

Поражение нервной системы у детей с сахарным диабетом I типа (обзор литературы)

Е.В. Мухина, А.С. Котов

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»;
Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2

Контакты: Алексей Сергеевич Котов alex-013@yandex.ru

Авторы представляют обзор актуальной литературы, посвященной наиболее часто встречающемуся осложнению сахарного диабета I типа у детей — диабетической нейропатии (ДН). ДН является следствием распространенного поражения нейронов и их отростков в центральной и периферической нервной системе ввиду метаболических, сосудистых и иммунных изменений при сахарном диабете и проявляется у большинства детей и подростков дистальной полинейропатией и автономной нейропатией. В статье обсуждаются механизмы патогенеза развития ДН, отмечается, что клиническая картина ДН многообразна и зависит от степени выраженности, характера поражения и типа нервных волокон. Рассматриваются вопросы диагностики, критерии постановки диагноза и лечения ДН.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нейропатия, диабетическая полинейропатия, дети

Для цитирования: Мухина Е.В., Котов А.С. Поражение нервной системы у детей с сахарным диабетом I типа (обзор литературы). Русский журнал детской неврологии 2019; 14(1):36–9.

DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-1-36-39

LESIONS OF THE NERVOUS SYSTEM IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS (LITERATURE REVIEW)

E.V. Mukhina, A.S. Kotov

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

This article provides an overview of the current literature on the most common complication of type 1 diabetes in children — diabetic neuropathy (DN). Diabetic neuropathy is a consequence of the widespread defeat of neurons and their processes in the central and peripheral nervous system due to metabolic, vascular and immune changes in diabetes and manifested in most children and adolescents with distal polyneuropathy and autonomic neuropathy. The mechanisms of the pathogenesis of the development of DN are discussed in the article, and it is noted that the clinical picture of DN is diverse and depends on the severity, nature of the lesion and the type of nerve fibers. The article deals with diagnostics, the criteria for diagnosis and treatment of DN.

Key words: diabetes mellitus, diabetic neuropathy, diabetic polyneuropathy, children

For citation: Mukhina E.V., Kotov A.S. Lesions of the nervous system in children with type 1 diabetes mellitus (literature review). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2019; 14(1):36–9.

Введение

Сахарный диабет (СД) является одной из острейших медико-социальных проблем современного мира и самой распространенной эндокринной патологией с быстрым ростом заболеваемости, высокой смертностью и ранней инвалидизацией больных. СД I типа наблюдается преимущественно у детей и подростков и характеризуется абсолютным дефицитом инсулина вследствие генетически детерминированного аутоиммунного поражения клеток поджелудочной железы [1].

Распространенность СД I типа у детей в Российской Федерации составляет 86,73 случая на 100 тыс. населения, у подростков — 203,29; заболеваемость СД I типа у детей — 11,78 случая на 100 тыс. населения, у подростков — 8,03 [5].

Диабетическая нейропатия (ДН) — состояние, являющееся следствием распространенного поражения нейронов и их отростков в центральной и периферической нервной системе ввиду метаболических, сосудистых и иммунных изменений при СД [9].

ДН является наиболее часто встречаемым осложнением СД I типа, у большинства детей и подростков проявляется в виде дистальной полинейропатии и автономной нейропатии [14, 18].

Эпидемиология

По оценкам различных авторов, заболеваемость ДН колеблется в широких пределах — от 9 до 72 % у пациентов с СД I типа, что нередко зависит от многих факторов, таких как возраст дебюта СД,

длительность заболевания, референсные значения гликемии, используемые методы диагностики и т.д. [8, 15]. В детской популяции ДН встречается примерно у 50 % всех детей с длительностью заболевания 3 года и более, и до 25 % детей с недавно диагностированным СД уже имеют патологические изменения нервной проводимости по данным электронейромиографии [7, 23, 24]. Тем не менее распространенность ДН у детей и подростков с СД I типа часто недооценивается в полной мере в связи с субклиническим течением ДН и невозможностью проведения полного скринингового обследования всех пациентов с СД на предмет наличия нейропатии [4].

Патогенез

Патогенез развития ДН сводится к целому каскаду патогенетических механизмов, в основе которых лежат 2 основные теории: сосудистая и метаболическая, при этом явный приоритет в патогенезе ДН отдается нарушениям микроциркуляции, которые имеют место у 80–100 % пациентов с СД и ведут к гипоксическому и ишемическому повреждению нервных волокон [7, 9].

Несмотря на патогенетическую значимость нарушений микроциркуляции, нельзя недооценивать метаболические нарушения как звено патогенеза формирования ДН, в ходе которых избыток внутриклеточной и внеклеточной глюкозы запускает целый каскад патологических метаболических механизмов, приводящих к развитию тканевых и органных повреждений, определяемых в настоящее время как механизмы глюкозотоксичности [6].

На современном этапе изучения механизмов формирования ДН у пациентов с СД I типа внимание исследователей приковано к иммунным механизмам, в ходе которых образующиеся аутоантитела к инсулину участвуют в перекрестном взаимодействии с фактором роста нервов, что, в свою очередь, снижает его количество [2, 3]. У пациентов с СД I типа обнаруживаются органоспецифические комплементфиксирующие аутоантитела к антигенам мозгового слоя надпочечников и ганглиям симпатической нервной системы, а также антитела к фосфолипидам с отрицательным зарядом, которые входят в состав нервных клеток, и антитела к ганглиозидам, наличие которых коррелирует со степенью выраженности ортостатической гипотонии [6].

Клиническая картина

У детей с ДН клиническая картина многообразна и зависит от степени выраженности и характера поражения волокон различного калибра. Вегетативные расстройства, боли, парестезии, нарушение болевой и температурной чувствительности возникают при поражении волокон малого диаметра, в свою очередь, поражение миелинизированных волокон крупного

диаметра приводит к нарушению тактильной, дискриминационной и мышечно-суставной чувствительности, появлению чувства онемения, что может привести к сенсорной атаксии [11, 12, 16].

В патологический процесс у детей с СД I типа сначала вовлекаются волокна малого диаметра, что ведет к более ранней утрате болевой и температурной чувствительности, в отличие от взрослых, у которых в первую очередь нарушаются мышечно-суставное чувство и вибрационная чувствительность. Вероятнее всего, это обусловлено тем, что высокомиелинизированные волокна глубокой чувствительности наиболее уязвимы при гипергликемии [14]. В большинстве случаев двигательные нарушения у детей с ДН выражены в меньшей степени и проявляются в виде гипо- и арефлексии, также может наблюдаться синдром крампи икроножных мышц, особенно в ночное время [17, 21].

Автономная (вегетативная) нейропатия чаще всего длительное время протекает субклинически и характеризуется нарушениями функций различных органов и систем (которые в большей степени затрагивают сердечно-сосудистую, желудочно-кишечную и мочеполовую системы) с появлением таких клинических признаков, как гипотония, тахикардия, гастропарез, атония мочевого пузыря [4].

Диагностика

Диагностика ДН заключается в проведении полного клинико-неврологического осмотра, включающего структурированный сбор жалоб и анамнестических данных, осмотр, определение неврологического статуса с исследованием тактильной (монофиламент 10 г), температурной (термический наконечник Thiotherm), вибрационной (градуированный камертон с частотой вибрации 128 Гц), болевой чувствительности, оценку состояния парасимпатической и симпатической вегетативной нервной системы (с помощью пробы с изометрической нагрузкой и тестов «глубокое дыхание», R-R/30-15, Вальсальвы, Шелонга), а также применение электрофизиологических методов, а именно электронейромиографии, которая выявит снижение скорости проведения импульсов по нервному волокну [3, 9].

В клинической практике выполнение электронейромиографии у детей не всегда представляется возможным ввиду болезненности процедуры, но даже при наличии клинических проявлений дистальной полинейропатии при проведении электронейромиографии не всегда удается обнаружить патологические изменения, что обусловлено, по всей видимости, поражением нервов малого калибра, диагностика дисфункции которых не всегда доступна для данного метода исследования [22].

Первый предиктор ДН — нарушение микроциркуляции, которое на ранних этапах не про-

является клинически. Одним из методов ранней диагностики нарушения микроциркуляции служит лазерная доплеровская флоуметрия. Метод заключается в использовании лазера малой мощности, который хорошо проникает в верхние слои тканей [20]. Лазерная доплеровская флоуметрия имеет неоспоримое преимущество перед другими методами, так как может оценивать состояние функционирования механизмов управления кровотоком и является неинвазивным и безболезненным методом [10].

Лечение

Терапия ДН у детей с СД I типа должна включать методы, влияющие на патогенез развития заболевания, а также симптоматическое лечение и профилактику прогрессирования ДН [1, 19]. Нарушение обмена глюкозы служит важным фактором развития ДН, в связи с этим основным методом лечения и профилактики заболевания является строгий метаболический контроль с избеганием

как гипергликемических, так и гипогликемических состояний [2, 21, 25].

В качестве патогенетической терапии для лечения ДН у детей применяют препараты с антиоксидантным, нейротрофическим, энергетическим, цитопротективным, антигипоксическим и вазоактивным действием [14].

Заключение

Поражение нервной системы — основная причина снижения качества и продолжительности жизни больных СД, в связи с чем только всесторонний комплексный подход к лечению ДН может способствовать уменьшению выраженности проявлений ДН и, в свою очередь, снижению риска инвалидизации и повышению продолжительности жизни пациентов [13]. В настоящее время подробно изучен патогенез формирования ДН, но, несмотря на это, до сих пор не разработан единый протокол ведения пациентов с ДН на фоне СД I типа, в связи с чем данная тема остается актуальной для изучения [2].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Башнина Е.Б., Берсенева О.С., Ворохобина Н.В. и др. Эндокринные заболевания у детей и подростков: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 416 с. [Bashnina E.B., Berseneva O.S., Vorokhobina N.V. et al. Endocrine disorders in children and adolescents: a guideline for physicians. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 416 p. (In Russ.).]
2. Белова А.Н., Кудыкин М.Н., Шейко Г.Е. Диабетическая периферическая нейропатия: Эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова 2016;24(4):139–51. DOI: 10.23888/PAVLOVJ20164139-151. [Belova A.N., Kudykin M.N., Sheyko G.E. Diabetic peripheral neuropathy: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and treatment. Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova = I.P. Pavlov Russian Medical Biological Journal 2016;24(4):139–51. (In Russ.).]
3. Гурьева И.В., Левин О.С. Диабетическая полинейропатия. Consilium medicum 2014;16(4):12–9. [Guryeva I.V., Levin O.S. Diabetic polyneuropathy. Consilium medicum 2014;16(4):12–9. (In Russ.).]
4. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков: руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 272 с. [Dedov I.I., Kuraeva T.L., Peterkova V.A. Diabetes mellitus in children and adolescents: a guideline. 2nd edn. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 272 p. (In Russ.).]
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. Сахарный диабет 2017;20(1):13–41. DOI: 10.14341/DM8664. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis of the data from the Federal Diabetes Register. Sakharniy diabet = Diabetes Mellitus 2017;20(1):13–41. (In Russ.).]
6. Котов А.С. Диабетическая полиневропатия: обзор литературы. Эффективная фармакотерапия 2011;50:44–8. [Kotov A.S. Diabetic polyneuropathy: a literature review. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy 2011;50:44–8. (In Russ.).]
7. Котов А.С., Елисеев Ю.В. Диабетическая полиневропатия и синдром диабетической стопы. Эффективная фармакотерапия 2013;48:32–9. [Kotov A.S., Eliseev Yu.V. Diabetic polyneuropathy and diabetic foot syndrome. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy 2013;48:32–9. (In Russ.).]
8. Котов А.С., Елисеев Ю.В. Современные представления о лечении диабетической полинейропатии. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология 2012;5:58–60. [Kotov A.S., Eliseev Yu.V. Current concepts in treatment of diabetic polyneuropathy. Effektivnaya farmakoterapiya. Endokrinologiya = Effective Pharmacotherapy. Endocrinology 2012;5:58–60. (In Russ.).]
9. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. 2-е изд. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. 439 с. [Kotov S.V., Kalinin A.P., Rudakova I.G. Diabetic neuropathy. 2nd edn. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2011. 439 p. (In Russ.).]
10. Крупаткина А.И., Сидорова В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. М.: Медицина, 2005. 256 с. [Krupatkina A.I., Sidorova V.V. Measurement of microcirculation using laser Doppler flowmetry. Moscow: Meditsina, 2005. 256 p. (In Russ.).]
11. Левин О.С. Полиневропатии. Клиническое руководство. М.: Медицинское информационное агентство, 2016. 486 с. [Levin O.S. Polyneuropathies. Clinical guideline. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2016. 486 p. (In Russ.).]
12. Левин О.С., Ильсоева Ф.Н. Диабетическая полиневропатия: классификация, феноменология, диагностика, принципы лечения. Consilium medicum. Неврология и Ревматология (приложе-

- ние) 2016;1:37–43. [Levin O.S., Ilyasova F.N. Diabetic polyneuropathy: classification, phenomenology, diagnosis, and principles of treatment. *Consilium medicum. Neurology and Rheumatology (annex)* 2016;1:37–43. (In Russ.)].
13. Маркин С.П. Поражения нервной системы у пациентов с сахарным диабетом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2012;5:77–80. [Markin S.P. Nervous system lesions in patients with diabetes mellitus. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2012;5:77–80. (In Russ.)].
14. Политова Е.А., Логачев М.Ф., Заваденко Н.Н. Диабетическая периферическая полинейропатия (обзор литературы). Детская больница 2012;3:54–9. [Politova E.A., Logachev M.F., Zavadenko N.N. Diabetic peripheral neuropathy (literature review). *Detskaya bolnitsa = Children's hospital* 2012;3:54–9. (In Russ.)].
15. Садикова Г.К., Абдувалиева М.А. Особенности неврологических осложнений у детей с сахарным диабетом 1-го типа. Молодой ученый 2017;16(150):13–5. [Sadikova G.K., Abduvalieva M.A. Characteristics of neurological complications in children with type 1 diabetes mellitus. *Molodoy ucheniy = Young Scientist* 2017;16(150):13–5. (In Russ.)].
16. Турбина Л.Г., Гордеев С.А., Зусьман А.А. Диабетическая полинейропатия: эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2010;11:56–62. [Turbina L.G., Gordeev S.A., Zusman A.A. Diabetic polyneuropathy: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2010;11:56–62. (In Russ.)].
17. Турбина Л.Г., Штанг О.М., Зусьман А.А. Клиника, диагностика и лечение диабетической полинейропатии. Доктор.Ру 2009;4(48):17–9. [Turbina L.G., Shtang O.M., Zusman A.A. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of diabetic polyneuropathy. *Doktor.Ru = Doctor.Ru* 2009;4(48):17–9. (In Russ.)].
18. Христофору Т.А., Логачев М.Ф. Современные представления о диабетической периферической полинейропатии у детей и подростков: кликопатогенетические и диагностические аспекты, возможности лечения. Детская больница 2011;1:49–53. [Khristoforu T.A., Logachev M.F. Current concepts of diabetic peripheral polyneuropathy in children and adolescents: clinical, pathological, and diagnostic aspects, and treatment options. *Detskaya bolnitsa = Children's hospital* 2011;1:49–53. (In Russ.)].
19. Cameron N.E., Eaton S.E.M., Cotter M.A., Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2001;44(11): 1973–88. PMID: 11719828. DOI: 10.1007/s001250100001.
20. Fuchs D., Dupon P.P., Schaap L.A. et al. The association between diabetes and dermal microvascular dysfunction non-invasively assessed by laser Doppler with local thermal hyperemia: a systematic review with meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16(1):11. PMID: 28103890. DOI: 10.1186/s12933-016-0487-1.
21. Kibirige D., Mwebaze R. Vitamin B₁₂ deficiency among patients with diabetes mellitus: is routine screening and supplementation justified? *J Diabetes Metab Disord* 2013;12(1):17. PMID: 23651730. DOI: 10.1186/2251-6581-12-17.
22. Louraki M., Karayianni C., Kanaka-Gantenbein C. et al. Peripheral neuropathy in children with type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2012;38(4):281–9. DOI: 10.1016/j.diabet.2012.02.006.
23. Nelson D., Mah J.K., Adams C. et al. Comparison of conventional and non-invasive techniques for the early identification of diabetic neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2006;7(6):305–10. PMID: 17212597. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2006.00208.x.
24. Nordwall M., Hyllienmark L., Ludvigsson J. Early diabetic complications in a population of young patients with type 1 diabetes mellitus despite intensive treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19(1):45–54. PMID: 16509528.
25. Türkyilmaz H., Güzel O., Edizer S. et al. Evaluation of polyneuropathy and associated risk factors in children with type 1 diabetes mellitus. *Turk J Med Sci* 2017;47(3):942–6. PMID: 28618748. DOI: 10.3906/sag-1601-183.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.