



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ФГБУ

Межрегиональная научно-практическая конференция
с международным участием к международному дню защиты детей (International Children's Day)

Междисциплинарные аспекты здоровья детей и подростков

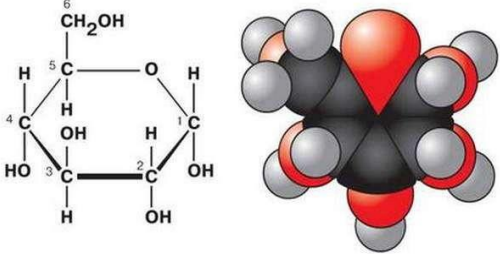
Гипогликемии у детей. Формируем знания, расширяем клиническое мышление

Ракицкая Елена Викторовна, доктор медицинских наук, доцент
зав. кафедрой госпитальной и факультетской педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней



Хабаровск ДВГМУ

05 июня 2025



Актуальность проблемы гипогликемических состояний у детей в педиатрии

Существует более 50 этиологических факторов гипогликемических состояний
20 являются причинами транзиторного течения гипогликемии у новорожденных
> 25 рецидивирующего течения ГС у детей и подростков

Гипогликемии приводят к различным неврологическим нарушениям в постнатальной жизни, связанных с повреждающим действием низкого уровня глюкозы на нейроны головного мозга

Отек нейронов, атрофия глиальных клеток, демиелинизация белого вещества. Вазоспазм, вследствие внутриклеточной гипер Ca^{++} , гипоксии ткани мозга, повреждение мембран клеток

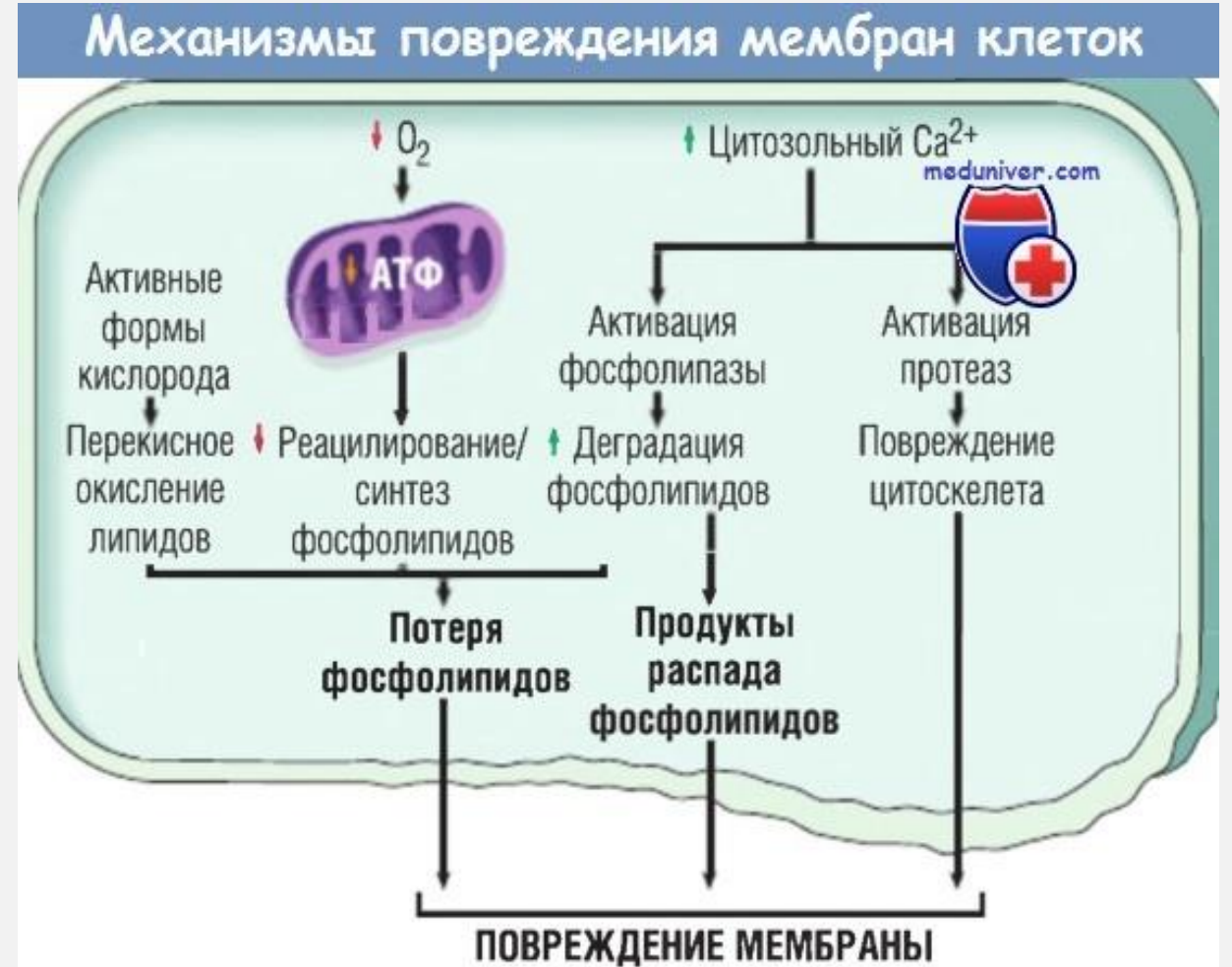
Механизмы повреждающего действия гипогликемии

Увеличение продукции лактата
Развитие тканевого ацидоза
Снижение уровня креатинфосфата и АТФ в клетках мозга
Деполаризация мембраны нейрона
Тканевые электролитные нарушения: поступление калия в экстрацеллюлярное пространство
Внутриклеточное повышение уровня Na , Cl , Ca , аккумуляция жидкости в нейронах
Высвобождение свободных радикалов
Активация простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов

Последствия гипогликемии

Необратимое повреждение мембран клеток ,
селективная гибель нейронов

- судорожный синдром
- задержка психомоторного развития
- сниженные показатели IQ
- нарушение когнитивных функций
- Вторичная дисфункция органов и систем (печени, миокарда, скелетной мускулатуры)



Чем тяжелее и продолжительнее гипогликемия, чем младше возраст ребенка в дебюте гипогликемий, тем выше риск стойких необратимых неврологических нарушений

(M. Shperling, 1999).

Определение и дефиниции гипогликемических состояний (ГС)

- Гипогликемия не является самостоятельным заболеванием
 - Симптомы гипогликемии неспецифичны
- клинические проявления могут встречаться при различных заболеваниях

ГС – лабораторно-клинический симптомокомплекс, обусловленный снижением концентрации глюкозы в крови ниже физиологического минимума, или быстрым падением гликемии с высоких цифр до существенно более низких, что сопровождается полиморфными и яркими клиническими симптомами

Продолжительность этиологической диагностики причин ГС необоснованно отсрочена достигает 1,8- 4,8 лет

Причины несвоевременной помощи и отсутствия патогенетически адекватного лечения

1. Наличие нервно-психических нарушений, судорожного синдрома, схожих с другими заболеваниями

75%

у больных ошибочно диагностируются неврологические заболевания

Эпилепсия - в 34% случаев
Опухоли головного мозга – в 15%
Вегетативная дисфункция – в 11%
Дизэнцефальный синдром – в 9%, Психозы, неврастении – в 3%

2. Недостаточность информированности специалистов о современных методах и алгоритмах этиологической диагностики: минимум 7 этапов лабораторной диагностики, в том числе выполнение молекулярно-генетических исследований (гены **KCNJ11, ABCC8** и др.)

3. Ошибочная трактовка результатов уровня гликемии в возрастных группах

Критерии гипогликемического состояния

Гипогликемия у детей - снижение уровня глюкозы крови ниже

2,8 ммоль/л

➤ у доношенных новорожденных

< 2,2 ммоль/л

➤ у недоношенных новорожденных

< 2,0 ммоль/л в первые 3 часа жизни

Симптомы и признаки гипогликемии

Адренергические

- Тахикардия
- Мидриаз
- Беспокойство
- Агрессивность
- Дрожь
- Тошнота
- Гиперсаливация
- Диарея
- Обильное мочеиспускание

Нейрогликопенические

- Астения
- Снижение концентрации внимания
- Головная боль
- Чувство страха
- Спутанность сознания
- Дезориентация
- Галлюцинации
- Амнезия
- Нарушение сознания
- Судороги
- Речевые, зрительные, поведенческие нарушения
- Кома

Холинергические

- Холодный пот
- Сильный голод
- Парестезии



Показания к срочному определению уровня гликемии в клинической практике

клинические симптомы

- Нарушение сознания (любой степени)
- Рвота и срыгивания
- Диарея
- Боли в животе (или выраженное беспокойство)
- Гипотермия
- Артериальная гипотония
- Нарушение сердечного ритма
- Судороги
- Эксикоз (любой степени)



Клинические проявления гипогликемии у новорожденных

могут протекать «бессимптомно», клинические проявления симптомы неспецифичны и разнообразны

Наиболее частые клинические симптомы

- **Глазные симптомы:** «плавающие» круговые движения глаз, нистагм, снижение тонуса глазных мышц и исчезновение окулоцефального рефлекса
- Слабый высокочастотный пронзительный неэмоциональный крик, исчезновение коммуникабельности, слабость, срыгивания, анорексия, вялость, бедность движений или тремор, подергивания, повышенная возбудимость, раздражительность, повышенный рефлекс Моро

Менее частые клинические симптомы

- Ритмический тремор
- Повышение мышечного тонуса и периостальных рефлексов, рефлексов новорожденных
- Судороги
- Апноэ
- Цианоз: периоральный, общий или акроцианоз
- Нестабильность температуры тела, гипотермия
- Тахикардия и тахипноэ
- Артериальная гипотензия

ВАЖНОСТЬ АНАМНЕЗА

Перечень препаратов, применяемых беременной и кормящей грудью матери, наиболее часто вызывающих «лекарственные» гипогликемии у новорожденных: фторхинолоны, пентамидин, β -блокаторы, ингибиторы АПФ, противосудорожные препараты (вальпроевая кислота, фенитоин), антидепрессанты



Лабораторные и клинические проявления гипогликемии у детей и подростков

Снижение уровня гликемии < 3,3 ммоль/л - сопровождается не только реакцией ЦНС, но и автономной нервной и эндокринной систем, формируя разнообразную клиническую картину

Гипогликемия стадии	Показатель глюкометра, ммоль/л	Симптомы
Легкая	ниже 2,8	Тревожность, тошнота, голод, озноб, онемение губ и пальцев на руках, тахикардия
Средняя	ниже 2,5	Проблемы с речью, концентрацией, мышлением, движением. Голова сильно болит и кружится, возникают проблемы со зрением
Тяжелая	ниже 2,2	Судороги, потеря сознания. Снижение температуры тела. Возможен эпилептический припадок, кома





Классификация гипогликемий по времени проявления

Возникающая натощак (тощаковая, голодовая или спонтанная)

Тощачовый гипогликемический синдром инициирован органической патологией, при которой имеет место секреция инсулина и/или инсулиноподобных субстанций в автономном режиме, независимо от уровня гликемии

Постпрандиальная, возникающая через 2–4 ч после еды (реактивная или алиментарная гипогликемия)

наблюдается при различных состояниях, основной патогенетической особенностью которых является дисбаланс и рассогласованность процессов поступления глюкозы из кишечника с действием факторов, регулирующих ее плазменный уровень



Дефекты на любом из этапов гомеостаза глюкозы и его регуляции могут приводить к развитию гипогликемического синдрома

В зависимости от причин возникновения гипогликемии классифицируют на

- **связанные с дефицитом субстрата окисления**

Данные состояния — результат несоответствия высоких метаболических потребностей при незначительных запасах веществ, необходимых для глюконеогенеза.

- **Связанные с избыточной продукцией инсулина**

возникают при врожденном гиперинсулинизме (персистирующие гиперинсулинемические гипогликемии новорожденных), причиной которого являются мутации генов, ответственных за работу β -клеток поджелудочной железы, и инсулиномах, что является крайне редким состоянием в детском возрасте.

- **Ятрогенные** – инсулинотерапия, лечение СД

- **Транзиторные гиперинсулинемические гипогликемии** наблюдаются у детей, рожденных в асфиксии, с диабетической фетопатией, при фетальном эритроblastозе.

Гиперинсулинизм

- **Гиперинсулинемические гипогликемии (ГГ)** являются следствием гиперпродукции инсулина
- **Персистирующие** при врожденном гиперинсулинизме инсулиномах
- **Транзиторные** синдромы
Беквита — Видеманна, диабетической фетопатии, затяжной неонатальный гиперинсулинизм

Синдром Беквита — Видеманна



Диффузная гиперплазия β - клеток
Аутосомно-доминантный тип
наследования
Частота- 1:13 700 новорожденных

Этиология
Мутация или делеция в локусе 15p15.5

Гиперинсулинемия
Гиперлипидемия
Гипокальциемия

Гипогликемия умеренная, самопроизвольно исчезающая во втором полугодии.

Макросомия, висцеромегалия, гепатоспленомегалия, пупочная грыжа, характерная борозда на мочке уха, асимметричный рост одной или нескольких частей тела/органов (гемигиперплазия), аномалии развития почек.

Ускорение костного возраста, врожденные пороки сердца, эмбриональные опухоли, задержка умственного развития, гипогонадизм, крипторхизм, аномалии развития матки.

Наиболее частая коморбидная жизнеугрожающая патология- гепатобластома, опухоль Уильмса, рабдомиосаркома, адренкортикальная карцинома, нейробластома.

Болезнь кленового сиропа (валинолейцинурия)

Мутация в гене 1p21.2, g14.4,19g13.2
1:225 000 аутосомно-доминантный тип наследования

- **дефект метаболизма лейцина, изолейцина и валина**
- Обусловлена недостаточностью дегидрогеназы α -кетокислот
- **Проявления:** гипогликемия, кетонурия, кетонемия, рвота, характерный запах мочи, тяжелое поражение ЦНС.
- Лейциновую гипогликемию можно заподозрить, когда после приема еды с высоким содержанием белка возникают ригидность мышц, судороги, бледность, потливость, прогрессирующая гипотрофия, рвота, леаргия, кома
- Гипогликемия, кетонемия/урия,
- **Диагностический тест**
проба на чувствительность к лейцину (лейцин в дозе 150 мг/кг per os, при повышении чувствительности к лейцину содержание глюкозы в крови снижается, уровень инсулина – повышается)

БОЛЕЗНЬ КЛЕНОВОГО СИРОПА



Лейциноз/ болезнь кленового сиропа

Болезнь «кленового сиропа» мочи

- Кома
- Рвота
- Отсутствие интереса к окружающему
- Альтернирующее нарушение мышечного тонуса
- Запах кленового сиропа
- Кетоацидоз
- Гипогликемия
- Гипераммониемия



Синдром кетотических гипогликемий требует исключения эндокринных заболеваний

- **Сахарный диабет** (передозировка инсулина, сахароснижающих средств, инсулинорезистентность).
- **Недостаточность выработки контринсулярных гормонов**

Типично: с 1,5—2 лет отмечаются эпизоды кетотических гипогликемий, как правило, в утренние часы и/или на фоне инфекционных заболеваний.

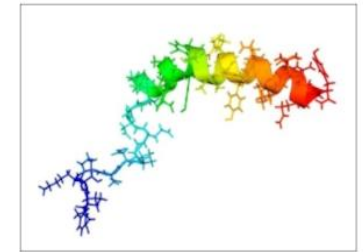
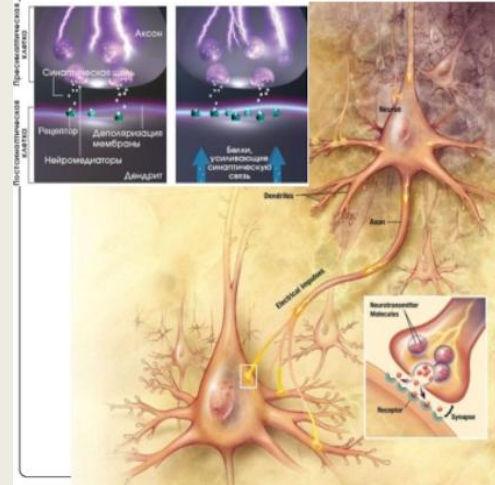
- В группе риска дети, получающие длительные курсы противосудорожной терапии без эффекта, имеющие указания на длительную желтуху в неонатальном периоде, повышение фракций билирубина и печеночных трансаминаз.
- **Болезнь Адиссона, аутоиммунный адреналит** – недостаточность функции надпочечников сопровождается гипотензией и гипогликемией.
- **Наличие ЗФР и кетотических гипогликемий** является показанием к исключению дефицита гормона роста и других тропных гормонов гипофиза.
- **Карликовость Ларона** - высокий уровень неактивного ГР, спонтанные гипогликемии, фенотип : отставание в росте, гипоплазия нижней челюсти, седловидный нос, высокий голос, половой инфантилизм (см. фото)



Функциональный гиперинсулинизм при ожирении

- **Избыток массы тела и ожирения** - Существенная причинаой распространенного в детстве и подростковом возрасте различных форм вследствие функционального гиперинсулинизма.
- Центральную позицию в этих процессах занимают ядра заднего гипоталамуса – «пищевой центр», изменяющих пищевое поведение человека, ощущение чувства голода или насыщения.
- **Нарушение секреции нейропептида Y, гиперлиптинемия, лептинорезистентность**
- **Снижение чувствительности β_3 -адренорецепторов жировой ткани к симпатомиметикам (адреналин, норадреналин)**
- **Снижение секреции глюкагона**
- **Исключить сахарный диабет 2 типа!**

Рецепторная, сигнальная Нейромедиаторы - нейропептиды

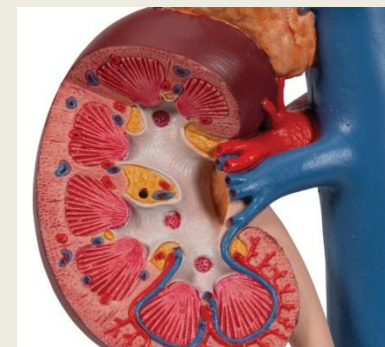
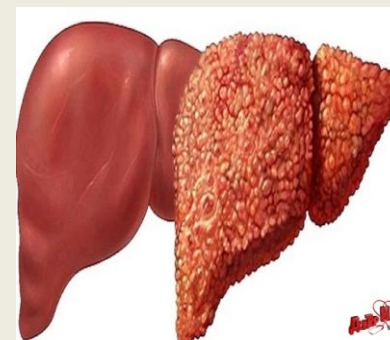
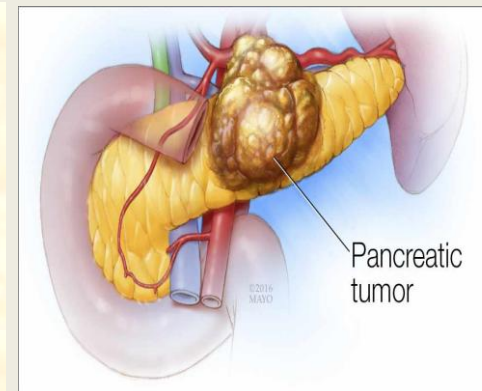


Нейропептид Y, синтезирующийся в гипоталамусе, является мощным стимулятором пищевого поведения. Кроме того, он считается одним из антистрессовых средств нервной системы.



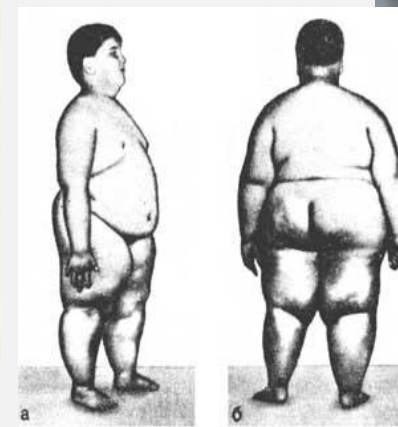
Гипогликемии при соматической патологии

- **Заболевания кишечника и поджелудочной железы, с нарушением переваривания и всасывания углеводов:** инфекционный энтерит, выраженная пищевая аллергия, хронический панкреатит
- **Синдром нарушенного кишечного всасывания** дисахаридазная недостаточность, целиакия, муковисцидоз, эксудативная энтеропатия.
- **Опухоли вне поджелудочной железы** – фибромы, саркомы, нейромы- печеночно-клеточный рак, опухоли надпочечников, вследствие повышенной выработки ИПФР
- **Заболевания почек** с нарушением реабсорбции глюкозы - почечная глюкозурия, тубулопатии
- **Заболевания печени:** цирроз, хронический гепатит, жировая неалкогольная болезнь печени
- **Тяжелое течение инфекционных заболеваний**
несоответствие ресурсов при повышении потребности в энергии
- **Наследственные заболевания** в основе которых лежит нарушение обмена углеводов: гликогенозы, агликогенозы, недостаточность ферментов фруктозо-1,6-дифосфатазы, глюкозо-6-фосфатазы и другие



Дисрегуляторные гипогликемии у подростков

- **Синдром вегетативно-сосудистой дистонии (ВСД)** - гипертонус n.Vagus с гиперинсулинемией при вегетативных кризах или панических атаках
- **Хромосомные и наследственно/генетические синдромы**
Бабинского-Фрелиха - наряду с вагусно-инсулярным компонентом патогенеза, часто имеется дисфункция или повреждение аденогипофиза, дефицит СТТ, АКТГ, ТТГ, кортизола и тиреоидных гормонов
- **Синдром Клейне-Левина** — «спящей красавицы» - гиперсомния, апатия, «сужение» сознания, булимия и агрессивность, хроническая гипогликемия при повреждении гипоталамуса и повышенном тоне парасимпатической нервной системы.
- **Синдром циклической ацетонемической рвоты** — у детей дошкольного и школьного возраста, характеризуется периодическими приступами рвоты с запахом ацетона в выдыхаемом воздухе и выраженной кетонемией и кетонурией. Среди возможных причин - энзимопатии, обусловленные *мутациями митохондриальной ДНК в локусах 16519Т и 3010А.*



синдром
Бабинского-
Фрелиха

Ятрогенные гипогликемии

- **ГК, связанные с отравлениями**

алкогольсодержащие вещества

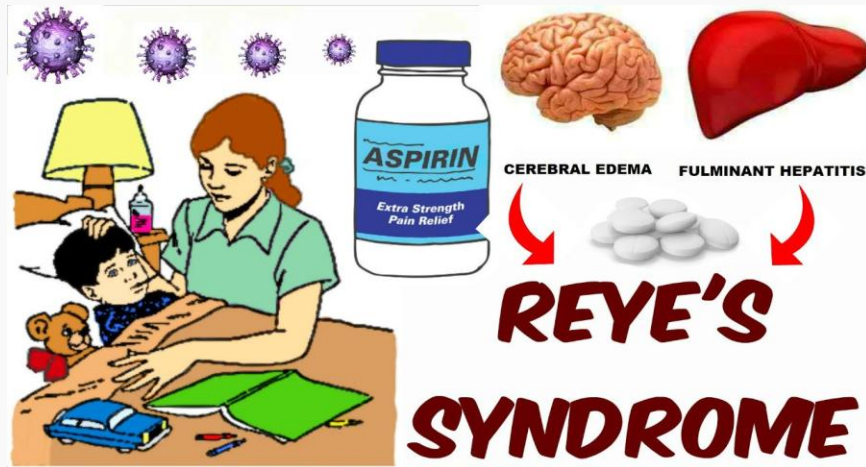
аспирин

β-блокаторы

- **Синдром Рея (Рейе)**

болезнь детей и подростков, протекающая с эпилептоидной энцефалопатией, гепатомегалией, жировой дистрофией органов. Гипогликемия протекает с рвотой, нарушением сознания и дыхания.

Имеет место дефицит глюконеогенеза и мальабсорбция, вследствие дистрофии печени и кишечника.



Синдром Рея

Возникает преимущественно у детей 1-10 лет, под влиянием вирусных инфекций (ветряная оспа, грипп и др.) и интоксикации (в первую очередь афлотоксином, ацетилсалициловой кислотой), представляет собой вариант острого течения жирового гепатоза с развитием тяжелой портально-печеночной недостаточности.

Обнаружено тяжелое избирательное повреждение митохондрий гепатоцитов с нарушением митохондриального отрезка цикла образования мочевины (ферменты карбамоилфосфатсинтетаза и орнитинкарбамоилтрансфераза), что приводит к резкому повышению уровня аммиака в крови, исчезновению цитррулина в печени, энцефалопатии, гипогликемии, рвоте

Гипогликемия при болезнях накопления гликогена E 74.0 гликогенозы

- Наследственные болезни, в основе - генетический дефект производства ферментов, принимающих участие в метаболизме углеводов.
- Частота 1: 40 000 12 типов аутосомно-рецессивный тип наследования
- Характерный общий признак – **невозможность процесса синтеза и распада гликогена, чрезмерное отложение гликогена в миоцитах, гепатоцитах и других клетках организма**
- Клинический симптомокомплекс с рождения:

гипогликемия натощак или постабсорбционная 0,6-3 ммоль\л

гепатомегалия

мышечная слабость

печеночная, сердечная, дыхательная, почечная недостаточность.

Лабораторная диагностика:

лактатацидоз – молочная кислота 3-10 ммоль\л, увеличение показателей триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП, ЛПОНП, мочевой кислоты, печеночных ферментов.

биохимический анализ крови, морфологическое исследование биопсийного материала мышц и печени, определение активности ферментов, молекулярно-генетические тесты. Лечение основано на лечебном питании, медикаментозной коррекции метаболических расстройств

Типы гликогенозов, сопровождающихся гипогликемией

Glycogen storage disease type 1 Clinical features

GSD1a/GSD1b

Short stature - delayed puberty
Liver and kidney enlargement
Fasting hypoglycemia
Hyperlipidemia and hyperuricemia

Chronic renal disease
Liver adenoma
Osteoporosis

GSD1b

Neutropenia/Neutrophil dysfunction
Recurrent infections

Inflammatory bowel disease

- **Болезнь Гирке.**
- **Болезнь Кори.**
- **Болезнь Андерсена.**

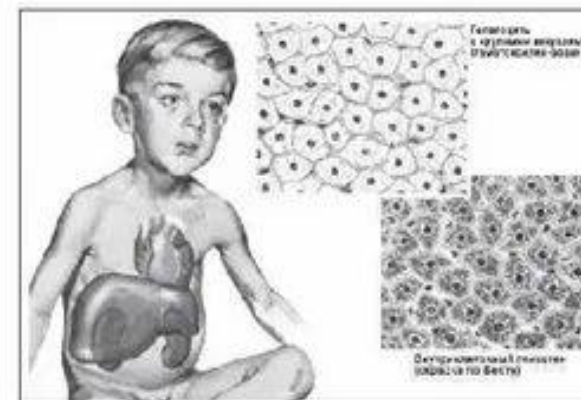


Рисунок 2. Симптомы болезни Гирке (по F. Netter, 2001)

Гликогенозы проявляются избыточным накоплением гликогена, в результате у больных отмечается гипогликемия.

Печеночные формы

Гипогликемия +

Смешанные формы

Гипогликемия -

Мышечные формы

Гипогликемия -

Тип гликогеноза, название болезни	Молекулярная причина болезни	Структура гликогена	Основные органы, ткани и клетки, депонирующие гликоген
I тип, болезнь Гирке	Дефицит глюкозо-6-фосфатазы	Нормальная	Печень, почки
II тип, болезнь Помпе	Дефицит кислой α-1,4-глюкозидазы	»	Печень, селезенка, почки, мышцы, нервная ткань, эритроциты
III тип, болезнь Форбса, или болезнь Кори	Полное или частичное отсутствие активности амило-(1→6)-глюкозидазы и(или) гликогенветвящего фермента	Короткие многочисленные внешние ветви (лимит-декстрин)	Печень, мышцы, лейкоциты, эритроциты
IV тип, болезнь Андерсена	Отсутствие 1,4-глюкан-6-α-глюкозилтрансферазы	Длинные внешние и внутренние ветви с малым числом точек ветвления (амилопектин)	Печень, мышцы, лейкоциты
V тип, болезнь Мак-Арда	Недостаточность фосфорилазы мышц	Нормальная	Скелетная мускулатура
VI тип, болезнь Герса	Недостаточность фосфорилазы печени	»	Печень, лейкоциты
VII тип, болезнь Томсона	Недостаточность фосфоглюкомутазы	»	Печень и(или) мышцы
VIII тип, болезнь Таруи	Недостаточность или полное отсутствие фосфофруктокиназы мышц	»	Мышцы, эритроциты
IX тип, болезнь Хага	Недостаточность киназы фосфорилазы b	»	Печень

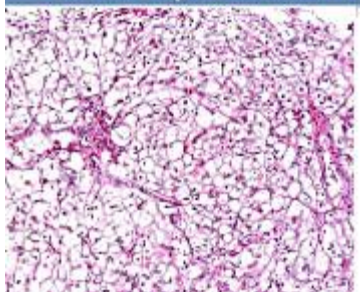
Болезнь Гирке тип Ia (1:100 000) Ген картирован на 17q21.31.

Аутосомно-рецессивный тип наследования, обусловлена мутациями в гене **G6 PC**, кодирующем глюкозо-6-фосфатазу, приводит к недостаточности фермента в печени, почках, слизистой оболочке кишечника, в островках β -клеток поджелудочной железы и желчного пузыря.

Блокада глюконеогенеза, накопление гликогена, лактата, нарушение окисления жирных кислот, гипертриглицеридемия, гиперурикемия



Печень при болезни Гирке



Клинические симптомы:
с рождения отсутствие аппетита, рвота, гипогликемические судороги, кома. Прогрессирующее Увеличение печени, Нефромегалия вследствие гликогенной интоксикации. Отставание ФР –роста, массы, Выраженная диспропорциональность: кукольное лицо, большая голова, короткая шея и ноги, мышечная гипотония, задержка полового и НПР развития при удовлетворительном НПР, легочная гипертензия, подагра, носовые кровотечения

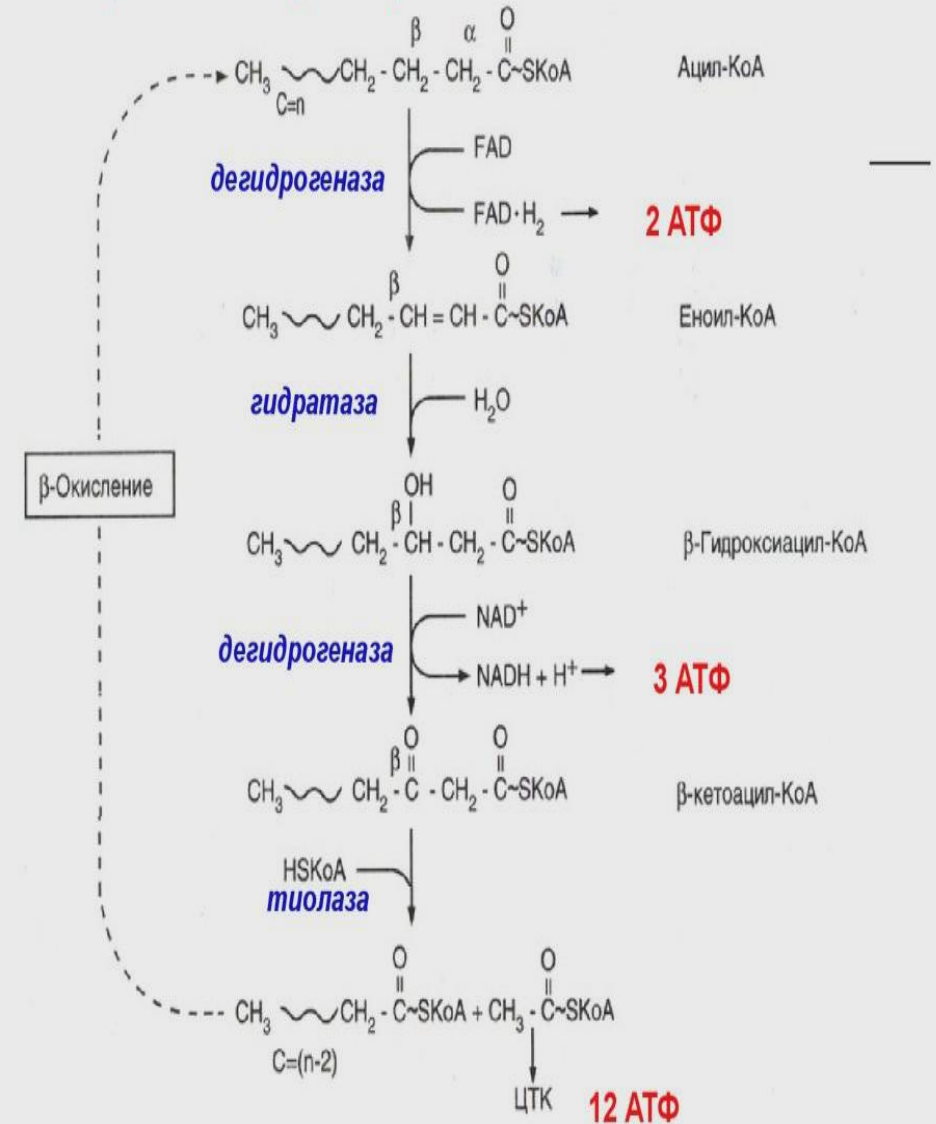


Болезнь Гирке типа Ib - Мутации в гене *SLC37A4* приводят к дефициту фермента транслоказы глюкозо-6-фосфатазы (дефицит транспортера) и составляют примерно 20% заболеваний.

- **Дефекты наследственных дефектов обмена β -окисления жирных кислот (ОЖК)**

- **Группа наследственных заболеваний обмена веществ - более 20 нозологических форм.**
- Характеризируются схожим патогенезом с нарушением конверсии свободных жирных кислот в ацетил-КоА, необходимого для продукции кетоновых тел (КТ)
- При их недостаточной секреции КТ происходит **избыточное потребление глюкозы тканями** организма, что приводит к гипогликемии.
- Блок этапов митохондриального окисления жирных кислот завершается **накоплением в тканях промежуточных продуктов реакций**, формирующих крайне вариабильную клиническую картину.
- **Заболевание может манифестировать в любом возрасте, у 70% пациентов первые симптомы отмечаются в неонатальном периоде**

ОБЩАЯ СХЕМА ЦИКЛА β -ОКИСЛЕНИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ



Дефицит фермента ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с короткой, средней и очень длинной углеродной цепью – наследственное заболевание из группы дефектов митохондриального β-окисления жирных кислот

- E71.3 - Нарушения обмена жирных кислот

Частота 1:5 000 \ 9 000

Клинические формы болезни

- системная заболевание с поражением сердца и печени
- печеночная форма
- миопатическая форма

По срокам появления первых признаков :

- неонатальная (1/2 больных);
- детская с манифестацией на протяжении первых двух лет жизни (около 40% больных);
- поздняя (менее 10%)



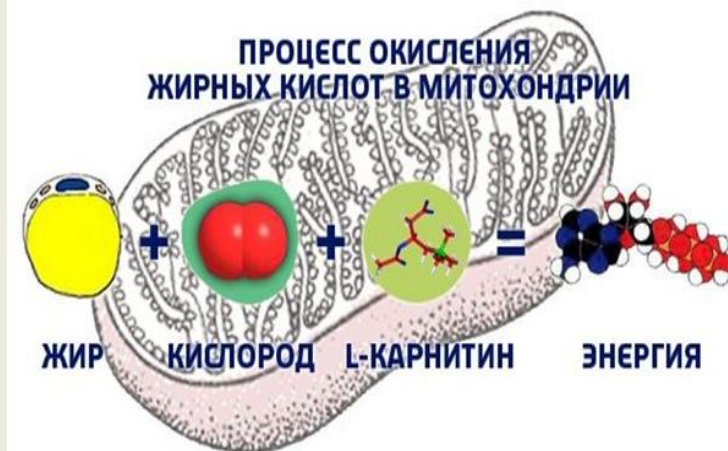
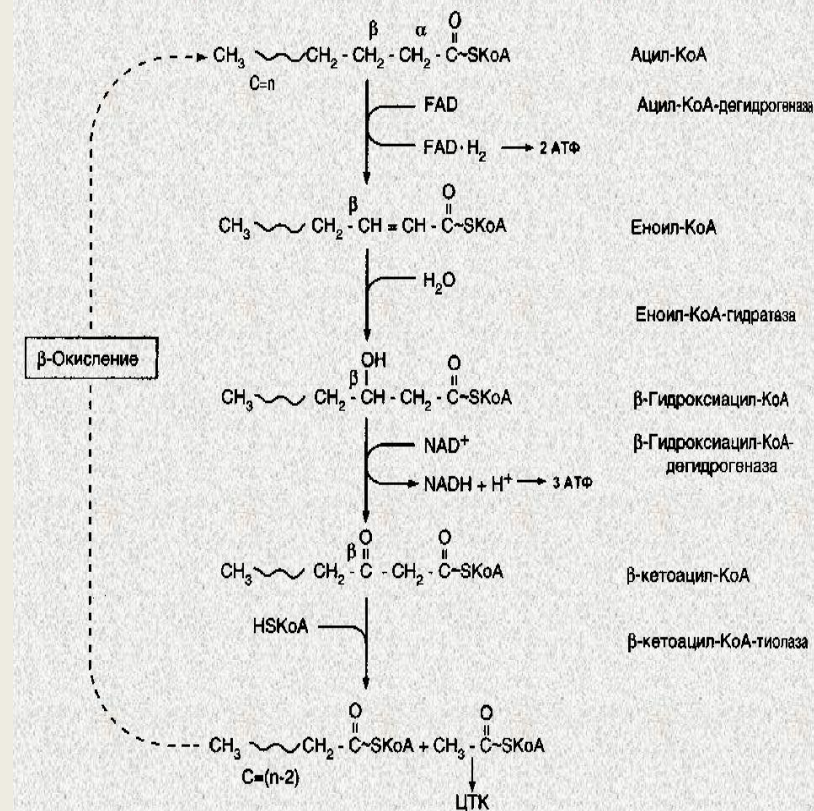
Этиология	Мутация гена ACADVL , кодирующего ацил-КоА дегидрогеназу жирных кислот с очень длинной углеродной цепью
Механизм	Дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью === блокирование (или резкое снижение активности митохондриального β -окисления на уровне жирных кислот
Патогенез формирования симптомов и синдромов	Резкое снижение кетогенеза, накопление жирных кислот , повышенное образование дикарбоновых кислот , метаболический ацидоз гипераммониемия, вторичная карнитиновая недостаточностью, токсическое поражение ткани головного мозга, сердца, печени, ингибирование ряда ферментов, цикла синтеза мочевины и глюконеогенеза
Провоцирующие гипогликемию факторы	Метаболический стресс при интеркуррентных инфекционных заболеваниях, голодании , приеме жирной пищи, физической или эмоциональной перегрузке и др.
Дебют	В 50% младенческий и ранний возраст

Клиническая картина

до 5% всех случаев «внезапной» детской смерти связаны с дефектами ОЖК и кетогенеза

- **Угнетение ЦНС, задержка психомоторного развития, судороги, кома, нарушения дыхания**
- **Поражения печени:** жировая инфильтрация, накоплением продуктов несовершенного кетогенеза, могут носить слабовыраженный характер, проявляться незначительным **повышением уровня печеночных трансаминаз и умеренной гепатомегалией, острой печеночной недостаточностью**
- **Боли в животе**
- **Нейропатия**
- **Тубулярная недостаточность**
- **Жизнеугрожающие кардиологические расстройства**- ведущие в детском возрасте и могут приводить к тяжелым осложнениям, вплоть до летального исхода вследствие:
 - кардиомиопатии (гипертрофическая, дилатационная),
 - нарушений сердечного ритма
 - застойной сердечной недостаточности
- **У взрослых** симптомы миопатии, рабдомиолиза, мышечная слабость, миалгии, миоглобинурия

3. Ход реакций β-окисления жирных кислот



Учитывая высокий риск острых осложнений, скрининг на дефекты ОЖК необходимо проводить **всем пациентам с персистирующими гипокетотическими гипогликемиями**



Диагностика нарушений ОЖК и кетогенеза:

- **Спектральная оценка уровней карнитинов**
- **Исследование уровней лактата, аминокислот в крови и / или моче , креатинфосфокиназы, тетрадецеаноилкарнитина C**
- **Тандемная масспектрометрия и газовая хроматография – наиболее точный диагностический метод**
- **Молекулярно-генетического исследования**
Забор биологического материала для исследования (крови или мочи) должен быть произведен максимально быстро после появления симптомов.
- **Лечение нарушений ОЖК** зависит от недостаточности конкретного фермента.

Молекулярно – генетические методы

- Высокая чувствительность и специфичность;
- Быстрота получения результата;
- Идентификация возбудителя;
- Определение лекарственной чувствительности;



Клинический пример

КГБУЗ ДККБ им. А.К.Пиотровича минздрава Хабаровского края,
леч.врач - Шарова Ю.В., зав. отд. К.м.н. Козлова Е.А.

ДЕВОЧКА 10МЕС. ГОСПИТАЛИЗИРОВАНА В ДККБ ПО ЭКСТРЕННЫМ ПОКАЗАНИЯМ, ВОЗРАСТ 10 мес физическое развитие: 11кг, рост 92 см.

Жалобы при поступлении Гипертермия 37,4, выраженная вялость, адинамия, фазовая невнятная речь, сомнолентность, однократная рвота, нарушение сознания, судороги, гепатомегалия. Стационарное лечение 13 суток. ОРВИ 7 сут.
Тяжесть состояния обусловлена симптомами гипогликемии, эксикоза, угнетения ЦНС.

Диагноз при поступлении A04.9 Бактериальная кишечная инфекция неясной этиологии, гастроэнтероколит тяжелой степени, токсикоз. Гипогликемическое состояние. Паренхиматозный гепатит. Анемия дефицитная средней степени тяжести, смешанной этиологии.

Клинический анализ крови **Hb- 94г/л, эритроциты 3,0 x10¹²г/л**, Л-7,4 x10⁹г/л, п/я-2%, с/я 13%, э- 3%, лимф- 81%, мон- 3% СОЭ 3 мм\ч – анемия средней степени тяжести. В динамике - **лейкоцитоз 24x10⁹ г/л, нейтрофилёз 70%**

Гликемический профиль **при поступлении 0,9 ммоль\л, мониторинг - 3,2 -3,8 ммоль\л, в анамнезе на фоне ОРВИ, в ночное время - гипогликемии 1,8-2,2 ммоль\л, коррекция глюкозой. КОС – рН 7,390 pCO₂ 29.8, pO₂ 72.6, BE (ecf) -7.3, HCO₃(std) 19.5, лактат 4.18 ммоль\л**

Биохимический анализ крови **Общий белок 51 г/л**; Альбумин 41 г/л; **АСТ 84 ; АЛТ 89** Щелочная фосфатаза 115 е/л; ЛДГ 480 ед./л.; ОЖСС 42,6 мкмоль/л; СРБ 7,8 ; КФК 414 ед/л; ЛДГ 1280 ед./л.; Амилаза 67 мг./сут. х л.; Кальций 2,5 ммоль/л; Сывороточное железо 30,9 ммоль/л; СРБ 0 ; ГГТП 36 ед/л; КФК 2461 ед/л; калий 4.61 ммоль/л, натрий 136 ммоль/л, кальций 1.15 ммоль/*л

Копрограмма Жирные кислоты +, слизь ++, лейкоциты 1-2 в п\зрения – без патологии
Иссл-е кишечных патогенов кал на яйца глистов, бак. Посев кала, кал на ротавирусы- (антиген ИФА)- без патологических изменений

Проведенные исследования Спинальная пункция, R-графия ОГК, КТ головного мозга, КТ грудной клетки – без патологии, **ЭКГ- гипокалиемия**
консультация невролога, М-ЭХО, доплерография ГМ - **отек ГМ, вазоспазм**
Исследование липидного профиля - Общий_холестерин 3,38 ммоль/л; В-липопротеиды 22 ед.; Триглицериды 1,05 ммоль/л; **ЛПВП 0,56 ммоль/л; ЛПНП 2,81 ммоль/л**; ЛПОНП 0,21 ммоль/л; Индекс атерогенности 2,93 ед.; ХМТ отрицательно – **дислипидемия**
УЗИ ОБП - гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени, осмотр окулиста - пигментный ретинит
Исследование гормонов Т4 св. - 18. 4 пмоль/л, ТТГ 4.7 (норма 0.23-3.4), ат ТПО 1.1 мЕД/мл, кортизол 655 ммоль\л
Мазок из зева и носа на флору - зев- обильный рост Staph.aureus чувствительный к оксациллину, ампициллину, азитромицину, линкомицину, цефотаксиму, нос- скудный рост Staph.aureus

Наследственный анамнез	Отягощен по женской линии родства – мама, тетя и бабушка ребенка - АГ, ожирение , аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, узловой зоб, сахарный диабет 2 типа , неустановленные заболевания органов зрения, стеатогепатоз - показана консультация генетика и эндокринолога !
Anamnesis vitae Течение беременности	Беременность первая, угроза прерывания беременности в 16 недель, ОРВИ -2-й триместр, жировой гепатоз беременной (стационарное лечение, профилактика синдрома дыхательных расстройств плода).
Роды	Оперативное родоразрешение (ОКС) по экстренным показаниям: острый гепатоз беременной на сроке 31 недель
Неонатальный период	<p>Гистология плаценты: лейкоцитарно-некротический децидуит, нарушение имплантации и плацентации, хроническая плацентарная недостаточность.</p> <p>Оценка по Апгар 7- 8 баллов. Состояние средней тяжести.</p> <p>Задержка развития плода - Масса 1630 г, рост 40 см, окружность головы 29 см, груди- 27 см.</p> <p>Максимальная убыль массы тела 11%.</p> <p>Неонатальный скрининг: 17 ОПГ - 5,76 ммоль\л, ИРТ 36,34 нг\мл, фенилаланин - 1,09 мг\дл, галактоза -0,10 мг\дл.</p>
2-й этап выхаживания КГБУЗ Перинатальный центр МЗХК им. Г.С.Постола	<p>Нормогликемия, вторичный транзиторный гипокортицизм, транзиторный гипотиреоз.</p> <p>Заместительная гормональная терапия - Кортэф 2,5 мг, Эутирокс 6,25 мкг\сутки, Аквадетрим 1000 ЕД в сутки</p>
Динамика развития на 1-м году жизни (1-10 месяцев)	<p>Частые срыгивания, вялость, слюнотечение, задержка психомоторного развития: голову держит с 5 мес., в 10 мес. –не уверенно сидит, не переворачивается, стоит с поддержкой, выраженная общая мышечная гипотония, гипотония конечностей. Диагноз: энцефалопатия сложного генеза (постгипоксическая, постгеморрагическая, синдромная?). Анемия дефицитная смешанного генеза, средней ст. тяжести - Нв 78-82-96 г\л, эр.-2,6-3,0 x10¹²г\л. На амбулаторном этапе проводилась симптоматическая терапия: препараты железа, профилактика рахита, ноотропные препараты, без эффекта.</p>

Этапы и критерии постановки диагноза

Клиника рецидивирующей метаболической декомпенсации на фоне интеркуррентных заболеваний ОРВИ

Задержка НПР, гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени, дислипидемия

Суточное мониторирование уровня гликемии : ночная гипогликемия 1,8 - 2.2 ммоль/л отмечался в 2 часа ночи, нормализация состояния инфузией 10% глюкозой

- Отягощенность наследственного анамнеза
- Дифференциальный диагно з: гликогеновая болезнь, НОЖК, органические заболевания ЦНС, печени, эндокринные заболевания (щитовидной, паращитовидных, надпочечниковых желез)
- **Основной: МКБ 10 (E71.3) Нарушение обмена жирных кислот: недостаточность длинноцепочечной 3-гидрокси-ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот, детская форма, с поражением печени, миопатия, пигментный ретинит. Период метаболической декомпенсации .**
- **Сопутствующий: Диспластическая кардиопатия: пролапс митрального клапана 1 степени НК о. Анемия железодефицитная, легкой степени, смешанная, норморегенераторная. Субклинический гипотиреоз.**
- Направлена для подтверждения диагноза в Российскую детскую клиническую больницу (РДКБ) — филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (г.Москва)
- **Методы подтверждения диагноза - биохимический метод - tandemная масс-спектрометрия (МС/МС); увеличение концентрации тетрадецеаноилкарнитина (C14:1 – основной диагностический маркер), превышает 0,7 мкмоль/л (норма до 0,43);**
- **Молекулярно-генетическое исследование: выявлена мутация с 1528G>C, (p.Glu510Gln), (CM940884, ранее описана как p.Glu474Gln) в ГОМОЗИГОТНОМ СОСТОЯНИИ.**

Лечение

- **Поддержание энергетической ценности пищевого рациона не ниже 100 ккал/кг** для детей грудного и раннего возраста;
- **Частое кормление до 6–8 раз в день** (включая ранний завтрак в 6–7.00 и поздний ужин в 22.00), промежутки между кормлениями не более 3-х часов.
- **Дополнительное введение 1–2 ночных кормлений** при концентрации глюкозы ниже 2,5 ммоль/л
- **Дополнительно введение сырого кукурузного крахмала.** Крахмал смешивают с водой. Для детей раннего возраста целевая доза кукурузного крахмала составляет порядка **1,6 г/кг** (каждые 3–4 ч, *включая ночной прием*).
- **Низкое содержание жиров** (для детей грудного возраста не более 25% от энергетической ценности всего рациона, для детей 1 года жизни – не более 20%);
- **Для компенсации жирового компонента использование жировые эмульсии ,обогащенных СЦТ Ликвиджен 50% , Monogen** жировая эмульсия из расчета 1,3 г\кг\сутки – 20 мл\сутки ,
- **МСТ-Oil** , натуральные масла- источники среднецепочечных (СЦТ) жирных кислот (кокосовое и пальмовое масла)

ИСКЛЮЧИТЬ ИЗ РАЦИОНА основные пищевые источники жирных кислот с длинной цепью:

женское молоко, стандартные детские молочные смеси, рыба; морепродукты; бурые морские водоросли; рыбий жир

специальные пищевые добавки, содержащие рыбий жир или длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, растительные жиры, богатые жирными кислотами с очень длинной цепью (низкоолеиновое подсолнечное, рапсовое, кукурузное масла) , некоторые продукты животного происхождения: молоко, творожные изделия, кисломолочные продукты, мясо свинины, сало, колбасы

Обучение родителей

Рекомендации на амбулаторный этап наблюдения

Партисипированность, строгое выполнение назначений врача

Вакцинация, **!! мед.отвод от вакцинации живыми вакцинами**

профилактика вирусных и бактериальных инфекций, стрессовых ситуаций, травм,, эмоциональных и физических нагрузок.

Раннее выявление предвестников криза: снижение эмоционального тонуса, вялость, сонливость, отказ я от еды, рвота, подъем температуры, особенно при дебюте инфекционного заболевания.

При первых симптомах метаболического криза – неотложно: вызов СМП, срочная госпитализация

до приезда врача СМП незамедлительная терапия на дому: при наличии температуры $< 38,5$ С, отсутствии рвоты, отказа от еды и неврологических нарушений - продолжение основной метаболической терапии, максимальное ограничение поступления натурального белка с пищей на срок до 12 часов.

При наличии температуры $> 38,5$ С - жаропонижающие , в т.ч. **Ибупрофен** в дозе **10-15 мг/кг/сутки**, достаточное поступление жидкости (раствор глюкозы и мальтодекстрин , сладкий компот, кисель) минимально 120 мл\кг.

При стабильном состоянии пациента - продолжить плановую симптоматическую терапию.

Диетические ограничения при кризе: полностью исключить потребление жиров на период острого криза (на 24-48 час.), далее вводить минимальное количество среднецепочечных жиров при сохранении высокой калорийности (не менее 100–115 ккал/кг) рациона в основном за счет углеводов; избегать голодания.

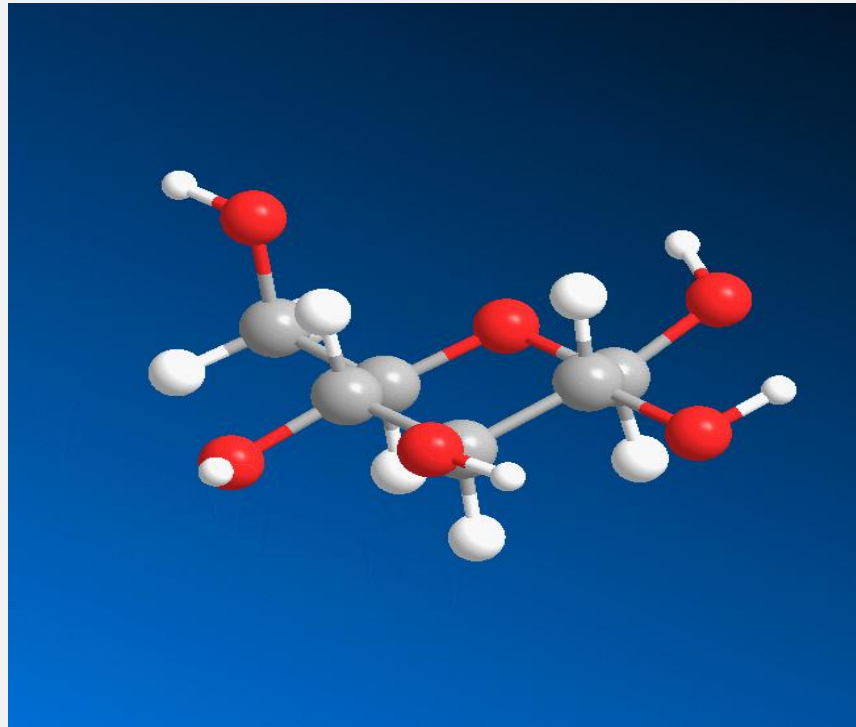
- **1 раз в 6 -12 месяцев рекомендуется контролировать содержание патологических метаболитов в сыворотке крови или моче методом тандемной масс- спектрометрии**
- **Диспансерное наблюдение: педиатра, эндокринолога, невролога, гастроэнтеролога, генетика, кардиолога, диетолога, офтальмолога**
- **!! мед.отвод от вакцинации живыми вакцинами**
- **Глицин до 0,6 г\сут (способствует выведению токсичных ацилрадикалов)**
- **Левотироксин натрия (Эутирокс) 12.5 мкг х 1 раз в день – 1 месяц, с последующим контролем УЗИ щитовидной железы и гормонального профиля (ТТГ, СвТ4), консультацией эндокринолога тики введения пациента**
- **Аквадетрим 4 капли (2000ЕД) 1 раз в день постоянно**
- **Левокарнитин (Элькар 30%) (300 мг\мл) из расчета 20 мг\кг\сутки по 0,5 мл х 2 раза в день длительно. При кризовой ситуации возможно повышение дозы 50-100 мг\кг\сутки.**
- **Фолиевая кислота ½ т * 1 раз в день – длительно.**
- **железа (III) гидроксид полимальтозат 3 мг/кг/сут , далее биохимия крови сывороточное железо, ОЖСС КНТ**
- **нейропротекторы: холина альфосцерат (р-р для питья) по 3.5 мл х 1 раз (утро) – 5 дней, затем по 3.5 мл х 2 раза (утро, день)**
- **Витамины группы В 25 мг\кг**
- **контроль уровня мочевины, АСТ, АЛТ, ЩФ, КФК, ЛДГ 1 раз в месяц**

Плановая госпитализация в педиатрическое отделение 2 раза в год

Сопровождение семьи обследование матери, членов семьи, sibсов

Показания:

- Осложненное течение беременности у матери (неукротимая рвота, увеличение печени)
- Повышение активности трансаминаз, гипербилирубинемия, жировая дистрофия печени)



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ
УСПЕХОВ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

rakitskayaelena27@mail.ru