

# Некоторые аспекты патогенеза сахарного диабета у детей, перенесших перинатальную гипоксию

О.З. Пузикова, А.А. Афонин

*Ростовский НИИ акушерства и педиатрии  
(дир. — проф. В.И. Орлов), Ростов-на-Дону*

**И**з множества факторов, препятствующих достижению и сохранению стабильного метаболического контроля при сахарном диабете (СД), следует выделить нарушения регулирующих воздействий со стороны ЦНС [15, 19]. В последние годы отмечено увеличение частоты церебральных нарушений, связанных с последствиями перинатального поражения ЦНС [13, 18]. Повреждения мозга, обусловленные церебральной гипоксией, обнаруживаются у 48-53% детей; наиболее часто неврологические нарушения возникают у детей, рожденных женщинами с отягощенным течением беременности и родов [8], в том числе страдающих СД [10]. Перинатальная гипоксия ведет к нарушению проницаемости гемато-энцефалического барьера (ГЭБ), субклиническим нарушениям нейромедиаторных процессов в определенных структурах ЦНС, прежде всего гипоталамо-гипофизарной, что делает эту область мозга весьма уязвимой к различным патогенным воздействиям [2,7].

Начальные признаки дисгормональных энцефалопатий в детском возрасте всегда проявляются разнообразными диэнцефальными нарушениями [11]. При СД описаны морфо-функциональные изменения нервных клеток, преимущественно в области гипоталамуса, явления окислительного стресса, нарушения проницаемости ГЭБ, расстройства нейромедиаторного обмена, происходящие вследствие гипергликемии, аутоиммунного повреждения, гипогликемизирующих воздействий [9, 12, 16]. Эти изменения могут явиться субстратом формирования различных клинических проявлений со стороны ЦНС при СД 1 типа. Действительно, у больных СД часто наблюдаются неврозоподобные состояния и вегетативные расстройства, волнообразность течения которых зависит от динамики и степени метаболической компенсации заболевания [15]. На незрелый мозг ребенка СД оказывает особенно неблагоприятное воздействие, причем структуры нервной системы, функционировавшие до заболевания СД на грани декомпенсации, страдают в первую очередь [6].

## Объем и методы исследования

Принимая во внимание данные о значительной частоте перинатальных факторов риска у детей с СД [1, 5, 14], мы изучили особенности течения СД и формирования церебральных нарушений у детей, перенесших неврологические расстройства в перинатальном периоде. Под динамическим наблюдением находились 125 детей в возрасте от 3 до 14 лет с начала клинической манифестации СД и в течение первых трех лет заболевания. Все больные составили 2 группы с учетом перенесенного перинатального поражения ЦНС: в 1-ю группу включены 65 детей, перенесших перинатальную гипоксию, 2-ю группу составили 60 детей без отягощенного неврологического анамнеза. Обе группы были примерно одинаковы по возрастному-половому составу.

Дети и(или) их родители прошли соответствующую программу обучения, проявляли полную осведомленность в вопросах лечения и самоконтроля заболевания. Пациенты были обеспечены домашними средствами самоконтроля: глюкометрами "One Touch Basic" ("LifeScan"), «Джонсон и Джонсон», "Elite" ("Bayer") либо тест-полосками для визуального определения глюкозы крови "глюкохром" или "Betachek". Все больные применяли биосинтетические человеческие инсулины фирмы Novo Nordisk. Доза и режим введения инсулина устанавливалась таким образом, чтобы достичь максимально строгой компенсации обмена веществ в каждом конкретном случае: большинство больных находилось на режиме интенсифицированной инсулинотерапии (ИИТ), у части пациентов на первом году болезни компенсация достигалась применением традиционной инсулинотерапии.

Течение сахарного диабета оценивали по стандартному протоколу. Учитывали частоту гипогликемических состояний за один наиболее благоприятный месяц истекшего периода наблюдения, количество пациентов со сниженным ощущением гипогликемии, с избыточным обратнорегуляторным ответом на гипогликемию, который регистрировался при повышении уровня глюкозы крови свыше 10 ммоль/л (без приема углеводов для купирования гипогликемии). Изучали амплитуду колебаний гликемии в течение суток с выведенным средним арифметическим за 7 дней, уровень HbA1c.

Анализировали показатели артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), гликемии и кортизола при проведении арифметического теста у детей старше 12 лет в состоянии искусственно созданной ситуации (психоэмоциональный стресс). Оценивали нервно-психический статус пациентов, характер перманентных вегетативных расстройств на основании клинических и кардиоинтервалографических признаков исходного вегетативного тонуса, анализировали частоту и характер генерализованных вегетативных кризов, мотивационных нарушений, других клинических проявлений гипоталамической дисфункции.

## Результаты и их обсуждение

По данным ретроспективного анализа установлено, что наиболее частыми проявлениями острого периода перинатальной энцефалопатии у детей основной группы были синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (35,4%) и гипертензионно-гидроцефальный синдром (33,8%). В течение первых трех лет жизни дети чаще всего наблюдались с диагнозами вегето-висцерального синдрома (60%), церебрастенического синдрома (43,1%), компенсированной гидроцефалии (33,8%).

При анализе особенностей течения СД не выявлено межгрупповых различий в исходном уровне остаточной эндогенной секреции инсулина, начальной потребности в инсулине, но на всех этапах обследования число детей с ночными бессимптомными гипогликемиями было выше в 1-й группе ( $p < 0,01$ ). Большая подверженность детей 1-й группы данным состояниям может быть обусловлена вегетативной дисфункцией в результате заболевания СД вследствие декомпенсации сформировавшейся в перинатальном периоде дефектности системы неспецифической регуляции. Ощущение гипогликемии, характеризующееся частичным или полным выпадением ранних нейрогенных симптомов падения уровня глюкозы крови (рис. 1), встречалось у детей 1-й группы уже на ранних стадиях болезни, и число таких пациентов возрастало на протяжении наблюдаемого периода гораздо более значительно, чем во 2-й группе ( $p < 0,01$ ). Следствием подобного феномена становится появление более частых тяжелых гипогликемий, которые еще в большей степени нарушают контррегуляцию ("гипогликемический порочный круг"). К концу наблюдаемого периода тяжелые

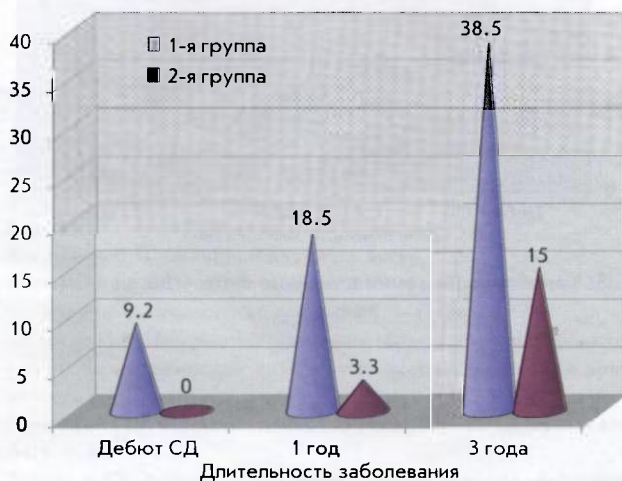


Рис. 1. Частота нарушений ощущения гипогликемии у детей с СД (%).

% изменения гликемии

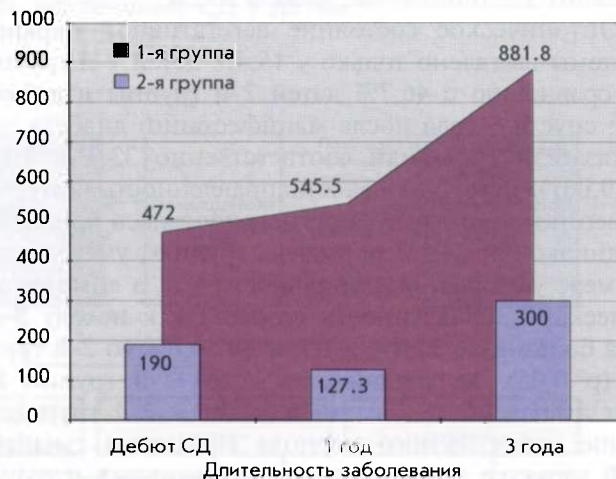


Рис. 2. Изменение гликемии (%) при психоэмоциональном напряжении у детей с СД.

гипогликемии перенесли 18,5% пациентов 1-й группы и 6,7% детей 2-й группы.

Контррегуляторный феномен, обусловленный гипогликемией, в ряде случаев носит резко выраженный характер и сопровождается последующей сниженной чувствительностью к инсулину [3]. Среди больных 2-й группы в начале заболевания контрэфект встречался редко, тогда как среди пациентов 1-й группы выявлялся в 26,2% случаев; на 3-м году заболевания эти показатели увеличивались до 67,7% в 1-й и 25,0% во 2-й группе ( $p < 0,01$ ). Для детей с осложненным неврологическим перинатальным анамнезом должна быть подобрана индивидуальная тактика и определены такие цели метаболического контроля, при которых была бы сведена к минимуму угроза возникновения даже легких гипогликемических состояний.

В условиях искусственной ситуации психоэмоционального напряжения дети 1-й группы демонстрировали более выраженные вегетативные и метаболические изменения (рис. 2) по сравнению с детьми 2-й группы на всех стадиях обследования, что свидетельствовало о гиперергической реакции адаптации. В ситуации длительного психоэмоционального напряжения, естественной моделью которой служил период проведения экзаменов и контрольных работ, у некоторых детей 1-й группы наблюдалось выраженное снижение гликемии (гипоергическая реакция). Обусловленные стрессом колебания гликемии хорошо известны у детей с неврозами и связаны с нарушенным гипоталамическим контролем эрготропной части неспецифической регуляции [4]. В связи с этим в стрессовых ситуациях эмоционально неустойчивым детям с СД следует рекомендовать повышение кратности самоконтроля, проведение соответствующей психоло-

гической коррекции и назначение препаратов, улучшающих адаптационные возможности.

Эйтоническое состояние вегетативной нервной системы выявлено только у 15,4% детей 1-й группы по сравнению с 46,7% детей 2-й группы в дебюте СД; спустя 3 года после манифестации диабета эти показатели составили соответственно 33,3 и 7,6% ( $p < 0,001$ ). Ваготоническая направленность исходного вегетативного тонуса регистрировалась примерно с одинаковой частотой в обеих группах, уменьшаясь по мере увеличения длительности СД, а симпатотоническая направленность возрастала к исходу 3-го года болезни до 27,8% в 1-й и до 10,0% во 2-й группе ( $p < 0,05$ ). У большинства детей 1-й группы на всех этапах обследования и у детей 2-й группы в конце наблюдаемого периода выявлялся смешанный характер перманентных вегетативных нарушений. Можно предполагать, что при отсутствии физиологической секреции инсулина вегетативный дисбаланс может становиться одной из причин нестабильности показателей углеводного обмена. Усиление симпатических влияний в течение первых трех лет заболевания СД, более выраженное в группе с перинатальным поражением ЦНС, следует объяснить более напряженным состоянием их адаптации. Наиболее тяжелые проявления вегетативной дисфункции — генерализованные вегетативные кризы — регистрировались чаще в 1-й группе ( $p < 0,01$ ). Вегетативная симптоматика этих пароксизмов, внезапность развития часто напоминает гипогликемические состояния, что иногда приводит к формированию неправильной тактики лечения и развитию "ложного" лабильного диабета [6].

Неврозоподобные расстройства встречались в 3 раза чаще у детей 1-й группы ( $p < 0,05$ ); их развитие может сопровождаться ухудшением мотивации к обучению, соблюдению режима, тенденцией к неудовлетворительному метаболическому контролю [17]. Признаки церебрального синдрома выявлялись в дебюте заболевания у всех детей 1-й группы и у 48,3% детей 2-й группы; к концу периода наблюдения они отмечались у всех пациентов. У 12% детей 1-й группы на 3-м году заболевания выявлялись мотивационные нарушения в виде эпизодических приступов булимии или анорексии, немотивированной жажды или, напротив, сниженного ощущения жажды, патологической сонливости в

дневное время. Подобные расстройства, свидетельствующие о глубокой дисфункции гипоталамических и лимбико-ретикулярных структур мозга [2], вели к определенным сложностям в поддержании хорошего метаболического контроля заболевания.

В дебюте СД колебания уровня глюкозы в крови детей 1-й группы превышали показатели у детей 2-й группы (рис. 3), возрастая к концу 3-го года наблюдения. Если в результате наблюдения и мониторинга гликемии в течение месяца выявлялось не менее 10 гипо- и гипергликемических эпизодов, то приходилось считаться с лабильным течением болезни. К концу 3-го года констатировано нестабильное состояние метаболического контроля у 29,2% детей 1-й группы и у 10,0% детей 2-й группы ( $p < 0,05$ ). У детей 1-й группы наблюдалось более выраженное, чем во 2-й группе, повышение уровня HbA1c ( $p < 0,01$ ).

Влияние перенесенных в перинатальном периоде неврологических расстройств на течение СД у детей, по нашему мнению, опосредуется значительными нарушениями гипоталамо-гипофизарной системы (см. схему). Своевременная и правильная оценка этого влияния, превентивная коррекция развивающихся нарушений ЦНС могут способствовать снижению числа неблагоприятно протекающих форм СД у детей и уменьшению риска развития сосудистых осложнений заболевания.

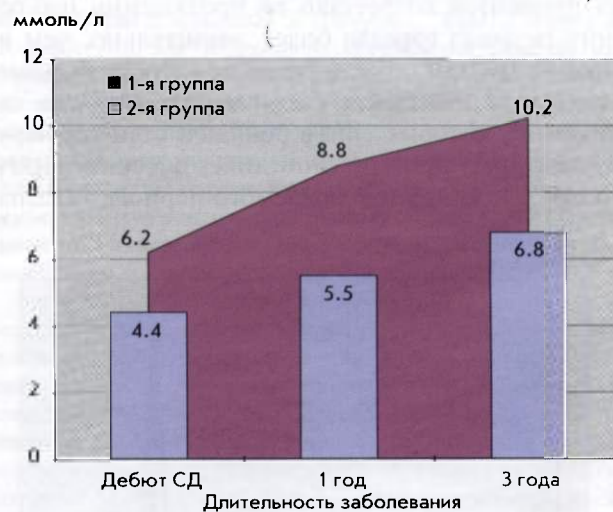
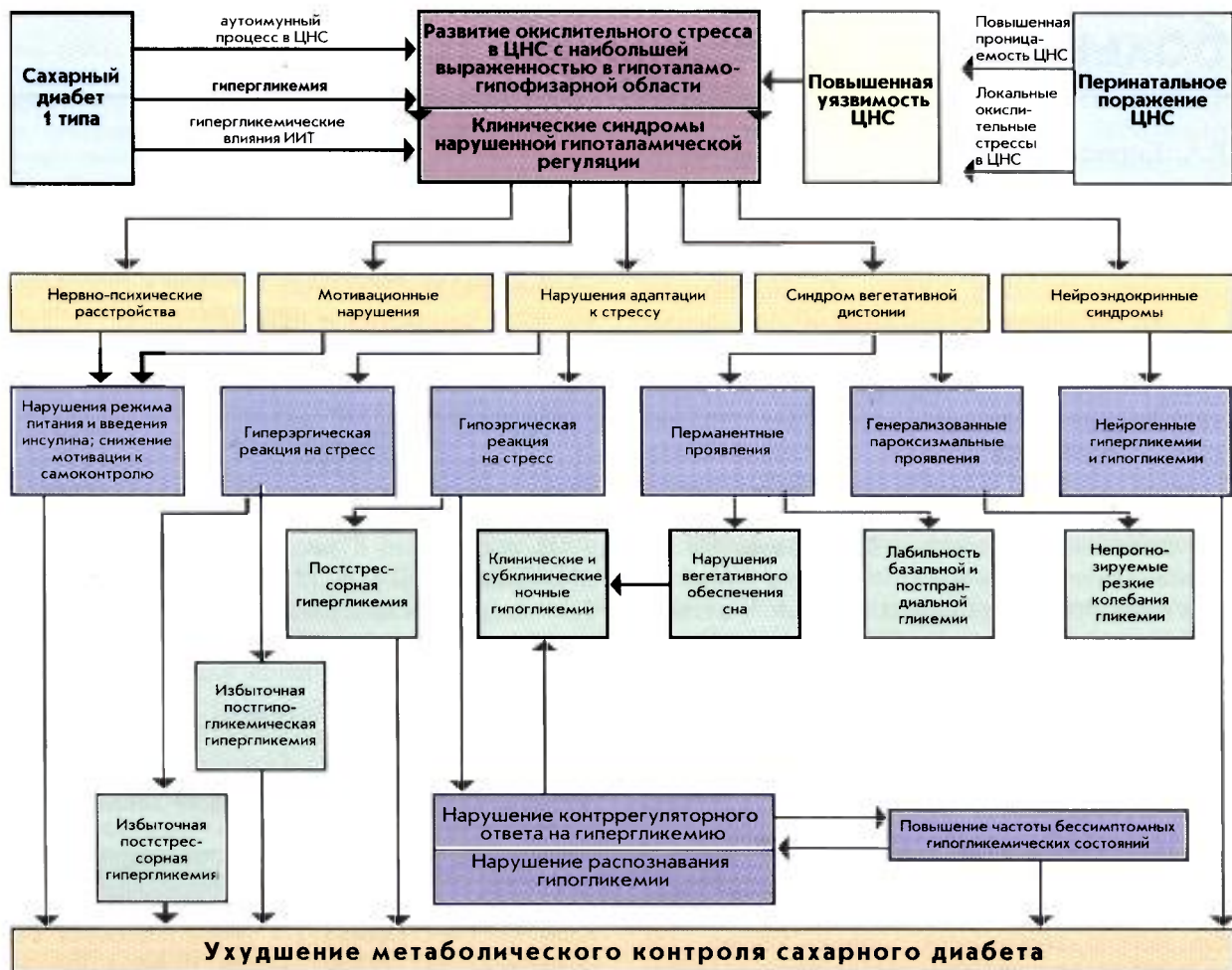


Рис. 3. Колебания гликемии в течение суток у детей с СД.

### Патогенетические механизмы реализации влияния перенесенного перинатального поражения ЦНС на течение СД у детей



### Литература

- Арзамасцева Л.В. Медико-социальное исследование детей, больных сахарным диабетом: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1991.
- Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика. Руководство для врачей Под ред. А.М.Вейна. — М., 1998.
- Касаткина Э.П. Сахарный диабет у детей. — М., 1996.
- Миридонов В.Т. Церебральные пароксизмы в детской неврологической клинике: Руководство для врачей. — Пермь, 1994.
- Осокина И.В. Иммуногенетические и гормонально-метаболические особенности инсулинзависимого сахарного диабета в раннем детском возрасте: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1992.
- Прихожан В.М. Поражение нервной системы при сахарном диабете. — М., 1981.
- Ратнер А.Ю. Поздние осложнения родовых повреждений нервной системы. — Казань, 1990.
- Сидорова И.С., Макаров И.О. Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1995. — № 2.
- Телушкин П.К. Пробл. эндокринологии. — 1998. — Т. 44, № 3. — С. 35-37.
- Федорова М.В., Гурьева В.М., Ларичева И.П. и др. Материалы 1 Российского диабетологического конгресса. М., 1998. — С. 328.
- Хайсман А.Е. Сб. Вопросы теоретической и клинической психоэндокринологии. — М., 1989. — С. 110-116.
- Швыркова Н.А. // Пробл. эндокринологии. — 1995. — № 2. С. 39-45.
- Якунин Ю.А. Перминов В.С. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1993. — № 2. С. 20-24.
- Dahlquist G.G. // Lakartidningen. — 1996. — Vol. 93, N 30-31. — P. 2679-2680.
- Eiber R., Berlin I., Grimaldi A., Bisslerbe J.C. // Encephal — 1997. — Vol 23, N 5. — P. 351-357.
- Kobayashi T., Yabe S., Kikuchi T. Et al. // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20, N 5. — P.864.
- Kovaks M., Mukerji P., Drash A., Iyengar S. // Diabetes Care. — 1995. — Vol. 18, N 12. — P. 1592-1599.
- Romero R. // Prenatal and Neonatal Medicine. — 1995. — Vol. 1/ — P/ 8-11.
- Tattersal R.B. // Diabetic Medicine. — 1997. — Vol. 14, N 2. Vol. 14, N 2. — P. 99-110.