

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья

УДК 616-036.13

DOI: 10.17816/pmj396106-117

СТОЙКАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНАЯ ГИПЕРГЛИКЕМИЯ НЕДОНОШЕННОГО НОВОРОЖДЁННОГО НА КЛИНИЧЕСКОМ ПРИМЕРЕ

Е.В. Шестак^{1,2}, М.В. Евдокимова^{1,2}*

¹Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург,

²Екатеринбургский клинический перинатальный центр, Россия

PERSISTENT LONG-TERM HYPERGLYCEMIA IN A PREMATURE NEWBORN: CLINICAL EXAMPLE

E.V. Shestak^{1,2}, M.V. Evdokimova^{1,2}*

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg,

²Yekaterinburg Clinical Perinatal Center, Russian Federation

Цель. Провести анализ клинической картины недоношенного ребенка А. с персистирующей гипергликемией, тактику лечения пациента и подходы к дифференциальной диагностике причин данного патологического состояния. Глюкоза занимает одну из центральных позиций в процессах роста и развития плода, своевременного и нормального развития головного мозга новорожденного. Нарушения её метаболизма зачастую приводят к гипо- или гипергликемии, особенно часто встречающихся среди недоношенных, от единичных эпизодов до длительно персистирующих состояний. Рассматривается клинический случай пациентки с регистрацией стойкой гипергликемии в течение двух месяцев.

© Шестак Е.В., Евдокимова М.В., 2022

тел. +7 902 273 78 85

e-mail: shestakev@yandex.ru

[Шестак Е.В. (*контактное лицо) – заведующий организационно-методическим отделом, анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых; ассистент кафедры госпитальной педиатрии, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3445-2956>; eLibrary SPIN: 1337-1492; Евдокимова М.В. – медицинская сестра отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых; студентка педиатрического факультета, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4399-2869>].

© Shestak E.V., Evdokimova M.V., 2022

tel. +7 902 273 78 85

e-mail: shestakev@yandex.ru

[Shestak E.V. (*contact person) – Chief of Organizational and Methodical Department, anesthesiologist-resuscitator of the Neonatal Intensive Care Unit, Assistant of the Department of Hospital Therapy; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3445-2956>; eLibrary SPIN: 1337-1492; Evdokimova M.V. – nurse of the Neonatal Intensive Care Unit; student of the Pediatric Faculty, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4399-2869>].

Материалы и методы. Представлен анализ лечения недоношенной пациентки А. с весом при рождении 450 г. Используются медицинские документы с результатами клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования. Информированное согласие законных представителей на обследование и лечение было получено.

Результаты. Описано изменение состояния ребенка на фоне глубокой недоношенности, септического процесса, сопровождающегося длительными эпизодами гипергликемии, кислородной зависимостью, эпизодами анемии, формированием ретинопатии, бронхолегочной дисплазии.

Выводы. Проведенный анализ клинического случая показал, что гипергликемия недоношенных является полиэтиологическим состоянием, имеет различную продолжительность и исходы, может быть как основным заболеванием, так и проявлением множества других серьезных патологий неонатального периода. Обоснованным является дальнейший поиск эффективных и безопасных методов диагностики и коррекции гипергликемии.

Ключевые слова. Недоношенный, гипергликемия, незрелость, инсулинотерапия.

Objective. To analyze the clinical picture of premature baby A. with persistent hyperglycemia, the patient's treatment tactics and approaches to differential diagnosis of the causes of this pathological condition. Glucose occupies one of the central positions in the processes of fetal growth and development, timely and normal development of the newborn brain. Disorders of its metabolism often lead to hypo- or hyperglycemia, especially common among premature infants, from isolated episodes to long-lasting persistent conditions. This article discusses a clinical case of a patient with registration of persistent hyperglycemia for two months.

Materials and methods. The article presents the analysis of the treatment of premature patient A. with a birth weight of 450 g. Medical documents with the results of clinical, instrumental and laboratory research methods were used. Informed consent of legal representatives for examination and treatment was obtained.

Results. A change in the condition of the child against the background of deep prematurity, septic process, accompanied by prolonged episodes of hyperglycemia, oxygen dependence, episodes of anemia, the formation of retinopathy and bronchopulmonary dysplasia, is described.

Conclusions. The analysis of the clinical case showed that hyperglycemia in premature infants is a polyetiological condition, it has different duration and outcomes, can be both the main disease as well as manifestation of many other serious pathologies of the neonatal period. The further search for effective and safe methods of diagnosis and correction of hyperglycemia is justified.

Keywords. Premature newborn, hyperglycemia, immaturity, insulinotherapy.

ВВЕДЕНИЕ

Новорожденность – один из критических периодов в жизни ребенка, который особенно характеризуется быстрым ростом и развитием [1, 2]. В связи с этим любой новорожденный, а тем более недоношенный младенец, нуждается в значительно большем количестве питательных веществ и энергии в сравнении с детьми старшего возраста и взрослыми [2]. Главным же источником энергии являются углеводы [3]. Различные патологические состояния, возникающие в неонатальном периоде, только лишь увеличивают потребление глюкозы тканями. При недостаточном энтеральном питании

глюкоза путем глюконеогенеза синтезируется из аминокислот и глицерина, галактоза (изомер глюкозы) образуется путем гидролиза лактозы в кишечнике [4]. В связи с этим жизнь и состояние ребенка во многом зависят от непрерывных гомеостатических процессов, контролирующих метаболизм глюкозы, а также от адекватного энтерального питания новорожденного. Однако острые и хронические состояния, сопровождающие ранний период внеутробной жизни недоношенного ребёнка, зачастую приводят к значительным проблемам с энтеральным кормлением. В таких случаях достижение целевой углеводной нагрузки возможно только с помощью внутривенного вве-

дения растворов глюкозы в составе парентерального питания.

Учитывая недоношенность, незрелость органов и систем, а также ряд внешних причин (инфекционный процесс, сепсис, стрессовые реакции, лекарственные средства и др.) у новорожденных довольно часто регистрируются эпизоды гипергликемии.

Данный симптом может являться маркером широкого спектра состояний – от септических до эндокринных заболеваний [4, 5], провоцировать и усугублять ретинопатию, внутрижелудочковые кровоизлияния и другие патологические процессы [6]. Как итог: своевременное выявление гипергликемии, поиск причин её возникновения и методов эффективной терапии являются важной задачей в неонатологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представлены данные клинического наблюдения за новорождённой пациенткой А. в условиях стационара на протяжении 5 месяцев. Использована информация, полученная из первичной медицинской документации (история развития новорождённого и медицинская карта стационарного больного), представляющая результаты клинического обследования, а также данные инструментальных и лабораторных методов исследования. Информированное согласие законных представителей на обследование и лечение было получено.

Клинический случай

Девочка А. родилась в Екатеринбургском клиническом перинатальном центре (ЕКПЦ) в октябре 2021 г. в сроке гестации 24 недели и массой тела 450 г.

Ребёнок от третьей беременности и вторых родов. Со слов матери, первая беремен-

ность завершилась самопроизвольным выкидышем, а вторая рождением здорового доношенного ребёнка путём кесарева сечения. Во время настоящей беременности наблюдались дрожжевой кольпит, угроза невынашивания в 22 недели – истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) и пролабирующий плодный пузырь. В сроке 24 недели произошли преждевременные абдоминальные роды (кесарево сечение), сопровождающиеся преждевременным излитием околоплодных вод и длительным безводным периодом – 13 суток 12 ч 55 мин. Новорождённый оценён по шкале Апгар на 5/6 баллов.

После рождения ребёнку потребовалось проведение неинвазивной респираторной поддержки с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (Continuous Positive Airway Pressure – CPAP) и перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) с диагнозом: респираторный дистресс-синдром новорожденного, недоношенность (24 недели), маловесный ребёнок к сроку гестации.

В 1-е сутки жизни при поступлении в ОРИТН продолжена респираторная поддержка CPAP, начата стандартная терапия – инфузионная и медикаментозная: профилактика геморрагической болезни новорожденного викасолом, профилактика синдрома апноэ кофеином, заместительная терапия сурфактантом, эмпирическая антибактериальная терапия (АБТ). Начато трофическое зондовое энтеральное питание грудным молоком. В возрасте 6 ч жизни впервые отмечен эпизод гипергликемии до 12 ммоль/л. На фоне снижения внутривенной углеводной нагрузки с 5 до 4 мг/кг/мин уровень глюкозы нормализовался. Другие лабораторные показатели были в пределах нормальных значений.

На 2-е сутки состояние с отрицательной динамикой за счет энтеральной недостаточности – застойного отделяемого из желудка,

в связи с чем трофическое кормление отменено. К концу 2-х суток на фоне возросшей работы дыхания пациент интубирован и переведён на продленную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Вновь отмечена гипергликемия до 14 ммоль/л, начато титрование пролонгированного внутривенного введения инсулина. Регистрируется компенсированный метаболический ацидоз с дефицитом оснований (BE) до 12. Учитывая тяжесть состояния, отрицательную клиническую динамику и стойкую гипергликемию, выставлен диагноз: ранний неонатальный сепсис. Проведена ротация антибактериальной терапии, доза флуконазола увеличена до лечебной.

На 3-и сутки с целью медикаментозного лечения гемодинамически значимого открытого артериального протока (ОАП) назначен ибупрофен. Нормогликемии удалось добиться только на фоне постоянного в/в введения инсулина. По МКБ-10 выставлен диагноз P70.8 – другие преходящие нарушения углеводного обмена у плода и новорожденного.

На 4-е сутки жизни отмечалась преходящая гипергликемия при попытке снизить дозу инсулина ниже 0,05 Ед/кг/ч, сохранялся грубый метаболический ацидоз. Учитывая клиническую картину снижения тканевой перфузии с целью инотропной поддержки, назначен дофамин 5 мкг/кг/мин. Возобновлено трофическое энтеральное кормление грудным молоком.

На 5-е сутки отмечается отрицательная динамика общего состояния за счет геморрагического синдрома (кровоточивость из мест вколов), нарастание анемии. С целью купирования геморрагического синдрома проведена трансфузия свежезамороженной плазмы (СЗП), а анемия скорректирована трансфузией отмытых эритроцитов. Принимая во внимание геморрагический синдром, сохраняющуюся гипергликемию, не исклю-

чается течение инфекционного процесса, вновь проведена ротация антибактериальной терапии на меронем в сочетании с ванкомицином. В ОАК наблюдалась глубокая лейкопения ($2,0 \cdot 10^9$ /л). Продолжалась ИВЛ и инотропная поддержка допамином в течение суток. Объем энтерального питания расширен до 3 мл. Углеводная нагрузка не расширялась.

К 7-м суткам, учитывая стойкий метаболический ацидоз на фоне сниженной углеводной нагрузки – 4 мкг/кг/мин и дефицита калорий, не исключались процессы катаболизма в организме ребёнка. Принято решение об увеличении углеводной нагрузки на фоне постоянного введения инсулина с целью расширения суточного калоража.

На 9-е сутки на фоне стойкой гипергликемии, метаболического ацидоза, при отсутствии динамики клинической картины проведена смена ванкомицина на линезолид, что привело к улучшению состояния через сутки, экстубации и перевода на СРАР, уменьшению метаболического ацидоза, стабилизации гликемии и отмене инсулина. Стоит отметить, что все три бактериологических посева из крови с момента рождения, не дали положительного результата, а маркеры воспаления не показывали значительного превышения границ возрастной нормы.

С 11-х по 20-е сутки вновь ежедневно отмечались эпизоды гипергликемии до 18,5 ммоль/л с корректировкой дозы вводимого инсулина от 0,01 до 0,1 Ед/кг/ч, углеводная нагрузка не расширялась более 7 мкг/кг/мин. На фоне положительной клинико-лабораторной динамики АБТ завершена.

С 20-х по 30-е сутки ребёнок вновь переведен на ИВЛ, произведена повторная гемотрансфузия донорских эритроцитов. Учитывая тяжесть состояния, воспалительные маркеры (лейкопения $4,6 \cdot 10^9$ /л, прокальцитонин (ПКТ) 6,0 мкг/л), анемию, установлен диагноз:

поздний неонатальный сепсис, назначена АБТ. По результатам бактериального посева крови выявлена *Pseudomonas aeruginosa* – этиотропная АБТ продолжена. Эпизоды гипергликемии сохранялись на фоне полного энтерального питания грудным молоком в объёме 160 мл/кг/сут, что требовало ежедневного введения инсулина, коррекции его дозы и постоянного мониторинга уровня сахара в крови.

С 31-х по 40-е сутки жизни состояние оставалось тяжёлым на фоне течения тяжёлой бронхолёгочной дисплазии (БЛД), а две попытки отлучения ребёнка от ИВЛ оказались безуспешны. В связи с сохраняющимися эпизодами гипергликемии от 10 до 24 ммоль/л проведена консультация с детским эндокринологом, по результатам которой гипергликемия была ассоциирована с глубокой морфофункциональной незрелостью ребёнка, рекомендовано продолжение симптоматической терапии.

С 41-х по 50-е сутки жизни проведена гемотрансфузия с целью коррекции анемии. Учитывая многократные безуспешные попытки экстубации и течение БЛД, с целью улучшения лёгочной функции проведён 10-дневный курс дексаметазона. Эпизоды гипергликемии, которые требовали введения инсулина, отмечались ежедневно.

С 51-х по 60-е сутки ребёнок экстубирован, после осмотра офтальмолога проведена операция лазеркоагуляции для коррекции ретинопатии недоношенных. На 57-е сутки – отмена инсулина на фоне стойкой нормогликемии. Выявлен положительный ПЦР-тест на ЦМВ-инфекцию в моче (2 200 000 МЕ/мл), на основании чего выставлен диагноз цитомегаловирусной инфекции и начата её терапия.

С 61-х по 125-е сутки жизни осуществлён перевод в отделение патологии новорождённых (ОПН), кислородная зависимость постепенно регрессировала. Ребёнок получал кормление в объёме физиологической по-

требности грудным молоком с обогатителем. Проведены две операции лазеркоагуляции сетчатки и неоднократные гемотрансфузии донорских эритроцитов. Ребёнок получал лечение ЦМВ-инфекции ганцикловиром со снижением вирусной нагрузки в динамике. Клинически и лабораторно наблюдалось течение гепатита с повышением уровня печёночных трансаминаз. На 117-е сутки жизни – состояние ребенка с отрицательной динамикой за счёт неврологической симптоматики – мышечной гипотонии и геморрагического синдрома – кровоточивости из мест вколов и диагностированного по нейросонографии (НСГ) массивного субарахноидального кровоизлияния. Лабораторный анализ показал тяжёлую анемию и глубокий дефицит всех факторов свёртывания. Проведённая вслед за этим заместительная трансфузионная терапия позволила купировать геморрагический синдром и скорректировать анемию. Гликемия в течение описанного выше периода была стабильной – менее 10 ммоль/л, не требующей коррекции инсулином.

Учитывая течение гепатита, пациентка А госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение, где проходила лечение в течение месяца. Девочка была выписана с улучшением и переведена под наблюдение участкового педиатра по месту жительства. На протяжении данной госпитализации нарушений углеводного статуса зарегистрировано не было.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Гипергликемия недоношенных весьма нередкое явление раннего неонатального периода. По данным одного из обсервационных аналитических исследований, она возникает у детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) в 72,5 % случаев [7]. При этом развитие гипергликемии напрямую связано с гес-

тационным возрастом (ГВ) новорожденного. Так, при ГВ 23–27 недель частота регистрации гипергликемии равна 95 %, а при ГВ 32–33 недели характеризуется снижением частоты до 50 % [7]. Продолжительность гипергликемии новорожденных крайне вариabельна и зависит от причин ее возникновения – от единичных эпизодов, не требующих коррективки, до стойкой гипергликемии длиной в несколько месяцев. В последнем случае возможно исключение таких заболеваний, как перманентный неонатальный сахарный диабет (ПНСД) и транзиторный неонатальный сахарный диабет (ТНСД). Данные патологии различаются, главным образом, своей продолжительностью инсулинозависимости [8]. При ТНСД инсулинотерапия требуется в течение первых нескольких месяцев жизни, однако к 1,5 годам наступает ремиссия заболевания с последующим рецидивом через несколько лет. При ПНСД ремиссии заболевания не наблюдается. На долю ТНСД приходится 50–60 % случаев неонатального сахарного диабета, а развивается он в результате нарушения синтеза инсулина. Дети с данной формой заболевания отстают в физическом развитии: плод рождается с малой массой по отношению к гестационному возрасту. Задержка внутриутробного развития связана с определяющей ролью инсулина в эмбриональном росте, особенно в третьем триместре беременности. Перманентный неонатальный сахарный диабет характеризуется невосстановимой утратой функции поджелудочной железы и встречается реже, чем ТНСД. При отсутствии клинических различий дифференцировать эти две формы достаточно сложно [8]. Достоверным методом диагностики является генетическое тестирование на мутации, связанные с АТФ-калиевым каналом, и анализ полиморфизмов в генах ADAMTS9, JAZF1, KCNJ11, KCNQ1, PPARG, TCF7L2 [9]. Стоит отметить, что неонатальный сахарный диабет является достаточно редкой причиной

возникновения гипергликемии новорожденных [10].

В данном клиническом случае продолжительность гипергликемии составляла почти два месяца, после чего наблюдалась нормализация гликемии без повторных эпизодов за отслеживаемый период в пять месяцев. Прогнозировать форму сахарного диабета на данный момент рано, так как неизвестен гликемический статус ребёнка в более позднем возрасте. Стоит отметить, что для обоснования диагноза неонатального сахарного диабета необходимо генетическое подтверждение, которое не было произведено.

Факторы риска развития гипергликемии у недоношенных новорождённых всё ещё остаются не до конца изученными [11], однако некоторые особенности выделить можно. К ним относится: более слабая реакция на инсулин у недоношенных детей [12], неполное подавление синтеза глюкозы печенью [13], а также стрессовые реакции и связанное с ними повышенное выделение контринсулярных гормонов (адреналина и кортизола) [11]. Ещё одной наиболее распространённой причиной возникновения гипергликемии недоношенных является сепсис [14]. Как отмечается в литературных источниках, именно грибковый, а не бактериальный сепсис чаще ассоциируется с повышением уровня глюкозы в крови [15]. Применение глюкокортикостероидов, метилксантинов, бета-адренергических агентов (допамин, адреналин, норадреналин) также может вызывать повышение уровня глюкозы [16–19].

При анализе представленного клинического случая был выявлен ряд важных клинических особенностей, которые потенциально могли бы являться причиной, выраженной персистирующей гипергликемии. На первое место, очевидно, выходит глубокая недоношенность новорожденной –

24 недели гестации и вес 450 г. Не только морфологическая, но и функциональная незрелость всего организма ведёт за собой ряд физиологических вышеупомянутых процессов, влияющих в том числе и на метаболизм глюкозы. Пусковым процессом развития гипергликемии могла явиться стрессовая реакция организма недоношенного ребёнка на процесс родов, первичную адаптацию к внеутробным условиям жизни и выброс контринсулярных гормонов. Несмотря на отсутствие выявленного микробиологическим путём возбудителя, наличие у ребёнка генерализованной врождённой инфекции на основании совокупности анамнестических и клиничко-лабораторных данных не вызывало сомнения. Более того, инфекция с высокой долей вероятности была вызвана полирезистентным микроорганизмом, так как улучшения клинической картины и стабилизации состояния пациента удалось добиться только после назначения антибактериального препарата глубокого резерва. В процессе лечения с целью улучшения функции лёгких при БЛД девочке А. был проведён курс внутривенного введения дексаметазона, что также могло поддерживать высокий уровень гликемии. Однако ожидаемая польза от назначения препарата превышала риск развития данного побочного эффекта, и этот риск, безусловно, учитывался.

Гипергликемия, как и все патологические процессы, требует лечения и особого подхода к ведению пациентов. В первую очередь, необходимо при возможности отменить лекарственные препараты, которые способны провоцировать гипергликемию. В случае инфекционного процесса достаточно адекватной этиотропной (антибактериальной, противогрибковой, противовирусной) терапии для нормализации уровня глюкозы. Введение энтерального питания, даже трофического, в минимальных дозах

оказывает влияние на высвобождение в желудке веществ, способствующих секреции инсулина поджелудочной железой. В связи с этим энтеральное кормление необходимо инициировать как можно скорее, в ближайшие часы после рождения, даже у глубоко недоношенных новорождённых [20]. В представленном клиническом случае трофическое зондовое питание грудным молоком начато с 1-х суток жизни, но в связи с тяжестью состояния, течением инфекционного процесса расширение объёма проводилось крайне медленно и достигло целевого лишь к 20-м суткам.

В случае частичного или полного введения необходимой углеводной нагрузки парентерально существует два возможных способа купирования эпизодов гипергликемии: снижение скорости поступления глюкозы и инсулинотерапия. Выбор в пользу того или иного способа зависит от ГВ – от 28 недель и более, следует в первую очередь начать со снижения скорости поступления глюкозы [7]. При неэффективности ограничительной стратегии стоит рассмотреть проведение инсулинотерапии. Если же ГВ новорожденного составляет менее 28 недель, то инсулинотерапию рекомендуется использовать стартовым методом, согласно клиническим рекомендациям [21]. В нашем случае углеводная нагрузка не расширялась в течение длительного времени, оставаясь на уровне минимальных значений.

Тем не менее каждая из описанных стратегий имеет существенные минусы. Снижение скорости введения глюкозы невозможно использовать длительно, так как это влияет на физическое развитие и набор массы ребенка, что особенно важно для недоношенных с ЭНМТ. Существенным недостатком инсулинотерапии является необходимость постоянного мониторинга уровня глюкозы в крови, рекомендуемого к проведению каждые 30–60 мин после начала те-

рапии или изменения дозы инсулина. Метод подразумевает забор капиллярной крови из пятки или венозной крови [7]. Регулярное повреждение целостности кожного покрова вызывает болевой синдром, повышает инфекционный риск и негативно сказываются на общем состоянии новорожденного [22]. Еще одним последствием инсулинотерапии являются резкие колебания уровня глюкозы и риск развития глубокой гипогликемии, что может привести к тяжёлому повреждению в первую очередь клеток центральной нервной системы.

В настоящее время не до конца ясно, является ли неонатальная гипергликемия клинически значимой для исходов, а данные различных наблюдений противоречивы. Так, в нескольких исследованиях говорилось о том, что гипергликемия у крайне недоношенных новорожденных (менее 27 недель) связана с повышенным риском смертности и тяжелыми внутрижелудочковыми кровоизлияниями III и IV степени [23–25]. В одном из таких исследований лечение инсулином было связано с более низкой смертностью через 28 и 70 дней [26]. При этом другие исследования не обнаружили связи между гипергликемией и смертностью или серьезной заболеваемостью [27, 28]. В одном крупном наблюдательном когортном исследовании, включившем в себя ретроспективные и проспективные данные 533 детей раннего возраста, было сделано заключение об отсутствии влияния инсулинотерапии при гипергликемии на когнитивные и двигательные исходы в возрасте детей 6,5 г. [28]. Также есть исследования, в которых говорится о влиянии гипергликемии на формирование ретинопатии у недоношенных детей [29]. Особенно уязвимы к данной патологии дети с экстремально низкой и низкой массой тела при рождении [30]. Патогенез данного состояния объясняется способностью высокого уровня глюкозы повышать осмотическое

давление плазмы крови [4] и увеличивать проницаемость гистогематических барьеров, в том числе и гематоофтальмического. Эти патохимические изменения могут провоцировать развитие и усугублять течение ретинопатии недоношенных. По данным ряда авторов, у новорожденных повышение осмолярности крови приводит к отеку мозга, а также развитию внутрижелудочковых кровоизлияний [4, 6].

В данном клиническом случае у пациентки А. диагностированы ретинопатия тяжелой степени, ВЖК III–IV степени, одним из предрасполагающих факторов которых, вероятно, явилась гипергликемия. Однако, какое из состояний – глубокая незрелость, сепсис, гипергликемия, ретинопатия или ВЖК стало причиной, а какое следствием, установить сложно.

Выводы

1. Проведенный анализ клинического случая показал, что гипергликемия недоношенных является полиэтиологическим состоянием, имеет различную продолжительность и исходы. Гипергликемия может быть, как основным заболеванием, так и проявлением множества других серьезных патологий неонатального периода.

2. Лечение ведущего заболевания зачастую приводит к нормализации уровня глюкозы, однако более продолжительные состояния позволяют заподозрить неонатальный сахарный диабет и выстроить дальнейшую тактику ведения ребёнка врачом-педиатром. Необходимость регулярного контроля гликемии, особенно при продолжительных процессах, может приводить к хроническому болевому синдрому и снижению общего качества жизни.

3. Известные методы коррекции гликемии не всегда способны предотвратить такие серьезные осложнения, как внутрижелу-

дочковые кровоизлияния и ретинопатию. Таким образом, поиск эффективных и безопасных методов мониторинга и лечения гипергликемии является крайне актуальным для любых возрастных групп, особенно для недоношенных новорождённых.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шейбак Л.Н. Клинико-метаболические особенности адаптации новорожденных детей в ранний неонатальный период: автореф. дис ... д-ра мед. наук. СПб. 2011; 16.
2. Кадымова И.И., Бочкова Л.Г. Содержание сывороточного железа у новорожденных с малой массой тела при рождении. Врач-аспирант 2014; 3: 77–83.
3. Биологическая химия.: учеб. пособие для студ. мед вузов врачей всех специальностей. Под ред. А.Я. Николаева. М.: Медицинское информационное агентство 2004; 248–251.
4. Иванов Д.О. Нарушения обмена глюкозы у новорожденных. Детская медицина Северо-Запада 2011; 1: 68–91.
5. Ditzenberger G.R., Collins S.D., Binder N. Continuous insulin intravenous infusion therapy for VLBW infants. J Perinat Neonatal Nurs. 1999; 13 (3): 70–82.
6. Устинович Ю.А., Санотницкий А.В. Особенности перинатального периода и риск развития церебральных кровоизлияний у недоношенных детей. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа 2013; 3: 80–88.
7. Маркова О.Ю., Ионов О.В. Оптимизация лечения гипергликемии у недоношенных детей. Неонатология: новости, мнения, обучение 2019; 1: 7–11.
8. Кураева Т.Л., Емельянов А.О. Клиническая и генетическая гетерогенность неонатального сахарного диабета. Сахарный диабет 2009; 10.
9. Утц И.А., Шабаров В.К. Перманентный неонатальный сахарный диабет: клиническое наблюдение. Саратовский научно-медицинский журнал 2015; 11 (2): 160–164.
10. Камалова А.А. Обновленные европейские рекомендации по введению прикорма у детей – тема для размышлений. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62 (6) 96: 91–98.
11. Louik C., Mitchell A.A., Epstein M.F., Shapiro S. Risk factors for neonatal hyperglycemia associated with 10 % dextrose infusion. Am J Dis Child. 1985; 139 (8): 783–786.
12. Meetze W., Bowsber R., Compton J., Moorehead H. Hyperglycemia in extremely-low-birth-weight infants. Biol Neonate. 1998; 74 (3): 214–221.
13. Sunebag A., Gustafsson J., Ewald U. Very immature infants (< or = 30 Wk) respond to glucose infusion with incomplete suppression of glucose production. Pediatr Res. 1994; 36 (4): 550–555.
14. White R.H., Frayn K.N., Little R.A., Threlfall C.J., Stoner H.B., Irving M.H. Hormonal and metabolic responses to glucose infusion in sepsis studied by the hyperglycemic glucose clamp technique. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1987; 11 (4): 345–353.
15. Manzoni P., Castagnola E., Mostert M., Sala U., Galletto P., Gomirato G. Hyperglycaemia as a possible marker of invasive fungal infection in preterm neonates. Acta Paediatr. 2006; 95 (4): 486–493.
16. Doyle L.W., Cheong J.L., Eberkrantz R.A., Halliday H.L. Early (< 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 10 (10): CD001146.
17. Srinivasan G., Singh J., Cattamanchi G., Yeh T.F., Pildes R.S. Plasma glucose changes in preterm infants during oral theophylline therapy. J Pediatr. 1983; 103 (3): 473–476.
18. al-Rubeaan K., Ryan E.A. Phenytoin-induced insulin insensitivity. Diabet Med. 1991; 8 (10): 968–970.

19. Rozance P.J. and. Neonatal hyperglycemia. *NeoReviews* 2010; 11: e632.

20. Юнусова С.Э., Бородина О.И., Жилилова З.Х. Оценка боли у новорожденных, рожденных в асфиксии, по результатам опроса медицинского персонала и шкале NIPS при инвазивных манипуляциях. *Молодой ученый* 2016; 2 (106): 414–417.

21. Солодкова И.В., Мельникова Л.Н., Паршина Н.В. и др. Дети от матерей с сахарным диабетом. Сахарный диабет у новорожденных. Клинические рекомендации 2016.

22. Alexandrou G., Skiöld B., Karlén J. et al. Early hyperglycemia is a risk factor for death and white matter reduction in preterm infants. *Pediatrics*. 2010; 125 (3): e584–e591.

23. Kao L.S., Morris B.H., Lally K.P., Stewart C.D., Huseby V., Kennedy K.A. Hyperglycemia and morbidity and mortality in extremely low birth weight infants. *J Perinatol*. 2006; 26 (12): 730–736.

24. Hays S.P., Smith E.O., Sunebag A.L. Hyperglycemia is a risk factor for early death and morbidity in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics*. 2006; 118 (5): 1811–1818.

25. Zamir I., Tornevi A., Abrahamsson T. et al. Hyperglycemia in Extremely Preterm Infants-Insulin Treatment, Mortality and Nutrient Intakes. *J Pediatr*. 2018; 200: 104–110.e1.

26. Yoo H.S., Abn S.Y., Lee M.S. et al. Permissive hyperglycemia in extremely low birth weight infants. *J Korean Med Sci*. 2013; 28 (3): 450–460.

27. Blanco C.L., Baillargeon J.G., Morrison R.L., Gong A.K. Hyperglycemia in extremely low birth weight infants in a predominantly Hispanic population and related morbidities. *J Perinatol*. 2006; 26 (12): 737–741.

28. Zamir I., Stoltz Sjöström E., Ablsson F., Hansen-Pupp I., Serenius F., Domellöf M. Neonatal hyperglycaemia is associated with worse neurodevelopmental outcomes in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021; 106 (5): 460–466.

29. Steinkuller P.G., Du L., Gilbert C., Foster A., Collins M.L., Coats D.K. Childhood blindness. *J AAPOS*. 1999; 3 (1): 26–32.

30. Good W.V., Hardy R.J., Dobson V. et al. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics*. 2005; 116 (1): 15–23.

REFERENCES

1. Sheybak L.N. Clinical and metabolic features of the adaptation of newborns in the early neonatal period: Ph.D. dis ... doc. med. nauk. Saint Petersburg 2011; 16 (in Russian).

2. Kadyмова I.I., Bochkova L.G. Serum iron content in newborns with low birth weight. *Postgraduate doctor* 2014; 3: 77–83 (in Russian).

3. Biological chemistry.: textbook. allowance for students. medical universities of doctors of all specialties. Ed. I. Nikolaev. Moscow: Medical information agency 2004; 248–251 (in Russian).

4. Ivanov D.O. Glucose metabolism disorders in newborns. *Children's medicine of the North-West* 2011; 1: 68–91 (in Russian).

5. Ditzenberger G.R., Collins S.D., Binder N. Continuous insulin intravenous infusion therapy for VLBW infants. *J Perinat Neonatal Nurs*. 1999; 13 (3): 70–82.

6. Ustinovich Yu.A., Sapotnitsky A.V. Features of the perinatal period and the risk of cerebral hemorrhage in premature babies. *Reproductive health. Eastern Europe* 2013; 3: 80–88 (in Russian).

7. Markova O. Yu., Ionov O.V. Optimization of the treatment of hyperglycemia in premature infants. *Neonatology: news, opinions, training* 2019; 1: 7–11 (in Russian).

8. Kuraeva T.L., Emelyanov A.O. Clinical and genetic heterogeneity of neonatal diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus* 2009; 10 (in Russian).

9. Utz I.A., Shabarov V.K. Permanent neonatal diabetes mellitus: a clinical observation. *Saratov Scientific Medical Journal* 2015; 11 (2): 160–164 (in Russian).
10. Kamalova A.A. Updated European recommendations for the introduction of complementary foods in children – a topic for reflection. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2017; 62 (6) 96: 91–98 (in Russian).
11. Louik C., Mitchell A.A., Epstein M.F., Shapiro S. Risk factors for neonatal hyperglycemia associated with 10 % dextrose infusion. *Am J Dis Child.* 1985; 139 (8): 783–786.
12. Meetze W., Bousher R., Compton J., Moorehead H. Hyperglycemia in extremely-low-birth-weight infants. *Biol Neonate.* 1998; 74 (3): 214–221.
13. Sunebag A., Gustafsson J., Ewald U. Very immature infants (< or = 30 Wk) respond to glucose infusion with incomplete suppression of glucose production. *Pediatr Res.* 1994; 36 (4): 550–555.
14. White R.H., Frayn K.N., Little R.A., Threlfall C.J., Stoner H.B., Irving M.H. Hormonal and metabolic responses to glucose infusion in sepsis studied by the hyperglycemic glucose clamp technique. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1987; 11 (4): 345–353.
15. Manzoni P., Castagnola E., Mostert M., Sala U., Galletto P., Gomirato G. Hyperglycaemia as a possible marker of invasive fungal infection in preterm neonates. *Acta Paediatr.* 2006; 95 (4): 486–493
16. Doyle L.W., Cheong J.L., Eberkrantz R.A., Halliday H.L. Early (< 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 10 (10): CD001146.
17. Srinivasan G., Singh J., Cattamanchi G., Yeh T.F., Pildes R.S. Plasma glucose changes in preterm infants during oral theophylline therapy. *J Pediatr.* 1983; 103 (3): 473–476.
18. al-Rubeaan K., Ryan E.A. Phenytoin-induced insulin insensitivity. *Diabet Med.* 1991; 8 (10): 968–970.
19. Rozance P.J. Neonatal hyperglycemia. *NeoReviews* 2010; 11: e632.
20. Yumusova S.E., Borodina O.I., Zabolilova Z.Kb. Assessment of pain in newborns born in asphyxia according to the results of a survey of medical personnel and the NIPS scale during invasive manipulations. *Young scientist* 2016; 2 (106): 414–417 (in Russian).
21. Solodkova I.V., Melnikova L.N., Parsbina N.V. and others. Children of mothers with diabetes mellitus. Diabetes mellitus in newborns. Clinical guidelines. 2016 (in Russian).
22. Alexandrou G., Skiöld B., Karlén J. et al. Early hyperglycemia is a risk factor for death and white matter reduction in preterm infants. *Pediatrics.* 2010; 125 (3): e584–e591.
23. Kao L.S., Morris B.H., Lally K.P., Stewart C.D., Huseby V., Kennedy K.A. Hyperglycemia and morbidity and mortality in extremely low birth weight infants. *J Perinatol.* 2006; 26 (12): 730–736.
24. Hays S.P., Smith E.O., Sunebag A.L. Hyperglycemia is a risk factor for early death and morbidity in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics.* 2006; 118 (5): 1811–1818.
25. Zamir I., Tornevi A., Abrahamsson T. et al. Hyperglycemia in Extremely Preterm Infants-Insulin Treatment, Mortality and Nutrient Intakes. *J Pediatr.* 2018; 200: 104–110.e1.
26. Yoo H.S., Ahn S.Y., Lee M.S. et al. Permissive hyperglycemia in extremely low birth weight infants. *J Korean Med Sci.* 2013; 28 (3): 450–460.
27. Blanco C.L., Baillargeon J.G., Morrison R.L., Gong A.K. Hyperglycemia in extremely low birth weight infants in a predominantly Hispanic population and related morbidities. *J Perinatol.* 2006; 26 (12): 737–741.
28. Zamir I., Stoltz Sjöström E., Ahlsson F., Hansen-Pupp I., Serenius F., Domellöf M. Neonatal hyperglycaemia is associated with worse neurodevelopmental outcomes in extremely preterm

infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2021; 106 (5): 460–466.

29. Steinkuller P.G., Du L., Gilbert C., Foster A., Collins M.L., Coats D.K. Childhood blindness. *J AAPOS.* 1999; 3 (1): 26–32.

30. Good W.V., Hardy R.J., Dobson V. et al. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics.* 2005; 116 (1): 15–23.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 24.10.2022

Одобрена: 09.10.2022

Принята к публикации: 01.11.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Шестақ, Е.В. Стойкая продолжительная гипергликемия недоношенного новорождённого на клиническом примере / Е.В. Шестақ, М.В. Евдокимова // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 6. – С. 106–117. DOI: 10.17816/pmj396106-117

Please cite this article in English as: Shestak E.V., Evdokimova M.V. Persistent long-term hyperglycemia in a premature newborn: clinical example. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 6, pp. 106-117. DOI: 10.17816/pmj396106-117