 ммоль/л, із розвитком характерної клінічної симптоматики, або до рівня 2,2 ммоль/л незалежно від наявності або відсутності симптомів. Різке зниження глікемії призводить до активації симпатичної нервової системи та дисфункції центральної нервової системи (ЦНС). Гіпоглікемія спостерігається як у здорових людей (наприклад, під час посиленних фізичних навантажень, стресів), так і у пацієнтів із захворюваннями залоз внутрішньої секреції (насамперед із цукровим діабетом) і печінки.

Зниження глікемії поза межі фізіологічної норми справляє несприятливий вплив на мозок, збільшуючи таким чином ризик невчасної смерті. Тому гіпоглікемія у дитини, незалежно від етіології, є вкрай серйозним, небезпечним станом. Молодий вік, голодування, тяжкі інфекційні захворювання розглядаються як чинники високого ризику гіпоглікемії [1].

Наявність нервово-психічних порушень, синдромного синдрому, спільних симптомів із багатьма іншими захворюваннями, а також брак інформованості медичних працівників про гіпоглікемічні стани призводять до того, що діти з гіпоглікемією різного походження не отримують вчасної допомоги та адекватного лікування. Так, у 75% хворих з інсуліновою помилково діагностується епілепсія у 34% випадків, пухлина головного мозку – у 15%, вегето-судинна дистонія – в 11%, діенцефальний синдром – у 9%, психози, неврастенія – у 3% випадків [2, 3]. У дітей першого року життя виявити гіпоглікемію важко, оскільки симптоми часто не чіткі та не типові. Гіпоглікемія відрізняється від справжніх неврологічних станів позитивним ефектом від введення глюкози або приймання їжі, різноманітністю симптомів і наявністю ознак патології, якій притаманний стан гіпоглікемії. Отже, гіпоглікемія може виникати за багатьох захворювань і патологічних станів та у практично здо-

рових дітей і проявлятися широким спектром симптомів. Найпростішим і надійним засобом виявлення гіпоглікемії є визначення рівня глюкози в крові. Якщо рівень глюкози нижчий від 4 ммоль/л, необхідно вжити негайних заходів для його підвищення. У сумнівних випадках, за відсутності можливості швидкого визначення глікемії, доцільніше вжити заходів, рекомендованих у разі гіпоглікемії.

Діагностика та лікування гіпоглікемії є актуальною проблемою, оскільки глюкоза – головне джерело енергії для ЦНС. Гомеостаз глюкози залежить від стану глюкорегуляторних органів – підшлункової залози, печінки, надниркових залоз, гіпофіза. Інсулін, глюкагон, катехоламіни, кортизол і гормон росту (ГР) беруть участь у цих взаємодіях. Гіпоглікемія може розвинути внаслідок порушення функції глюкорегуляторного органа, що призводить до розладу нормального глюкозного гомеостазу. Гіпоглікемія проявляється як автономними симптомами – відчуттям голоду, серцебиттям, тремором, пітливістю, так і нейроглюкопенічними симптомами – сплутаністю свідомості, сонливістю, неадекватністю поведінки, порушенням мови, дискоординацією. Жоден із симптомів не є специфічним для гіпоглікемії. Часто гіпоглікемію потрібно диференціювати з нервовими, психічними та серцево-судинними порушеннями [4].

Показанням до обстеження в умовах стаціонару є класичні ознаки гіперінсулінемії або (за відсутності клінічних ознак) триразове підтвердження ранкової (натще) гіпоглікемії. Вікові показники нижньої межі фізіологічної норми для глікемії натще становлять для новонароджених 1,67 ммоль/л, для дітей віком від 2 місяців до 18 років – 2,2 ммоль/л, ≥ 18 років – 2,7 ммоль/л. Гіпоглікемія належить до невідкладних станів і вимагає вчасної діагностики та лікування.

Клінічна класифікація гіпоглікемічних розладів [5]:

1. Гіпоглікемія натще
 - 1.1. Ендогенний гіперінсулінізм

- 1.1.1. Інсулінома
- 1.1.2. Гіперплазія інсулярного апарату підшлункової залози (незидіо-бластоз)
- 1.1.3. Ектопічна продукція інсуліну або інсуліноподібних чинників
- 1.2. Токсична гіпоглікемія (інсулін, препарати сульфанілсечовини, алкоголь, пентамідин, хінін, саліцилати тощо)
- 1.3. Тяжка органна недостатність (печінкова, серцева, ниркова недостатність, сепсис)
- 1.4. Гормональна недостатність (надниркова недостатність, недостатність гормону росту)
- 1.5. Не β -клітинні пухлини (печінки, кори надниркових залоз, мезенхіноми)
- 1.6. Гіпоглікемії у дітей
 - 1.6.1. Неонатальна гіпоглікемія
 - 1.6.2. Глікогенози
 - 1.6.3. Кетонова гіпоглікемія
2. Постпрандіальна (реактивна, функціональна) гіпоглікемія
 - 2.1. Постпрандіальний гіпоглікемічний синдром
 - 2.2. За порушення моторики шлунково-кишкового тракту
 - 2.3. Ідіопатичний постпрандіальний гіпоглікемічний синдром
 - 2.4. Дефекти ферментів вуглеводного метаболізму
 - 2.4.1. Галактоземія
 - 2.4.2. Нестерпність фруктози
 - 2.5. Автоімунний інсуліновий синдром (хвороба Хірата).

Останніми роками наше розуміння різних чинників гіпоглікемії значно розширилося. Так, більшість гіпоглікемічних станів у дітей молодшого віку пояснюють порушеннями механізмів адаптації до голодування [6].

Неонатальна гіпоглікемія проявляється одразу ж після народження або в перші 12-72 часи життя в 1-3 із 1000 новонароджених. У доношених новонароджених симптоми гіпоглікемії розвиваються за рівня глюкози $\leq 1,7$ ммоль/л, у недоношених – $\leq 1,1$ ммоль/л. Спостерігається найчастіше у дітей, які народилися з масою, меншою від 2,5 кг, недоношених, із внутрішньоутробною затримкою розвитку, за порушення актів смоктання та ковтання, гемолітичної хвороби, хвороби гіалінових мембран, за наявності гіпотрофії та вродженої патології вуг-

леводного обміну. Транзиторна гіпоглікемія спостерігається у 80-90% дітей, народжених від матерів, які мали діабет вагітних або хворіють на ЦД. У 10-20% дітей із групи високого ризику розвивається стійка тяжка гіпоглікемія.

Тяжка та тривала неонатальна гіпоглікемія призводить до ураження головного мозку дитини [7]. Неонатальна гіпоглікемія в подальшому може стати причиною значного відставання у психомоторному розвитку дитини. Повторні епізоди гіпоглікемії призводять до органічного ураження ЦНС (пірамідні, екстрапірамідні та мозочкові порушення). Безпосередніми причинами гіпоглікемії у новонароджених є гіперінсулінемія, спадковий дефект ферментів метаболізму вуглеводів (наприклад, глюкозо-6-фосфатази), дефіцит речовин – джерел глюкози (наприклад, глікогену), дефіцит контрінсулярних гормонів. Не діагностована та не лікована гіпоглікемія призводить до незворотних уражень нервової системи, епілептичних нападів, психічних розладів, відставання у розумовому розвитку. Надто це стосується тяжких, тривалих і частих гіпоглікемії.

Ранніми ознаками гіпоглікемії у новонароджених є м'язова гіпотонія, тремор, ціаноз, порушення дихання, судоми, сонливість, апное, фасцикуляції, зниження температури тіла. Важливими диференційно-діагностичними ознаками у цей період є низький рівень глюкози на тлі клінічних симптомів, зникнення симптомів після нормалізації рівня глюкози, виникнення симптомів внаслідок зниження рівня глюкози (тріада Уїппла). Транзиторна гіпоглікемія може мати безсимптомний перебіг.

У разі підтвердження наявності гіпоглікемії невідкладно проводять в/в інфузію глюкози зі швидкістю 6-8 мг/кг/хв. (максимальний об'єм – 80 мл/кг/добу), дозу глюкози зменшують поступово. Бажано залишати дитину на грудному годуванні. Запобігання гіперглікемії у вагітної, хворої на діабет (рівень глюкози у крові має не перевищувати 11,0 ммоль/л), знижує ризик розвитку гіпоглікемії у новонародженого, що у свою чергу зменшує ризик виникнення макросомії, дихальних розладів, синдрому Жильбера (гіпербілірубінемії новонароджених), гіпокальціємії, вроджених вад розвитку.

Моніторинг рівня глюкози, тактика спостереження та лікування гіпоглікемії у недоношених дітей залишаються дискусійними [8]. Останні експериментальні дослідження свідчать, що епі-

зоди гіпоглікемії, що повторюються, справляють шкідливий вплив на розвиток мозку, пригнічують розвиток клітин і викликають апоптоз у головному мозку. Вважають за необхідне проводити обов'язкове визначення рівня глюкози у недоношених дітей і починати активне лікування, якщо рівень глюкози нижчий від 2,5 ммоль/л.

Прогноз у випадку транзиторної гіпоглікемії більш сприятливий, іноді ймовірні мінімальні порушення інтелекту.

У випадках прогресування або рецидиву гіпоглікемії необхідно виключити наявність у дитини гіперінсулінемії, дефіциту контрінсулярних гормонів (ГР, кортизолу, глюкагону) або вроджених порушень глюконеогенезу чи синтезу глюкагону. Гіпоглікемія, обумовлена цими порушеннями, зазвичай виявляється у віці 3-6 міс. (збільшення перерви між годуваннями до 8 годин). Проводять пробу з глюкагоном (30 мкг/кг в/в або в/м – після введення глюкагону концентрація глюкози в плазмі зростає більш ніж на 2,2 ммоль/л). Характерними ознаками дефіциту ГР є мікропенія та вади обличчя по середній лінії; глюкогенозу – гепатомегалія; гіперінсулінемії – макросомія, відсутність або низький вміст кетонів у сечі, низький рівень жирних кислот у крові. Діагноз гіперінсулінемії підтверджується, якщо на тлі гіпоглікемії рівень інсуліну у сироватці перевищує 72 пмоль/л.

Найчастішими причинами гіперінсулінемії у новонароджених є інсулінома, гіперплазія β -клітин або незидіобластоз, що трапляються у перші 6 міс. життя. Тривале голодування провокує гіпоглікемію у таких хворих.

Гіперінсулінемія та гіпоглікемія виявляються приблизно у 50% хворих на **синдром Беквіта-Відемана** (макросомія, макрогліосія, грижа пупкового канатика, спланхномегалія, збільшення нирок, підшлункової та статевих залоз, макроцефалія, розщеплення мочки вуха, гемігіпертрофія, судинний невус на обличчі). Хворі на синдром Беквіта-Відемана мають схильність до виникнення нефробластоми, гепатобластоми, ретинобластоми, раку надниркових залоз. Деякі пацієнти із синдромом Беквіта-Відемана потребують проведення панкреатотомії.

Тяжка гіпоглікемія в перші години життя спостерігається за наявності **гіпопітуїтаризму** (на тлі гіпоглікемії виявляється низький рівень інсуліну <72 пмоль/л, ГР, ТТГ, АКТГ, кортизолу, T_4 ; на відміну від новонароджених із гіперінсулінемією, концентрація глюкози після введення глю-

кагону перебуває в межах норми), а також за ізольованого дефіциту ГР або АКТГ і за **хвороби Аддісона**. Дефіцит ГР або кортизолу зрідка стає причиною гіпоглікемії у дітей, старших за 1 міс. Гіпоглікемія внаслідок дефіциту ГР або кортизолу зазвичай проявляється після тривалого голодування. У дитини присутні клінічні ознаки гіпопітуїтаризму або первинної надниркової недостатності. Приріст концентрації глюкози після введення глюкагону знижений або у межах норми. На тлі голодування концентрація глюкози знижується, а рівень вільних жирних кислот і кетонів тіл зростає. У таких випадках проводять замісну терапію препаратами ГР і глюкокортикоїдами.

Високий рівень імунореактивного ГР, гіперчутливість до інсуліну та спонтанна гіпоглікемія в дитячому віці часто спостерігаються за карликовості Ларона (Laron). Характерними є пропорційне відставання в рості, гіпоплазія нижньої щелепи, сидлоподібний ніс, невідповідність кісткового віку до паспортного, високий голос, порушення розвитку волос і зубів, відставання статевого розвитку.

Гіпоглікемія може виникати у новонароджених на тлі вроджених порушень вуглеводного обміну – глікогенозу, галактоземії та хвороби кленового сиропу. Найбільш поширений **глікогеноз 1-го типу**. Цей синдром обумовлено дефектом глюкозо-6-фосфатази або глюкозо-6-трансферази, внаслідок чого порушується перетворення глюкозо-6-фосфату на глюкозу на кінцевих стадіях глікогенолізу та глюконеогенезу. Хоча зазвичай глікогеноз 1-го типу проявляється на першому році життя (гіпоглікемія, лактатацидоз, гепатомегалія), але в перші години життя може виникнути тяжка гіпоглікемія (надто за затримки годування). Після введення глюкагону рівень глюкози не збільшується, спостерігаються кетонемія, кетонурія, підвищення вмісту лактату, тригліцеридів, холестерину, жирних кислот і сечової кислоти в крові. Головне в лікуванні – інтенсивна дієтотерапія. За відсутності лікування частота приступів гіпоглікемії та їх тяжкість поступово зменшуються з віком дитини.

Аглікогеноз (відсутність ферментів уридилдифосфат-глюкозо-глікоген-трансферази або глікогенсинтетази, що відповідають за синтез глікогену) – аутосомно-рецесивне захворювання, яке викликає різке зниження рівня глюкози в крові та судоми. Захворювання вперше описано Broberger та Zetterstrom 1961 року та Le-

wis і співавт. 1964 року. Проявляється у дітей різким зниженням глікемії (вміст глюкози падає до 0,4-0,7 ммоль/л). Судоми виникають зазвичай вранці, запобігти їм можна лише частим годуванням дитини вночі. У печінці цілком відсутній глікоген, відзначається повний дефіцит глікогенсинтетази за нормальної активності інших ферментів, що відповідають за синтез глікогену. За підозри на аглікогеноз (часті та тяжкі гіпоглікемії) рекомендують проводити біопсію печінки для вивчення вмісту глікогену та ферментів, які беруть участь в його синтезі. Диференціюють із симптоматичною гіпоглікемією.

Стан гіпоглікемії у дітей може виникати як результат спадкового ензиматичного дефекту вуглеводного обміну внаслідок блоку в інсулін-активуючій системі – за печінкових форм глікогенозу (хвороби Гірке, Форбса, Херса), нестерпності фруктози, галактози. За **нестерпності фруктози** в крові підвищується концентрація фруктози після вживання фруктів або тростинного цукру, різко знижується рівень глюкози, та розвивається типова гіпоглікемія (тремор, пітливість, судоми, блідість шкіри, запаморочення).

Новонароджені з **галактоземією** мають дефект галактозо-1-фосфат-уридилтрансферази – ферменту, що перетворює галактозу на глюкозу, внаслідок чого виникає нестерпність грудного молока та сумішей на основі коров'ячого молока, жовтяниця, гепатомегалія. У перші години або дні після народження практично завжди спостерігається тяжка гіпоглікемія. У крові швидко підвищується рівень галактози та знижується рівень глюкози, що також призводить до гіпоглікемічного стану. У сечі глюкоза не виявляється, а виявляються галактоза та інші відновлювальні моносахариди.

Хворобу кленового сиропу (валинолейцинурія) обумовлено недостатністю дегідрогенази α -кетокислот із розгалуженим ланцюгом, і проявляється вона гіпоглікемією, кетонурією та кетонемією, характерним запахом сечі, тяжким ураженням ЦНС. Гіпоглікемія проявляється у разі затримки годування та обумовлена порушенням глюконеогенезу і підвищеним рівнем лейцину в крові. Хворому призначають спеціальну дієту.

Лейцинову гіпоглікемію можна запідозрити, якщо у дитини після приймання їжі з високим вмістом білка виникають блідість, судоми, пітливість. Як діагностичний тест використовують пробу на стерпність лейцину: дитині признача-

ють лейцин в дозі 150 мг/кг per os. За підвищення чутливості до лейцину у хворого вміст глюкози в крові знижується, а вміст інсуліну підвищується.

Синдром порушеного кишкового всмоктування (синдром мальабсорбції) в дитячому віці виявляється за багатьох захворювань органів травлення, у першу чергу за дисахаридазної недостатності, целіакії, муковісцидозу, ексудативної ентеропатії.

Що довше триває годування груддю, то пізніше проявляється гіпоглікемія. Гіпоглікемія у немовлят і дітей старшого віку трапляється не так часто, як у новонароджених.

У дітей старшого віку, крім гіперінсулінемії та вроджених порушень обміну вуглеводів, причиною гіпоглікемії може стати набуте ендокринне захворювання (соматотропна недостатність, адено-генітальний синдром, надниркова недостатність, гіпотиреоз тощо), вживання алкоголю, вживання анаболічних стероїдів, введення інсуліну та цукрознижувальних препаратів (у дитини, яка не хворіє на ЦД). Клінічно у цьому віці гіпоглікемія виявляється слабкістю, сонливістю, відчуттям голоду, пітливістю, дратівливістю, тремором, тахікардією, болем у ділянці серця та головним болем, нудотою та блювотою (посилення секреції адреналіну), запамороченням, дизартрією, афазією, судомами, непритомністю та розвитком коматозного стану. Важливо оцінити регулярність появи симптомів гіпоглікемії та їх зв'язок із тривалістю інтервалів між годуваннями.

У разі появи судом у немовляти необхідно перш за все виключити гіпоглікемію.

У віці від 18 міс. до 6 років трапляється також **гіпоглікемія голодування** – нездатність підтримувати нормоглікемію під час голодування. Гіпоглікемія голодування виникає у маленьких і худих дітей, за великих перерв між прийманнями їжі, за недостатнього харчування, за тяжких інфекційних хвороб, шлунково-кишкових порушень і може супроводжуватися судомами та непритомністю. У хлопчиків трапляється у 10-20 разів частіше, ніж у дівчинок. На тлі гіпоглікемії концентрація інсуліну в крові низька, а концентрація кетонів висока. Виявляється кетонурія. Збільшення концентрації глюкози після введення глюкагону нижче від норми. В основі гіпоглікемії голодування лежать декілька чинників, проте в усіх випадках існує дисбаланс між продукцією глюкози в печінці та її утиліза-

цією периферичними тканинами. За відсутності дефіциту ГР і кортизолу призначають дієту, збагачену вуглеводами та білками, рекомендовано напої з великим вмістом глюкози; харчування має бути багаторазовим. У віці 6-8 років у дітей під час голодування починає вироблятися достатньо глюкози, і голодна гіпоглікемія більше не розвивається.

У хворих із **дефіцитом карнітину** його нестача призводить до різкого посилення споживання глюкози тканинами, що викликає гіпоглікемію. Розрізняють первинний (генералізований і міопатичний) і вторинний дефіцит карнітину. Первинний дефіцит карнітину обумовлено дефектами ферментів синтезу карнітину, він має аутосомно-рецесивний тип успадкування. За генералізованої форми, яка трапляється у немовлят і дітей молодшого віку, низький вміст карнітину виявляється в крові, м'язах, печінці, серці та інших органах; за міопатичної форми низький рівень карнітину фіксується лише у м'язах. Вторинний дефіцит карнітину виникає внаслідок захворювань печінки, нирок або за недостатнього надходження карнітину з їжею.

Гіпоглікемію, обумовлену дефіцитом карнітину або порушенням обміну жирних кислот, слід відрізнити від гіпоглікемії, що виникає внаслідок гіперінсулінемії (оскільки рівень кетонових тіл за гіперінсулінемії також низький). Для гіперінсулінемії характерні високий рівень інсуліну у сироватці та значне підвищення концентрації глюкози після введення глюкагону, в інших випадках гіпоглікемії спостерігається кетонемія та кетонурія.

У патогенезі гіпоглікемії, що супроводжується кетозом, у новонароджених і дітей важливу роль відіграє **дефіцит аланіну**. У таких випадках гіпоглікемія та гіперкетонемія супроводжуються діареєю. Рівень інсуліну в плазмі знижено. У разі значного виснаження (квашіоркор) також може спостерігатися гіпоглікемія, пов'язана з дефіцитом амінокислотних попередників глюконеогенезу.

Синдром циклічної ацетонемічної блювоти (ацетонемічний синдром) – своєрідний симптомокомплекс, що спостерігається у дітей дошкільного та молодшого шкільного віку. Він характеризується періодичними нападами блювоти з запахом ацетону у видихуваному повітрі й вираженими кетонемією та кетонурією. Гормональні та метаболічні порушення, гіперінсулінемія призводять до гіпоглікемії. Зниження рів-

ня глюкози свідчить про дисфункцію печінки. Більшість педіатрів вважають цей синдром проявом нервово-артритичного діатезу. Частіше гіпоглікемічні епізоди провокуються порушеннями у харчуванні, виникають під час повного або часткового голодування, за вживання жирної низьковуглеводної їжі, а також за інтеркурентних захворювань та у стресових ситуаціях. У продромальний період у дитини спостерігаються "фруктовий" запах із рота, зниження апетиту, зміни у поведінці, біль у животі, головний біль, диспепсичні розлади, ацетонурія. Через 1-2 доби виникають напади багатократної блювоти, яка супроводжується різким запахом ацетону з рота, акроціанозом, загальмованістю, сухістю шкіри, розладами периферичного кровообігу, посиленням ексікозу, артеріальною гіпотензією, олігурією. Неповне окислення жирних кислот призводить до кетозу, у тяжких випадках розвивається ацетонемічна кома з метаболічним ацидозом, сільвтрачаючим ексікозом і гіперкетозом [9-11].

Гіпоглікемію можуть викликати: глікогеноз III типу (недостатність аміло-1,6-глюкозидази), глікогеноз VI типу (недостатність фосфорилази у печінці), генетично обумовлені дефекти ферментів мітохондріального транспорту та окислення жирних кислот або утворення кетонів тіл; ямайська блювотна хвороба внаслідок вживання незрілих плодів тропічного чагарнику *Blighia sapida* (токсин гіпогліцин А блокує мітохондріальне окислення коротколанцюгових жирних кислот і викликає накопичення масляної, ізовалеріанової та пропіонової кислот у крові, внаслідок чого виникають гіпоглікемія та метаболічний ацидоз); недостатність глікогенсинтетази (дуже рідкісне спадкове захворювання, за якого не синтезується глікоген, і голодування викликає тяжку гіпоглікемію).

Murad M.H. і співавт. [12] проаналізували дані інформаційних систем (MEDLINE, EMBASE, Web of Science, SCOPUS, Micromedex) і встановили, що існує 448 вірогідних досліджень, в яких наведено відомості про 2696 випадків гіпоглікемії, викликані 164 ліками. Найчастіше спричинюють гіпоглікемію квіналони (синтетичні антибіотики широкої дії), кінин, бета-блокатори, пентамідин, ангіотензин-перетворюючі агенти, інсуліноподібний чинник росту [12].

Помилкове введення інсуліну або інших цукрознижувальних засобів може викликати гіперінсулінемію у дитини, яка не хворіє на ЦД. Ве-

ликі дози саліцилатів, передозування вальпроєвої кислоти та її похідних може виявлятися гіпоглікемією без кетонемії та кетонурії (порушення глюконеогенезу та вторинний дефіцит карнітину) [13].

Окремою причиною виникнення гіпоглікемії є вживання алкоголю дітьми та підлітками.

Функціональна гіперінсулінемія спостерігається у дітей молодшого віку, які народилися від матерів, хворих на ЦД 1-го типу. Функціональні гіпоглікемії трапляються у дітей з явищами вегето-судинної дистонії. Це зазвичай емоційно неврівноважені діти астеничної конституції, які часто хворіють. У таких випадках гіпоглікемічні епізоди виникають раптово, у будь-який час, за наявності інфекційної хвороби або психологічного стресу. Зі збільшенням віку дитини спостерігається покращання стану. Гіпоглікемії у дітей іноді виникають після надмірного вживання вуглеводів (різкий підйом рівня глюкози у крові викликає відповідну реакцію у вигляді гіпоглікемії). Набуті хвороби печінки (вірусний гепатит, цироз, застій крові в печінці, пов'язаний із правобічною серцевою недостатністю), уремія за ниркової недостатності, імунні захворювання з продукцією антитіл до інсуліну, ендотоксичний шок, приймання хініну, анаприліну також можуть супроводжуватися тяжким гіпоглікемічним станом. Виділяють також ідіопатичну родинну гіпоглікемію (*hypoglycaemia familiaris idiopathica*; гіпоглікемія спонтанна ідіопатична, синдром McQuarry) – генетичне захворювання (аутосомно-рецесивний тип успадкування), яке виявляється на 2-3-му році життя. Воно обумовлено затриманим розпадом інсуліну внаслідок ензиматичного блоку інсулінази; характеризується виникненням натще загальної слабкості, пітливістю, гіперфагії, тремором, судомами, розвитком коми.

Відомо, що у дорослих і підлітків гіпоглікемія після їди може бути ранньою ознакою ЦД 2-го типу. У таких хворих рівень глюкози натще перебуває у межах норми, проте він рано підвищується внаслідок недостатньої секреції інсуліну. Під час проведення глюкозотолерантного тесту відзначається пізня гіперінсулінемія внаслідок гіперглікемії на ранніх його етапах. Гіпоглікемія після їди спостерігається також за ожиріння.

Абсолютна гіперінсулінемія – стан, пов'язаний із патологією інсулярного апарату (первинна органічна гіперінсулінемія). Найчастішими

причинами органічної гіперінсулінемії є **інсулінома** – пухлина β-клітин острівців Лангерганса (у дітей старшого віку, 30% випадків) і **незидіобластоз** – гіперплазія острівців підшлункової залози (генетично обумовлене захворювання у дітей першого року життя, 70% випадків).

Діти становлять 5% усіх хворих на інсуліному, 90% інсуліном – доброякісні. Гормонально активна пухлина, інсулінома провокує тяжкі (зниження рівня глюкози у крові $\leq 1,67$ ммоль/л) некетотичні епізоди гіпоглікемії (ацетон у сечі відсутній за рахунок пригнічення процесів ліполізу), які виникають у ранкові години (що пов'язано з довгою перервою між годуваннями). Що молодша дитина, то нижча глікемія у перервах між прийманнями їжі. Хворі прокидаються дуже важко, довгий час погано орієнтуються. Протягом усього епізоду гіпоглікемії посилюється сонливість. У багатьох хворих виникають епілептиформні напади, які відрізняються від справжніх великою тривалістю, гіперкінезами та хорееподібним смиканням. На відміну від епілепсії, у хворих на інсуліному не відбувається змін особистості. Але інтенсивні та часті епізоди гіпоглікемії за інсуліноми можуть викликати незворотні зміни у нервовій системі вже через 6-12 місяців від початку захворювання. Інсуліноми у дітей трапляються досить зрідка (1 випадок на 250 тис. пацієнтів на рік), і лише 10% інсуліном є злоякісними.

Описано 10 випадків злоякісних інсуліном у дітей [14]. У більшості хворих на інсуліному спостерігається різке збільшення маси тіла, виражене відчуття голоду, потяг до солодкого, сонливість, серцебиття, порушення концентрації уваги, зниження працездатності, негативізм; за злоякісного перебігу – схуднення, діарея, біль у животі. Інсуліноми в дитячому віці трапляються вкрай рідко, локалізуються у хвості або в тілі підшлункової залози та мають розмір 0,5-3 см. Пухлини розміром понад 2-3 см зазвичай злоякісні. Для топічної діагностики застосовують селективну ангиографію, КТ/МРТ або сканування з аналогом соматостатину (у старшому віці).

Незидіобластоз (тотальна трансформація протокового епітелію підшлункової залози у β-клітини, що продукують інсулін) клінічно проявляється у вигляді тяжких гіпоглікемій, які важко підлягають корекції. Діагноз встановлюють лише морфологічно після виключення діагнозу інсуліноми.

Вроджена гіперінсулінемія характеризується

ся нерегульованою секрецією інсуліну β -клітинами, що проявляється у вигляді середніх або тяжких епізодів гіпоглікемії. Це найчастіша причина персистуючої гіперінсулінової гіпоглікемії (ГГ) у новонароджених і немовлят. Різні форми гіперінсулінемії з клінічної, генетичної та морфологічної точок зору є гетерогенними групами захворювання. Розрізняють транзиторну, постійну та персистуючу (вроджену) форми ГГ. Транзиторна форма ГГ у більшості дітей перебігає безсимптомно та зникає у перші дні життя [15].

Завдяки досягненням молекулярної біології, генетики та фізіології β -клітин з'явилося розуміння механізмів вроджених форм ГГ [16]. Генетичною основою ГГ є дефект ключових генів, які регулюють секрецію інсуліну. Вроджена форма ГГ виникає внаслідок мутації генів, залучених до регуляції інсулінової секреції, 7 з яких вже встановлено (*ABCC8*, *KCNJ11*, *GLUD1*, *CGK*, *HADH*, *SLC16A1* і *HNF4A*). Тяжкі форми вродженої ГГ виникають внаслідок мутацій в *ABCC8* і *KCNJ11*, які кодуєть два компоненти АТФ-чутливих кальцієвих каналців у β -клітинах. Мутації в генах *HNF4A*, *GLUD1*, *CGK* і *HADH* призводять до постійної або тимчасової ГГ, тоді як мутації в *SLC16A1* викликають ГГ під час фізичного навантаження. Можливість швидкого генетичного аналізу, розуміння гістологічних ознак (фокальна або дифузна форма) вродженої ГГ, застосування (18)F-L-3,4-дигідроксифеніланіну PET-СТ цілком змінили тактику клінічного спостереження таких хворих [17]. James C. і співавт. [18] встановили, що вроджена гіперінсулінемія може асоціюватися з мутаціями *SUR-1* та *Kir6.2*, глюкокінази, глутаматдегідрогенази, короткого ланцюга 3-гідроксіацил-CoA дегідрогенази та експресією на мембрані бета-клітин *SLC16A1*.

Синдроми Costello, Timothy та Kabuki також супроводжуються ГГ, проте генетичний механізм, що призводить до порушення секреції інсуліну, не вивчено. Якщо причину гіперінсулінемії не усунути, у хворих розвиваються тяжкі нервові порушення.

Гіперінсулінемію може бути пов'язано з перинатальним стресом (асфіксія під час народження, токсемія у матері, передчасні пологи, внутрішньоутробна затримка розвитку, наслідок тривалої неонатальної гіпоглікемії). Диференційну діагностику проводять із неонатальним пангіпітуїтаризмом, гіпоглікемією, індукованою лі-

карськими препаратами, інсуліновою, синдромом Beckwith-Wiedemann, вродженими порушеннями глікування. Лабораторна діагностика включає визначення вмісту глюкози у крові, інсуліну у плазмі, бета-гідроксибутирату у плазмі, жирних кислот, аміаку та ацетилкарнітину в плазмі, органічних кислот у сечі. Для фенотипної характеристики важливим є тест на швидку відповідь інсуліну. Візуалізацію та гістологічне дослідження проводять з метою діагностики та класифікації гіперінсулінемії. Головною метою лікування таких хворих залишається запобігання ураженню головного мозку внаслідок гіпоглікемії шляхом підтримки глікемії вище за 4,0 ммоль/л на тлі фармакологічного або хірургічного лікування [19].

Неадекватне надходження глюкози до мозку внаслідок багаторазових епізодів тяжкої гіпоглікемії протягом першого року життя, коли мозок тільки розвивається, призводить до серйозних неврологічних наслідків – починаючи з нейрокогнітивної дисфункції і аж до тяжкої затримки розумового розвитку, епілепсії, мікроцефалії, геміпарезу, афазії. Більше того, у тяжких випадках у майбутньому можливий розвиток ЦД. Запобігання тяжким гіпоглікеміям у ранньому дитинстві, швидка та адекватна терапія ГГ є головною умовою забезпечення належної якості життя хворого [19]. Останніми роками для диференційної діагностики фокальної та дифузної форм ГГ і для визначення локалізації фокуса захворювання почали використовувати (18)F-L-дора позитронну емісійну томографію, яка є найчутливішим методом діагностики [16].

За тяжких форм ГГ, резистентних до лікування діазоксидом або нефідипіном, проводять субтотальну панкреатотомію з високим ризиком виникнення ЦД. Введення глюкагону використовують у таких пацієнтів для негайної стабілізації глікемії. Запропоновано також комбіновану терапію низькими дозами октреотиду та тривалим п/ш введенням глюкагону для запобігання тяжким епізодам гіпоглікемії у дитини з ГГ [20].

Гіпоглікемічний стан можуть викликати **пухлини, які розвиваються поза підшлунковою залозою**. Ці пухлини частіше мають мезенхімальне походження (фіброми, фібросаркоми, нейроми) та розташовані ретроперитонеально або медіастинально. Часто це великі пухлини мезенхімального походження – печінково-клітинний рак, пухлини надниркових залоз. Однією з

перших ознак наявності такої пухлини є порушення поведінки, сплутаність свідомості. У таких випадках гіпоглікемія виникає внаслідок секреції інсуліноподібних речовин або утилізації глюкози з високою швидкістю, або гальмування продукції глюкози в печінці. У 50-70% таких хворих знайдено підвищений рівень інсуліноподібних чинників росту (ІЧР), які, ймовірно, у високих концентраціях здатні взаємодіяти з рецепторами інсуліну; або відбувається посилення синтезу антитіл до інсулінових рецепторів.

Причиною гіпоглікемії можуть бути великі саркоми з повільним ростом. У більшості випадків ці пухлини викликають гіпоглікемію за рахунок продукції ІЧР-II, який пригнічує глікогенез і глюконеогенез, гальмує ліполіз і посилює споживання глюкози м'язами та жировою тканиною.

В основі виникнення **гіпоглікемії за цукрового діабету** лежить надлишок інсуліну в організмі відносно надходження вуглеводів з їжею або з печінки, а також в умовах прискореної утилізації вуглеводів (фізичне навантаження). Провідними чинниками розвитку гіпоглікемії за ЦД є передозування інсуліну (призначення завищеної дози інсуліну, введення інсуліну з концентрацією 100 МО/мл шприцом для інсуліну з концентрацією 40 МО/мл), підвищення активності інсуліну (прискорення всмоктування, вивільнення інсуліну з комплексу з антиінсуліновими антитілами, ниркова недостатність, період "медового місяця"), підвищення чутливості до інсуліну (дефіцит контрінсулярних гормонів, втрата маси тіла, фізична активність), брак надходження вуглеводів до організму (блювота, діарея, дієта, зміни якості, кількості та часу приймання їжі), інші чинники (приймання алкоголю, саліцилатів, сульфамідних препаратів). Наявність у хворого автономної нейропатії також є чинником ризику тяжких гіпоглікемій. Фізичні вправи рекомендовано хворим на ЦД, але водночас вони є великим ризиком розвитку тяжкої гіпоглікемії [22].

Багаторазові гіпоглікемії є ускладненням інтенсифікованої інсулінотерапії, у молодих хворих на ЦД вони можуть призвести до слабкої когнітивної дисфункції та специфічного погіршення пам'яті, що викликає нові гіпоглікемічні епізоди та нечутливість до гіпоглікемії.

Розрізняють симптоматичну та безсимптомну (приховану) гіпоглікемію. Клінічні симптоми гіпоглікемії зумовлено підвищенням тону симпатико-адреналової системи та підвищенням про-

дукції контрінсулярних гормонів, а також порушенням живлення нервової тканини. За браку надходження глюкози до мозку розвивається вуглеводне та кисневе голодування.

Симптоми гіпоглікемії розподіляють на: 1) вегетативні (активація симпатичної та парасимпатичної нервової систем – пітливість, тахікардія, тремор, відчуття голоду); 2) нейроглікопенічні (гіпоксія головного мозку – занепокоєність, подразливість, зміни поведінки); 3) загальні (головний біль, нудота). Залежно від вираженості симптомів виділяють різні ступені гіпоглікемії. За легкого ступеня гіпоглікемії (хворий може сам впоратися зі своїм станом) виникають відчуття голоду, тремор, роздратованість, пітливість, серцебиття, блідість шкіри. За середнього ступеня гіпоглікемії (хворий потребує допомоги сторонніх осіб) приєднуються нейроглікопенічні та нейрогенні симптоми – головний біль, неадекватна поведінка, часто з ознаками агресії та збудженості, вередливість, порушення мови та зору, тахікардія, розширення зіниць. Спостерігаються слабкість, "ватні" коліна, почуття страху, оніміння губ, кінчика носа, біль у животі, блювота, марення, галюцинації тощо. Тяжкий ступінь гіпоглікемії вимагає невідкладної допомоги, характеризується повною дезорієнтацією хворого, судомами, порушенням ковтання, розвитком гіпоглікемічної коми. Часті та тяжкі гіпоглікемії викликають ураження головного мозку, затримку інтелектуального розвитку [23].

Діти до 5 років не в змозі самі адекватно оцінити свій стан, тому у цьому віці всі гіпоглікемії розглядаються як тяжкі.

Необхідно зауважити, що хворі на ЦД можуть не відчувати гіпоглікемії, коли рівень глюкози в крові $\leq 2,0$ ммоль/л, і, навпаки, мати ознаки гіпоглікемії за рівнів глюкози $\geq 4-5,0$ ммоль/л.

Легкі гіпоглікемії виникають дуже часто, надто за інтенсифікованої інсулінотерапії та доброго метаболічного контролю, а також у підлітковому віці (фізична активність, порушення режиму харчування та режиму введення інсуліну).

Що швидше знижується рівень глюкози в крові, то більш виражено симптоми гіперадреналінемії (слабкість, пітливість, тахікардія, відчуття страху й голоду, тремор, підвищена збудливість).

Прихована гіпоглікемія значною мірою ускладнює перебіг ЦД та є чинником розвитку тяжких гіпоглікемій – від 50 до 280 епізодів на

100 пацієнтів на рік [24]. Епізоди тяжких гіпоглікемій у 39-55% випадків виникають вночі під час сну і можуть спричинити раптову смерть хворого. За допомогою системи постійного моніторингу глюкози епізоди прихованої гіпоглікемії вночі у дітей і підлітків, хворих на ЦД 1-го типу, виявляються у 42% випадків [25]. Ознаками нічних гіпоглікемій є нічна пітливість, кошмарні сновидіння, поганий сон, головний біль зранку. Тяжкість прихованих гіпоглікемій варіює від симптомів легкого погіршення самопочуття до непритомності. Приховані гіпоглікемії є різновидом раптових гіпоглікемій, за яких відстає автономна симптоматика, проте гіперергічна реакція контрінсулярної системи не лише виводить організм із гіпоглікемічного стану, але й призводить потім до вираженої тривалої гіперглікемії. У відповідь на зниження рівня глюкози в крові о 2-3-ї години ночі відбувається підвищення глікемії, показники якої досягають високих значень вранці, перед прийманням їжі [26]. Крім того, розвиваються гіперліпідемія, глюкозурія, кенонурія та кетонемія. Тривала активація контрінсулярних механізмів призводить до лабільного перебігу хвороби зі схильністю до гіпоглікемії та кетоацидозу, жирової інфільтрації печінки. В умовах хронічного передозування інсуліну у хворих підвищується апетит, і вони не здатні дотримувати режиму харчування та фізичного навантаження, що посилює лабільність перебігу захворювання.

Гіпоглікемія є найчастішим ускладненням інтенсифікованої інсулінотерапії, яка спрямована на досягнення ідеальної компенсації захворювання (нормоглікемія та аглюкозурія). Результати дослідження DCCT свідчать, що інтенсифікована інсулінотерапія підвищує ризик тяжких гіпоглікемій втричі. У пацієнтів із глікемією, близькою до нормальної, легкі гіпоглікемії спостерігаються 1-2 рази на тиждень. На тлі інсулінотерапії практично в усіх хворих на ЦД 1-го типу спостерігаються гіпоглікемічні стани. Епізоди гіпоглікемії призводять до порушень у системі зворотного зв'язку під час наступних епізодів, відбувається зниження викиду епінефрину із загрозою розвитку тяжкої гіпоглікемії [27].

Тяжкі гіпоглікемії щонайменше 1 раз на рік відбуваються у 10% випадків. За досягнення цільового рівня глікемії не вдається цілком уникнути гіпоглікемічних станів, але можливо зробити епізоди гіпоглікемії більш рідкісними та "м'якими", якщо вжити заходів з їх профілактики.

Останніми роками аналоги інсуліну (AI) набули великої популярності в лікуванні ЦД. Розроблено аналоги інсуліну короткої дії (AI-КД) та аналоги інсуліну подовженої дії (AI-ПД). Аналоги інсуліну є альтернативою звичайним людським інсулінам, які вводяться перед їдою. AI-КД показали прискорений початок дії та меншу тривалість дії. Результатом удосконаленого фармакокінетичного профілю є поліпшення постпрандіального глікемічного контролю без підвищення ризику гіпоглікемії. Крім того, AI можуть вводитися безпосередньо після їди. AI-ПД забезпечують базальний рівень за умов введення один раз або двічі на добу. Використання AI-ПД забезпечує зниження частоти гіпоглікемій, надто нічних. Особливістю аналогів інсуліну є здатність поліпшувати тривалий контроль рівня глюкози в крові [28, 29].

Лізпро (Хумалог) – перший AI-КД, цілком ідентичний ендogenousму людському інсуліну, крім зміни положення амінокислот проліну та лізіну у 28-му та 29-му положеннях В-ланцюга. Це привело до зміни його фармакокінетичних властивостей, а саме – до швидшого початку та піку дії, відповідно до постпрандіальної гіперглікемії, та до меншої тривалості дії. Профіль час/дія Хумалогу імітує фізіологічну відповідь на приймання їжі. У пацієнтів різного віку здійснюється постпрандіальний контроль глікемії за відсутності підвищеного ризику розвитку гіпоглікемії. Можливість введення Хумалогу перед або відразу після їди є дуже зручною для пацієнта, надто за незапланованих фізичних навантажень і приймань їжі. Це сприяє значному зниженню кількості добових і нічних епізодів гіпоглікемії та підвищує якість життя хворого [30, 31].

Аналіз літератури свідчить про те, що базисно-болюсний режим інсулінотерапії з прандіальним AI-КД має переваги перед використанням короткого людського інсуліну, забезпечує ліпший глікемічний контроль і вірогідне зниження кількості епізодів гіпоглікемії [32].

Garg S. і співавт. [33] вивчили вплив AI-КД на рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c), гіпоглікемію та дозу інсуліну у пацієнтів із ЦД у базисно-болюсному режимі інсулінотерапії. Встановлено, що AI-КД у базисно-болюсному режимі у тих же дозах суттєвіше, ніж людські інсуліни, зменшують глікемію, а також сприяють зменшенню кількості епізодів гіпоглікемії. Berhe T. і співавт. відзначали значне зменшен-

ня кількості епізодів гіпоглікемії на тлі використання Хумалогу в режимі помпового введення у дітей 2-7 років, хворих на ЦД 1-го типу [34].

Більшість пацієнтів (діти дошкільного віку) та їх батьків відзначали, що застосування АІ-КД (лізпро) у режимі постійного підшкірного введення було значно зручнішим та ефективнішим, ніж введення звичайного інсуліну R [35]. Ford-Adams M.E. і співавт. [36] відзначали, що лізпро, введений перед вечерею, знижує частоту нічних (22.00-04.00 год.) гіпоглікемій у дітей препубертатного віку, хворих на ЦД 1-го типу (внаслідок меншої тривалості дії).

Проведення ретроспективного дослідження серед 280 дітей віком 2,2-18,6 року з тривалістю ЦД 1-го типу 2-13,9 року визначило наявність 48 епізодів тяжкої гіпоглікемії протягом 6 років у 31 пацієнта (середній вік 13,8 року, середня тривалість захворювання 7 років). Кожен 10-й хворий переніс принаймні одну тяжку гіпоглікемію. Дози інсуліну та середній рівень HbA1c практично не відрізнялись у дітей із наявністю тяжких гіпоглікемій в анамнезі та без таких. Відзначено ріст частоти епізодів тяжких гіпоглікемій зі збільшенням тривалості ЦД. У 81% випадків тяжку гіпоглікемію було зафіксовано між 1-ю та 3-ю год. ночі, у 2,88% – пізно ввечері, в 1,9% – рано вранці. Слід відзначити, що з 48 хворих, які мали епізоди тяжкої гіпоглікемії, лише 5 отримували лізпро [37].

Комбінація лізпро з АІ-ПД (гларгін) зменшує кількість нічних гіпоглікемій у підлітків порівняно із застосуванням звичайного людського інсуліну R та інсуліну NPH у режимі багаторазових ін'єкцій, забезпечує стабільний глікемічний контроль [38, 39]. Специфічні властивості АІ-КД, а саме можливість введення препарату перед, під час і відразу ж після їди або фізичного навантаження, обумовлює більшу гнучкість режиму інсулінотерапії, що дуже зручно для хворого та запобігає розвитку гіпоглікемій [32, 40].

Наразі досягнуто значного прогресу в терапії ЦД 1-го типу: розроблено системи контролю та самоконтролю захворювання, засоби введення інсуліну, створено нові препарати інсуліну й аналогів інсуліну короткої та подовженої дії, завдяки чому відтворюється максимально близький до фізіологічного профіль інсулінемії, досягається ліпший метаболічний контроль захворювання, вірогідно знижується частота діабетичних ускладнень, у тому числі й гіпоглікемічних станів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Zijlmans W.C., van Kempen A.A., Serlie M.J., Sauerwein H.P.* Glucose metabolism in children: influence of age, fasting, and infectious diseases // *Metabolism*. – 2009. – Vol.58(9). – P. 1356-1365.
2. *Dizon A.M., Kowalyk S., Hoogwerf B.J.* Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinomas // *Am. J. Med.* – 1999. – Vol.106. – P. 307-310.
3. *Benbadis S.* The differential diagnosis of epilepsy: a critical review // *Epilepsy Behav.* – 2009. – Vol.15(1). – P. 15-21.
4. *Adukauskiene D., Blauzdyte J.* Causes, diagnosis, and treatment of hypoglycemia // *Medicina (Kaunas)*. – 2006. – Vol.42(10). – P. 860-867.
5. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В.* Эндокринология – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 432 с.
6. *Hoe F.M.* Hypoglycemia in infants and children // *Adv. Pediatr.* – 2008. – Vol.55. – P. 367-384.
7. *Montassir H., Maegaki Y., Ogura K., Kurozawa Y., Nagata I., Kanzaki S., Ohno K.* Associated factors in neonatal hypoglycemic brain injury // *Brain Dev.* – 2009. – Vol.31(9). – P. 649-656.
8. *Wayenberg J.L., Pardou A.* Moderate hypoglycemia in the preterm infant: is it relevant? // *Arch. Pediatr.* – 2008. – Vol.15(2). – P. 153-156.
9. *Бережной В.В., Курило Л.В., Марушко Т.В., Капичена М.А.* Эффективность метаболической коррекции ацетонемического синдрома у детей // *Современная педиатрия*. – 2009. – №5(27).
10. *Волосовец А.П., Кривоустов С.П., Кожина А.Н., Щербинская Е.Н.* Ацетонемический синдром у детей: современный взгляд на проблему // *Здоровье ребенка*. – 2009. – №6(21).
11. *Сапа Ю.С.* Синдром циклической ацетонемической рвоты // *Здоровье Украины*. – 2001. – №7.
12. *Murad M.H., Coto-Yglesias F., Wang A.T., Sheidaee N., Mullan R.J., Elamin M.B., Erwin P.J., Montori V.M.* Clinical review: Drug-induced hypoglycemia: a systematic review // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol.94(3). – P. 741-745.
13. *Ching C.K., Lai C.K., Poon W.T., Lui M.C., Lam Y.H., Shek C.C., Mak T.W., Chan A.Y.* Drug-induced hypoglycaemia – new insight into an old problem // *Hong Kong Med. J.* – 2006. – Vol.12(5). – P. 334-338.
14. *Janem W., Sultan I., Ajlouni F., Deebajeh R., Hadad H., Sughayer M.A., Goussous R.Y.* Malignant insulinoma in a child // *Pediatr. Blood Cancer*. – 2010. – Vol.55(7). – P. 1423-1426.
15. *Kapoor R.R., James C., Hussain K.* Hyperinsulinism in developmental syndromes // *Endocr. Dev.* – 2009. – Vol.14. – P. 95-113.
16. *Hussain K.* Diagnosis and management of hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy // *Horm. Res.* – 2008. – Vol.69(1). – P. 2-13.

17. Kapoor R.R., James C., Hussain K. Advances in the diagnosis and management of hyperinsulinemic hypoglycemia // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol.5(2). – P. 101-112.
18. James C., Kapoor R.R., Ismail D., Hussain K. The genetic basis of congenital hyperinsulinism // *J. Med. Genet.* – 2009. – Vol.46(5). – P. 289-299.
19. Palladino A.A., Bennett M.J., Stanley C.A. Hyperinsulinism in infancy and childhood: when an insulin level is not always enough // *Clin. Chem.* – 2008. – Vol.54(2). – P. 256-263.
20. Flykanaka-Gantenbein C. Hypoglycemia in childhood: long-term effects // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* – 2004. – Vol.1(3). – P. 530-536.
21. Mohnike K., Blankenstein O., Pfuetzner A., Potzsch S., Schober E., Steiner S., Hardy O.T., Grimberg A., van Waarde W.M. Long-term non-surgical therapy of severe persistent congenital hyperinsulinism with glucagons // *Horm. Res.* – 2008. – Vol.70(1). – P. 59-64.
22. Guelfi K.J., Jones T.W., Fournier P.A. New insights into managing the risk of hypoglycaemia associated with intermittent high-intensity exercise in individuals with type 1 diabetes mellitus: implications for existing guidelines // *Sports Med.* – 2007. – Vol.37(11). – P. 937-946.
23. Bauduceau B., Doucet J., Bordier L., Garcia C., Dupuy O., Mayaudon H. Hypoglycaemia and dementia in diabetic patients // *Diabetes Metab.* – 2010. – Vol.36(3). – P. S106-111.
24. Gerstein H.C., Haynes R.B., eds. Evidence-Based Diabetes Care. – Hamilton: BC Decker, 2001. – P. 295-322.
25. Волков И.Э. Логачев М.Ф., Бражникова И.П., Дербитова С.В., Суркова Н.А., Упадышева Н.В. Скрытая гипогликемия у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа // *Педиатрия.* – 2007. – №3. – С. 19-22.
26. Дедов И.И. Сахарный диабет у детей и подростков: руководство для врачей / И.И.Дедов [и др.]. – М.: Универсум паблишинг, 2002. – 391 с.
27. Nery M. Hypoglycemia as a limiting factor in the management of type 1 diabetes // *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol.52(2). – P. 288-298.
28. Otto-Buczkowska E., Jarosz-Chobot P., Tucholski K. New developments in the treatment and monitoring of type 1 diabetes mellitus // *Endokrynol. Pol.* – 2008. – Vol.59(3). – P. 246-253.
29. Tapia Ceballos L. Update on new insulins // *An Pediatr. (Barc).* – 2009. – Vol.70(1). – P. 65-71.
30. Heller S. Insulin lispro: a useful advance in insulin therapy // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2003. – Vol.4(8). – P. 1407-1416.
31. Simpson D., McCormack P.L., Keating G.M., Lysseng-Williamson K.A. Insulin lispro: a review of its use in the management of diabetes mellitus // *Drugs.* – 2007. – Vol.67(3). – P. 407-434.
32. Miles H.L., Acerini C.L. Insulin analog preparations and their use in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus // *Paediatr. Drugs.* – 2008. – Vol.10(3). – P. 163-176.
33. Garg S., Ampudia-Blasco F.J., Pfohl M. Rapid-acting insulin analogues in Basal-bolus regimens in type 1 diabetes mellitus // *Endocr. Pract.* – 2010. – Vol.16(3). – P. 486-505.
34. Berhe T., Postellon D., Wilson B., Stone R. Feasibility and safety of insulin pump therapy in children aged 2 to 7 years with type 1 diabetes: a retrospective study // *Pediatrics.* – 2006. – Vol.117(6). – P. 2132-2137.
35. Tubiana-Rufi N., Coutant R., Bloch J., Munz-Lichha G., Delcroix C., Montaud-Raguideau N., Ducrocq R., Limal J.M., Czernichow P. Special management of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion in young diabetic children: a randomized cross-over study // *Horm. Res.* – 2004. – Vol.62(6). – P. 265-271.
36. Ford-Adams M.E., Murphy N.P., Moore E.J., Edge J.A., Ong K.L., Watts A.P., Acerini C.L., Dunger D.B. Insulin lispro: a potential role in preventing nocturnal hypoglycaemia in young children with diabetes mellitus // *Diabet. Med.* – 2003. – Vol.20(8). – P. 656-660.
37. Peczynska J., Urban M., Glowinska B., Florys B. Decreased consciousness of hypoglycaemia and the incidence of severe hypoglycaemia in children and adolescents with diabetes type 1 // *Endokrynol. Diabetol. Chor. Przemiany Materii Wieku Rozw.* – 2002. – Vol.8(2). – P. 77-82.
38. Holcombe J.H., Arora V.K., Mast C.J. Lispro in Adolescents Study Group. Comparison of insulin lispro with regular human insulin for the treatment of type 1 diabetes in adolescents // *Clin. Ther.* – 2002. – Vol.24(4). – P. 629-638.
39. Murphy N.P., Keane S.M., Ong K.K., Ford-Adams M., Edge J.A., Acerini C.L., Dunger D.B. Randomized cross-over trial of insulin glargine plus lispro or NPH insulin plus regular human insulin in adolescents with type 1 diabetes on intensive insulin regimens // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol.26(3). – P. 799-804.
40. Philotheou A., Arslanian S., Blatniczky L., Peterkova V., Souhami E., Danne T. Comparable efficacy and safety of insulin glulisine and insulin lispro when given as part of a Basal-bolus insulin regimen in a 26-week trial in pediatric patients with type 1 diabetes // *Diabetes Technol. Ther.* – 2011. – Vol.13(3). – P. 327-334.

РЕЗЮМЕ

Гипогликемические состояния у детей и подростков

Е.В. Большова

В обзоре подробно описаны возможные причины гипогликемических состояний в детском и подростковом возрасте. Рассмотрены гипогликемические состояния при различной врожденной па-

тологии, а также возникающие как осложнение интенсифицированной инсулинотерапии у детей, страдающих сахарным диабетом 1-го типа. Подчеркнуто значение применения аналогов инсулина в предупреждении развития гипогликемии.

Ключевые слова: гипогликемические состояния, дети и подростки, сахарный диабет 1-го типа, аналоги инсулина.

SUMMARY

Hypoglycemic states in children and adolescents **O. Bolshova**

The present review describes in detail the possible causes of hypoglycemic states in childhood and adolescence.. Hypoglycemic states are considered at various congenital pathology, as well as those developing as a complication of intensified insulin therapy in children with diabetes mellitus type 1. The article emphasizes the importance of the use of insulin analogues in the prevention of hypoglycemia.

Key words: hypoglycemic state, children and adolescents, diabetes mellitus type 1, insulin analogues.

Дата надходження до редакції 10.05.2011 р.