

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2023.— № 2.— С. 11—15.

Клінічні вияви периферичної вегетативної недостатності у дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу (ретроспективні та проспективні дослідження)

**Е.А. Михайлова, Д.А. Мітельов**

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Харків

У клінічній практиці часто спостерігають різноманіття ускладнень цукрового діабету (ЦД) 1 типу у дітей та підлітків. Серед них переважають ураження центральної та периферичної нервової системи. Терміном «периферична вегетативна недостатність» (ПВН) позначають комплекс вегетативних виявів при ураженні периферичного (сегментарного) відділу вегетативної нервової системи на тлі ЦД.

Мета роботи — визначити клінічну типологію ПВН у дітей, хворих на ЦД 1 типу, у 1980–1990 рр. (ретроспективні дослідження) та 2012–2022 рр. (проспективні дослідження).

Матеріали та методи. Дослідження проведено на базі відділення ендокринології Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України. Обстежено 605 пацієнтів (у 1980–1990 рр. — 285 (126 дітей та 159 підлітків), у 2012–2022 рр. — 320 (186 дітей і 134 підлітки)). Усім пацієнтам проведено соматичне, неврологічне та клінічне обстеження.

Результати та обговорення. У дітей та підлітків, хворих на ЦД 1 типу, клінічні вияви ПВН були представлені в усіх фізіологічних системах організму та часто перебігали під маскою різних соматичних захворювань. Найтипівшими клінічними синдромами ПВН у дітей та підлітків є ортостатична гіпотензія, тахікардія у стані спокою, гіпогідроз, гастропарез, запори, нетримання сечі. Частота виявлення синдромів ПВН у 2012–2022 рр. була меншою, ніж у 1980–1990 рр., завдяки застосуванню новітніх технологій лікування ЦД.

Висновки. Лабільний тяжкий перебіг ЦД 1 типу у дітей часто спричиняє розвиток вегетативних порушень, які є предикторами і виявом неврологічних розладів. У міру збільшення загальної тривалості захворювання та незадовільної компенсації вуглеводного обміну зростає кількість функціональних органічних неврологічних ускладнень. Ушкодження незрілих мозкових структур впливає на подальший їхній розвиток і формує підґрунтя для неврологічних ускладнень у старшому віці.

Ключові слова: цукровий діабет, периферична вегетативна недостатність, діти, підлітки.

Вегетативні розлади, зокрема їхня природа, клінічні вияви та лікування, є однією з актуальних проблем сучасної медицини [13]. Як показали численні епідеміологічні дослідження, у загальній

популяції вегетативні порушення трапляються у 25–80 % випадків, починаючи з пубертатного віку. Зазвичай вегетативні порушення є вторинними, виникають на тлі багатьох психічних, неврологіч-

них і соматичних захворювань, що зумовлює виразну синдромальність вегетативних порушень. Розлади вегетативного забезпечення діяльності (недостатня або надмірна) порушують поведінку людини й оптимальну адаптацію.

Виділяють сегментарну вегетативну систему та надсегментарну. Якщо патологія надсегментарного відділу вегетативної нервової системи (ВНС) представлена переважно психовеgetативним синдромом з перманентними і пароксизмальними вегетативними порушеннями, то ураження сегментарних (периферичних) апаратів ВНС має переважно органічний характер і виявляється комплексом різноманітних вісцеральних порушень та вегетативних розладів у кінцівках. Терміном «периферична вегетативна недостатність» (ПВН) позначають комплекс вегетативних виявів, що виникають при ураженні периферичного (сегментарного) відділу ВНС.

Серед форм ПВН найбільш значущими є кардіальна (серцево-судинна), гастроінтестинальна, уrogenітальна, респіраторна та судомоторна.

Вегетативні порушення спричиняють ендокринні, системні та метаболічні захворювання [13]. Із ендокринних найчастіше — цукровий діабет (ЦД) 1 типу.

Цукровий діабет 1 типу (інсулінозалежний) — це захворювання зі спадковою схильністю, яке виникає після впливу провокувальних чинників (стрес, контакт з вірусами тощо). Це призводить до запуску автоімунного процесу: з'являються антитіла до антигенів острівцевих клітин підшлункової залози та відбувається руйнування β-клітини, що спричиняє абсолютну інсулінову недостатність. Захворювання вважають довічним. Недавно отримано дані про можливість позбавлення дитини від нього.

У дитячому та підлітковому віці найпоширенішими ускладненнями ЦД 1 типу є діабетична енцефалопатія (ДЕП), діабетична полінейропатія (периферична дистальна сенсомоторна полінейропатія) і вегетативна (автономна) нейропатія. Вегетативні порушення при діабетичній нейропатії можуть бути органоспецифічними (наприклад, гастропарез) або системними (наприклад, ортостатична гіпотензія).

Патогенетичною основою ураження головного мозку при ЦД є діабетичні мікроангіопатії та макроангіопатії, що призводять до дистрофічних і гіпоксичних змін, спричиняючи структурні порушення, іноді незворотні [2]. Багато авторів вважають, що ураження цереброваскулярної системи зумовлені складними порушеннями обміну речовин, в основі яких лежить інсулінова недостатність [10]. На думку інших дослідників, провідну роль у порушенні мозкового кровообігу відіграє атеросклероз, який у хворих на ЦД розвивається раніше і швидше прогресує, ніж в осіб без ЦД [1, 3–7]. Розвиток діабетичної нейропатії може передувати клінічній маніфестації основного захворювання.

У разі тривалості захворювання понад 5–7 років різні вияви діабетичної нейропатії спостерігають практично у кожного пацієнта (навіть при повноцінній гіпоглікемічній терапії) [2]. Тканина нервової системи найчутливіша до змін рівня глюкози й однією з перших виявляє реактивність у відповідь на декомпенсацію вуглеводного обміну. Імовірність виникнення і перебіг діабетичної нейропатії та енцефалопатії залежить від стану і функціонування нервової системи (центральної та вегетативної) як на тлі ЦД, так і до його маніфестації [1, 7]. Установлено, що розвиток ДЕП відбувається з переважним ураженням структур лімбіко-ретикулярного комплексу мозку в результаті складної взаємодії патологічних процесів (нейрональної гіпоксії, реактивного гліозу, підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єра, зниження нейротрофічного захисту, активації продукції оксиду А, ендотеліальної дизрегуляції), що призводить до погіршення цереброваскулярного забезпечення і нейрофізіологічних процесів у серединних структурах мозку та підвищення рівня гіпоксії в період нічного сну [11, 12]. Структурні зміни речовини головного мозку є важливою діагностичною і прогностичною складовою прогресивної ДЕП, але вони описані переважно у дорослих, досліджень у підлітковому віці мало [8, 9].

Мета роботи — визначити клінічну типологію периферичної вегетативної недостатності у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, у 1980–1990 рр. (ретроспективні дослідження) та 2012–2022 рр. (проспективні дослідження).

Матеріали та методи

Дослідження проведено на базі відділення ендокринології Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України. Обстежено 605 пацієнтів (у 1980–1990 рр. — 285 (126 дітей та 159 підлітків), у 2012–2022 рр. — 320 (186 дітей і 134 підлітки)). Усім пацієнтам проведено соматичне, неврологічне та клінічне обстеження.

Результати та обговорення

Ураження нервової системи при ЦД 1 типу у дітей має низку особливостей порівняно з ЦД 2 типу у дорослих: повільний, поступовий розвиток клінічних симптомів, тривала відсутність специфічних ознак діабетичної нейропатії (центральної та периферичної), замаскованість нейродіабетичних ускладнень у вигляді скарг астеничного характеру за рахунок добрих компенсаторних здібностей дитячого організму.

Патологія нервової системи при ЦД 1 типу у дітей і підлітків є прикладом їхньої пізньої діагностики, лікування та профілактики через помірно виразні клінічні вияви протягом тривалого часу після маніфестації ЦД [11, 12].

Таблиця 1
Частота периферичної вегетативної недостатності у дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу, у 1980—1990 рр.

Симптом	Діти (n = 126)		Підлітки (n = 159)		Разом (n = 285)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>У серцево-судинній системі</i>						
тахікардія у стані спокою або феномен «фіксованого пульсу»	64	50,8	99	62,3*	163	57,2
синкопальний пароксизм	3	2,4	6	3,8	9	3,2
безсимптомні гіпоглікемії	57	45,6	39	24,5	96	33,7
<i>В уrogenітальній системі</i>						
	0	0**	23	14,4**	23	8,1
<i>У системі потовиділення</i>						
гіпогідроз	15	11,9	79	49,7**	94	32,9
ангідроз	0	0**	41	25,8**	41	14,4
<i>У гастроінтестинальній системі</i>						
гастропарез	5	3,9	29	18,2**	34	11,9
діабетична ентеропатія	30	15,1	31	19,6*	61	21,4
хронічні запори	10	23,8	29	18,2	39	13,7

Примітка. Різниця між показниками статистично значуща: *p < 0,05; **p < 0,001.

Таблиця 2
Частота периферичної вегетативної недостатності у дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу, у 2012—2022 рр.

Симптом	Діти (n = 186)		Підлітки (n = 134)		Разом (n = 320)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>У серцево-судинній системі</i>						
тахікардія у стані спокою або феномен «фіксованого пульсу»	34	18,3	53	39,5 *	87	27,2
синкопальний пароксизм	3	1,6	6	4,5**	9	2,8
безсимптомні гіпоглікемії	39	20,9*	19	14,2	58	18,1
<i>В уrogenітальній системі</i>						
	0	0	12	8,9***	12	3,8
<i>У системі потовиділення</i>						
гіпогідроз	10	5,4	58	43,3***	68	21,3
ангідроз	0	0	34	25,4***	34	10,6
<i>У гастроінтестинальній системі</i>						
гастропарез	9	4,8	27	20,1**	36	11,3
діабетична ентеропатія	21	11,3	19	14,2	40	12,5
хронічні запори	10	5,4	14	10,4	24	7,5

Примітка. Різниця між показниками статистично значуща: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001.

Нами встановлено, що у дітей і підлітків, хворих на ЦД 1 типу, клінічні вияви ПВН були представлені в усіх фізіологічних системах організму та часто перебігали під маскою різних соматичних захворювань. Найтипівішими клінічними синдромами ПВН у дітей та підлітків, хворих на ЦД, є ортостатична гіпотензія, тахікардія у стані спокою, гіпогідроз, гастропарез, запори, нетримання сечі (табл. 1 та 2).

У 1980—1990 рр. переважали ПВН у кардіоваскулярній системі: тахікардію у стані спокою або феномен «фіксованого пульсу» статистично значущо частіше реєстрували у підлітків, ніж у дітей (50,8

і 62,3 % відповідно; p < 0,05). Безсимптомні гіпоглікемії виявлено у 45,6 % дітей та 24,5 % підлітків. Загалом цей показник становив 33,7 %, що варто уваги спеціалістів з нейродіабетології. Клінічна картина гіпоглікемії найчастіше була атиповою та характеризувалася занепокоєнням і некерованою поведінкою. Часті нерозпізані гіпоглікемії формували на ранніх етапах захворювання ДЕП (у 100 %) з неврологічними (функціональними та функціонально-органічними) і психічними розладами.

Варта уваги наявність у підлітків у 1980—1990 рр. таких клінічних виявів ПВН, як гіпогідроз (49,7 та 11,9 % відповідно; p < 0,001) і ангідроз

(0,0 та 25,8 %; $p < 0,005$). Порушення потовиділення — це синдромокомплекс, що свідчить про тяжкий лабільний перебіг ЦД у дітей і підлітків. Він є результатом ураження еферентних судомоторних симпатичних апаратів (бічні роги спинного мозку, вегетативні ганглії симпатичного ланцюга, прегангліонарні та постгангліонарні симпатичні волокна), що визначається механізмом основного захворювання. У шлунково-кишковій системі ПВН виявлялась у дітей та підлітків порушенням моторики.

Шлунково-кишкові симптоми (нудота, блювання, відчуття «переповненого» шлунка після їди, диспепсія) у дітей із ЦД часто були неспецифічними та непостійними. Симптоми були пов'язані з аліментарним чинником, їхня виразність залежала від ступеня порушення парасимпатичної і симпатичної іннервації кишечника.

Гастропарез реєстрували частіше у підлітків (18,2 та 3,9 % відповідно; $p < 0,001$), діарею — статистично значущо у дітей (23,8 і 19,6 %; $p < 0,05$), запори частіше у дітей — (23,8 та 18,2 %; $p < 0,05$). Особливістю перебігу ЦД 1 типу в ранньому дитячому віці (до 3 років) є частий розвиток ентеропатії, яка, з одного боку, є виявом діабетичної периферичної нейропатії, а з іншого — призводить до розвитку синдрому мальабсорбції, порушення всмоктування вуглеводів та, як наслідок, непередбачуваних гіпоглікемій. У групі дітей віком до 3 років ($n = 30$) диспепсичні явища спостерігали у кожного.

Порушення функції сечового міхура при ПВН (натужування при сечовипусканні, відчуття неповного випорожнення сечового міхура, приєднання вторинної уроінфекції (цистит, пієлонефрит, вульвовагініт)) виявляли найчастіше у дівчаток-підлітків (23,1 %). Зазначений синдромокомплекс спричинений залученням у патологічний процес парасимпатичної іннервації детрузора та симпатичних волокон, що йдуть до внутрішнього сфінктера. Діабетична цистопатія з гіперрефлексією детрузора часто призводила до помилок у терапії через труднощі з диференційною діагностикою, а також через складність та інвазивність методів (цистометрія, цистоуретрографія, ультразвукова сонографія сечового міхура). Відсутність інформативних діагностичних тестів для дослідження вторинної ПВН у сечостатевої системі у хворих підлітків із ЦД 1 типу призводила до порушення соматичного здоров'я та психосоціального функціонування.

Поява нових удосконалених видів інсуліну та нових методів його введення (помпова інсуліноте-

рапія) і моніторингу суттєво поліпшила показники компенсації вуглеводного обміну у хворих на ЦД 1 типу, зменшила частоту виявів ускладнень з боку різних систем (див. табл. 2).

Аналіз типології та частоти ПВН у дітей та підлітків з ЦД 1 типу у 2012–2022 рр. виявив більшу поширеність симптомів ПВН у серцево-судинній системі у вигляді тахікардії у підлітків порівняно з дітьми (39,5 і 18,3 % відповідно; $p < 0,05$), тоді як гіпоглікемію статистично значущо частіше реєстрували у дітей (20,9 і 14,2 %; $p < 0,05$). Симптоми ПВН у сечостатевої системі спостерігали лише у підлітків (8,9 або 3,8 % у групі в цілому), симптоми ПВН у системі потовиділення у вигляді гіпогідрозу — статистично значущо частіше у підлітків (43,3 і 5,4 %; $p < 0,001$), ангідрозу — лише у підлітків (25,4 %). Поширеність гастропарезу була більшою серед підлітків (20,1 і 4,8 % відповідно; $p < 0,01$).

Дослідження показало, що в останнє десятиліття спостерігалось статистично значуще зменшення частоти ПВН у серцево-судинній системі у дітей порівняно з показниками у 1980–1990 рр. (57,2 і 27,2 % відповідно; $p < 0,01$). Спостерігається тенденція до зниження рівня безсимптомної гіпоглікемії (33,7 і 18,1 %), частоти симптомів ПВН у сечостатевої системі (8,1 і 3,8 %; $p < 0,01$), системі потовиділення (39,2 і 21,3 %; $p < 0,05$), шлунково-кишкової системі (21,4 і 12,5 %). Тому вияви ПВН у дітей і підлітків з ЦД 1 типу є полісистемними і неспецифічними.

Клініко-порівняльний аналіз симптомів та синдромів ПВН у дітей і підлітків із ЦД 1 типу в різні роки виявив, що незалежно від нововведень у терапії перебіг захворювання в дитячому віці тяжкий і потребує клінічної диференціації та компетентності фахівців з дитячої нейродіабетології.

Висновки

Згідно з отриманими даними лабільний тяжкий перебіг ЦД 1 типу у дітей часто спричиняє розвиток вегетативних порушень, які є предикторами і виявом неврологічних розладів. У міру збільшення загальної тривалості захворювання та незадовільної компенсації вуглеводного обміну зростає кількість функціональних органічних неврологічних ускладнень. Ушкодження незрілих мозкових структур впливає на подальший їхній розвиток і становлення та формує підґрунтя для неврологічних ускладнень у старшому віці.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, збір матеріалу, редагування — Е.А. Михайлова, збір та обробка матеріалу, написання тексту, статистична обробка — Д.А. Мітельов.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вотякова ОИ, и др. Изменение мозгового кровотока у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа в динамике заболевания. Сахарный диабет. 2005;4:36-39.
2. Котов СВ. Диабетическая нейропатия. М.: Медицина; 2000. 227 с.
3. Маркин СП. Поражения нервной системы у пациентов с сахарным диабетом. Журнал неврологии и психиатрии. 2012;77-80.
4. Мищенко ТС, Перцева ТГ, Мищенко ВН. Сахарный диабет и цереброваскулярные заболевания. Международный неврологический журнал. 2005;4:62-64.
5. Мищенко ТС. Сахарный диабет и цереброваскулярные заболевания: взгляд невролога. Здоров'я України. 2011;1:39.
6. Перцева ТГ. Особливості перебігу дисциркуляторної енцефалопатії у хворих з цукровим діабетом II типу: автореф. дис. ...канд. мед. наук: спец. 14.01.15 «Нервові хвороби». Харків: ДУ «ІНПН АМНУ»; 2008. 22 с.
7. Сасенко ЯА, Коваленко АВ, Маньковський БМ. Стан екстра- та інтракраніального кровообігу у хворих на цукровий діабет 1 типу. Укр неврологічний журн. 2013;2:39-42.
8. Acherjya GK, Uddin MM, Chowdhury MJ, Srinivasan A. Central Nervous System Manifestations in Diabetes Mellitus — A Review. Journal of Medicine. 2017;18(2):109-112. doi: 10.3329/jom.v18i2.33689.
9. Lara C, et al. Brain Function Differences in Children With Type 1 Diabetes: A Functional MRI Study of Working Memory. Diabetes. 2020 Aug;69(8):1770-1778. doi: 10.2337/db20-0123.
10. Mijnhout GS, et al. Diabetic encephalopathy: a concept in need of a definition. Diabetologia. 2006;49:1447-1448.
11. Mitelov D, Mykhailova I. Diabetic encephalopathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. World Congress on Neurology. 2021:43.
12. Mitelov D. Technology of medical and psychological care of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. RS Global — World Science [Internet]. 2020 Nov.23 [cited 2023 Jul.7];(9(61)). <https://rsglobal.pl/index.php/ws/article/view/1676>.
13. Vejn AM. Autonomic dysfunction: clinical features, treatment, diagnosis. M.: Medical News Agency; 2003.

Clinical manifestations of peripheral vegetative insufficiency in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (retrospective and prospective investigations)

E.A. Mykhailova, D.A. Mitelov

SI «Institute of Child and Adolescent Health of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

The variety of complications of type 1 diabetes mellitus (DM) in children and adolescents are often observed in clinical practice. Among them, damage to the central and peripheral nervous system prevails. The term «peripheral vegetative insufficiency» (PVI) refers to a complex of vegetative manifestations that occur in the peripheral (segmental) part of the VNS against the DM background.

Objective — to determine the clinical typology of PVN in children with type 1 DM during the period of the years 1980–1990 (retrospective investigation) and in the period of the years 2012–2022 (prospective study).

Materials and methods. The study was conducted on the basis of the Department of Endocrinology of the SI «Institute of Child and Adolescent Health of the NAMS of Ukraine». Examinations involved 605 pediatric patients: 285 patients (126 children and 159 adolescents) in the retrospective study, and 320 subjects (186 children and 134 adolescents) in the group of prospective study. All patients underwent somatic, neurological, and clinical examinations.

Results and discussion. It has been determined that in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus, PVI clinical manifestations were present in all physiological body systems and often occur under the mask of various somatic diseases. The most typical PVI clinical syndromes in pediatric patients with DM included orthostatic hypotension, tachycardia at rest, hypohidrosis, gastroparesis, constipation, and urinary incontinence. The incidence of PVI syndromes in the groups of patients in the prospective study (years 2012–2022) was lower than in the retrospective study (years 1980–1990) owing to the use of the novel technologies for the DM treatment.

Conclusions. The labile, severe course of type 1 diabetes mellitus in children often triggers the development of autonomic disorders, which are predictors and manifestations of neurological disorders. As the overall duration of the disease increases and carbohydrate metabolism is not compensated properly, the number of functional organic neurological complications increases. Damage to immature brain structures affects their further development and forms the basis for the long-term neurological complications in older age.

Keywords: diabetes mellitus, peripheral autonomic insufficiency, children, adolescents.