

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ (ОБЗОР)

Ю. В. Быков — ФГБОУ ВО «Ставропольский ГМУ» Минздрава России, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, кандидат медицинских наук; **В. А. Батури** — ФГБОУ ВО «Ставропольский ГМУ», заведующий кафедрой клинической фармакологии с курсом ДПО, профессор, доктор медицинских наук.

DIABETIC ENCEPHALOPATHY IN PEDIATRIC DIABETES MELLITUS: PATHOPHYSIOLOGY AND CLINICAL MANIFESTATIONS (REVIEW)

Yu. V. Bykov — Stavropol State Medical University, Instructor of the Department of Anesthesiology, PhD; **V. A. Baturin** — Stavropol State Medical University, Head of Department of Clinical Pharmacology with a Course of APE, Professor, DSc.

Дата поступления — 06.09.2021 г.

Дата принятия в печать — 18.02.2022 г.

Быков Ю. В., Батури В. А. Диабетическая энцефалопатия при сахарном диабете в детском возрасте: патофизиология и клинические проявления (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2022; 18 (1): 46–49.

Цель: представить современные научные сведения, касающиеся патофизиологических и клинических особенностей диабетической энцефалопатии (ДЭ) у детей с сахарным диабетом (СД) I типа. Проанализированы 44 научные работы с использованием баз данных Cochrane Library, PubMed, eLibrary.ru, Medscape по поисковым запросам: «сахарный диабет у детей и подростков», «диабетическая энцефалопатия», «патофизиология диабетической энцефалопатии в детском возрасте», «клинические проявления диабетической энцефалопатии в детском возрасте». Временной интервал анализируемой литературы: 2008–2021 г. Представлены общая характеристика, этиология, патофизиология и клинические проявления ДЭ у детей и подростков на фоне СД I типа. Сделан вывод о том, что понимание механизмов развития данного осложнения и своевременная диагностика помогут минимизировать прогрессирование нарушения центральной нервной системы у данного контингента больных.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая энцефалопатия, дети и подростки.

Bykov YuV, Baturin VA. Diabetic encephalopathy in pediatric diabetes mellitus: pathophysiology and clinical manifestations (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2022; 18 (1): 46–49.

Objective: to present up-to-date scientific information concerning the pathophysiological and clinical features of diabetic encephalopathy (DE) in children with type 1 diabetes mellitus (DM). A total of 44 publications were analyzed, obtained from the Cochrane Library, PubMed, eLibrary.ru and Medscape using the following search queries: “diabetes mellitus in children and adolescents”, “diabetic encephalopathy”, “pathophysiology of diabetic encephalopathy in childhood” and “clinical manifestations of diabetic encephalopathy in childhood”. The analyzed literature was published in the year range of 2008 to 2021. This work provides a general overview and describes the etiology, pathophysiology and clinical manifestations of DE in children and adolescents in the setting of type 1 DM. It comes to a conclusion that an understanding of the mechanisms of development of this complication, coupled with timely diagnosis, will help minimize the progression of central nervous system damage in this category of patients.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic encephalopathy, children and adolescents.

Введение. Сахарный диабет (СД) I типа — хроническое нарушение обмена веществ, характеризующееся дефицитом инсулина и последующей гипергликемией, которое диагностируется почти у 15 млн детей во всем мире [1, 2]. В последние годы наблюдается бурный рост исследований, изучающих влияние СД на центральную нервную систему (ЦНС) и нейрокогнитивные функции [3]. Однако основное внимание исследователей при изучении

СД обращено в первую очередь на проблематику взрослого контингента больных (особенно при СД II типа), в то время как пациентам детского возраста с СД этой проблеме уделяется меньше внимания [3, 4]. Как мы покажем ниже, развивающийся головной мозг ребенка претерпевает значительные анатомо-физиологические изменения в детском возрасте [5] и в результате становится уязвимым для возникновения разнообразных нейрокогнитивных осложнений на фоне хронических заболеваний (в том числе и при СД) [6]. Поскольку глюкоза является основным источником энергии для головного мозга [7], вари-

бельность гликемии, которая наблюдается у детей с СД I типа, представляет собой потенциальную угрозу для развития головного мозга в детском возрасте [1, 8]. Несмотря на улучшение гликемического контроля, связанного с разработкой техник непрерывного мониторинга глюкозы, поддержания диеты, большинству детей с СД I типа достаточно трудно поддерживать оптимальный уровень глюкозы в крови [9]. Таким образом, понимание того, как СД I типа влияет на анатомию формирующегося головного мозга, может помочь разработать новые подходы к улучшению качества медицинской помощи у таких больных [10]. Учитывая эти проблемы, исследования в области диабетической энцефалопатии (ДЭ) при СД I типа в детской практике в последнее время привлекли повышенное внимание [8, 11–13]. Актуальность проблемы ДЭ в детской практике определяется большой распространенностью этого патологического состояния, которая может быть диагностирована у детей СД I типа уже в течение двух лет от начала манифестации данного заболевания [13].

Цель — представить современные научные сведения, касающиеся патофизиологических и клинических особенностей диабетической энцефалопатии у детей с сахарным диабетом I типа.

Проанализированы 44 научные работы с использованием для поиска баз данных Cochrane Library, PubMed, eLibrary.ru, Medscape по запросам: «сахарный диабет у детей и подростков», «диабетическая энцефалопатия», «патофизиология диабетической энцефалопатии в детском возрасте», «клинические проявления диабетической энцефалопатии в детском возрасте». Временной интервал анализируемой литературы: 2008–2021 гг.

Терминология и общая характеристика диабетической энцефалопатии. Специальный термин «диабетическая энцефалопатия» был введен в клиническую практику еще в середине XX в. (в 1950 г.), однако в практике детской эндокринологии он не употреблялся долгое время, несмотря на существовавшие яркие клинические проявления данного осложнения у детей и подростков на фоне течения СД I типа [12]. В те годы под ДЭ было принято понимать выраженную церебральную патологию, возникающую под влиянием острых, подострых и хронических обменных и сосудистых нарушений, которая клинически проявлялась «неврозоподобными дефектами, органической неврологической и вегетативной симптоматикой» [13]. Согласно современным взглядам ДЭ в детском возрасте характеризуют как хроническую цереброваскулярную патологию, которая может проявляться как клиническими неврологическими синдромами, так и субклинической симптоматикой, которая выявляется только при специальных нейропсихологических или нейрофизиологических исследованиях [14].

В патогенезе ДЭ первичное значение придают нарушению морфофункциональной зрелости структур ЦНС, в первую очередь головного мозга [15], что достаточно часто происходит именно при СД в детском возрасте. Клинические проявления ДЭ крайне разнообразны и зависят от возраста ребенка [15]. У детей в младшем возрасте (до трех лет) часто диагностируется темповая задержка как психического, так и двигательного развития в виде нарушения координации при выполнении сложных целенаправленных движений [13]. В пубертатный период характерными признаками ДЭ являются школьная дезадаптация, расстройства поведения, а также когнитивные рас-

стройства [13]. При субклиническом течении ДЭ по общему интеллектуальному развитию дети с СД I типа могут и не отставать от сверстников, но при этом испытывают определенные трудности школьного обучения и социальной адаптации [11, 15].

Нарушения морфологии головного мозга при сахарном диабете — фундамент для развития диабетической энцефалопатии. В детстве головной мозг ребенка претерпевает значительные структурные и функциональные изменения, имеет высокие метаболические потребности, делая его особенно уязвимым для экстремальных значений гликемии [16]. Только когда исследователи начали использовать методы магнитно-резонансной томографии, появились убедительные доказательства того, что СД I типа в детском возрасте сопровождается явными структурными изменениями в головном мозге [17]. Например, многочисленными исследованиями показано снижение плотности серого вещества во многих областях коры головного мозга и микроструктурные аномалии в основных трактах белого вещества в головном мозге детей при СД I типа [17–21]. Показано также [17, 19], что дети (особенно раннего возраста младше пяти лет) с СД I типа демонстрируют выраженные нарушения в морфологии головного мозга по сравнению со здоровыми детьми без СД, в том числе в областях, лежащих в основе исполнительной функции: префронтальной коре, переднем островке и мозжечке. Согласно некоторым исследованиям, хроническое воздействие гипергликемии было связано с уменьшением объема гиппокампа и таламуса [16]. Доказано, что области головного мозга, находящиеся в стадии развития на тот момент, когда ребенок впервые заболевает СД, наиболее уязвимы, чем те области, которые уже сформировались [3]. Известно, что анатомические нарушения головного мозга наиболее выражены у тех детей, у которых развивался СД в раннем возрасте, и эти изменения были очевидны уже в течение двух лет от начала заболевания [22], хотя нарушения морфологии были отмечены уже и на более ранних сроках развития СД I типа [17].

Причины диабетической энцефалопатии у детей с сахарным диабетом I типа. Патофизиологические механизмы, лежащие в основе ДЭ, связанных с СД I типа, в детском и подростковом возрасте сложны и многофакторны [23]. Они могут быть связаны с частыми колебаниями уровня глюкозы, генетическими и стрессорными факторами [16]. Рассмотрим основные факторы, которые могут привести к ДЭ у детей с СД I типа более подробно.

Вариабельность гликемии. Вопрос о том, оказывает ли вариабельность гликемии при СД I типа дезадаптивное влияние на развитие ЦНС, привлекает внимание как эндокринологов, так и нейробиологов уже не одно десятилетие [8]. Давно выявлено, что поддержание нормального метаболизма в головном мозге требует непрерывного поступления глюкозы [6, 24, 25], поэтому влияние вариабельности гликемии на развитие и функционирование головного мозга представляет собой перспективную область физиологического и клинического интереса [26]. Так, дети и подростки более чувствительны к колебаниям глюкозы, чем взрослые, из-за более высокой скорости метаболических процессов, происходящих в головном мозге [24]. С. Ryan [27], а также G. J. Biessels, I. J. Deary и С. M. Ryan [28] предположили, что именно период раннего детства (первые 5–7 лет жизни) является особенно критическим для поражения ЦНС

в связи с ее незрелостью на фоне хронических заболеваний. В двух работах С. Ryan было выдвинуто предположение о том, что дисгликемические проявления в момент диагностики впервые выявленного СД I типа могут резко повысить у ребенка уязвимость ткани головного мозга к будущей вариабельности гликемии. Повышение концентрации глюкозы в крови может временно увеличить проницаемость гематоэнцефалического барьера, позволяя глюкозе проникать в головной мозг в большем количестве и потенциально негативно влиять на целостность нейронов [27]. И гипо-, и гипергликемия могут способствовать когнитивным нарушениям при СД I типа, что рассматривается как одно из проявлений ДЭ [23, 24, 29]. Помимо того, вариабельность гликемии на фоне СД I типа негативно влияет на процессы миелинизации в головном мозге и может быть связана с нарушением двигательной и зрительной функций головного мозга, а несколько позже — памяти и внимания [24]. Показано, что дети младшего возраста с СД I типа особенно восприимчивы к резким колебаниям гипер- и гипогликемии, а также неспособны достоверно сообщать о признаках или симптомах гипогликемии [30], что в будущем приводит к проявлениям ДЭ. Таким образом, исследования показывают, что у детей с СД I типа хроническая гипергликемия и частые эпизоды гипогликемии во время течения данного заболевания связаны с когнитивными нарушениями (одно из важнейших проявлений ДЭ) и изменениями структуры головного мозга [31, 32].

Генетические и стрессорные факторы риска.

Генетика и некоторые стрессорные факторы, вероятно, являются важными факторами, способствующими развитию ДЭ при СД I типа, хотя это относительно малоизученная область [3]. Стресс в раннем возрасте может быть одним из важных факторов когнитивных нарушений при СД I типа [3]. Существует обширная литература, в которой показано влияние острого или хронического стресса на развивающуюся ЦНС, особенно на гиппокамп и лобные доли [33–35], области, которые, как известно, особенно уязвимы при СД I типа в детском возрасте. Низкий экономический статус и семейные конфликты в семье, также негативно влияют на развитие головного мозга в детском возрасте на фоне данной патологии [36].

Было показано, что такой когнитивный дефицит вызывает круговой паттерн ДЭ, в результате чего хроническая вариабельность гликемии приводит к определенным когнитивным нарушениям, которые, в свою очередь, приводят к нарушению способности контролировать и поддерживать адекватный уровень сахара в крови и, таким образом, к дальнейшему снижению когнитивных функций [36–38].

Проявления диабетической энцефалопатии у детей с сахарным диабетом I типа. Как показывают литературные источники [39–41], проявления ДЭ на фоне СД I типа в первую очередь включают снижение показателей интеллекта, скорости внимания и психомоторной скорости, зрительного восприятия, когнитивной и исполнительных функций. Исследования, сфокусированные на выявлении когнитивных изменений, испытываемых детьми с СД I типа, сообщили о нарушениях исполнительного функционирования, включая рабочую память [42]. По данным некоторых авторов [3], когнитивные нарушения при СД I типа клинически выражены по сравнению со здоровыми детьми. Принято считать, что когнитивные нарушения при СД I типа в значительной степени зависят от возраста, в котором произошел дебют

СД (чем младше возраст, тем больше выраженность когнитивных нарушений по ходу взросления ребенка) [3]. Неслучайно несколько исследований показали, что дети с диагнозом СД I типа в раннем возрасте (младше четырех лет) могут подвергаться большему риску развития нейрокогнитивного дефицита по сравнению с детьми в более старшем возрасте [39]. Эти нарушения могут начаться на ранней стадии СД I типа и постепенно прогрессировать с возрастом [10, 43], что в конечном итоге негативно повлияет на качество жизни. В соответствии с этим А. Lin с соавт. [44] обнаружили различия в рабочей памяти между группами детей СД I типа и без него.

Заключение. ДЭ представляет собой достаточно частое и серьезное осложнение СД I типа у детей и подростков, связанное с поражением ЦНС на фоне течения данного заболевания. К основным причинам ДЭ в детском и подростковом возрасте относят нарушения морфологии головного мозга, вариабельность гликемии, генетические и стрессорные факторы. Клинические проявления ДЭ (которые могут быть уже диагностированы после двух лет от начала заболевания) включают в себя снижение интеллекта, нарушения когнитивных и исполнительных функций, а также снижение скорости внимания. Достаточно часто ДЭ может иметь субклинические проявления, диагностировать которые можно только при помощи специальных нейрофизиологических методов исследования. При более раннем дебюте СД I типа в детском возрасте клинические проявления ДЭ протекают более тяжело. Новые технологии лечения СД I типа в детском возрасте постоянно совершенствуются и направлены на улучшение гликемического контроля, связанного с разработкой техник непрерывного мониторинга глюкозы, нахождения пациентов в целевом диапазоне, что является основными профилактическими мерами при развитии осложнений, в том числе и при поражении ЦНС (в частности ДЭ).

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

1. Litmanovitch E, Geva R, Rachmiel M. Short and long term neuro-behavioral alterations in type 1 diabetes mellitus pediatric population. *World J Diabetes* 2015; (6): 259–70.
2. Katsarou A, Gudbjornsdottir S, Rawshani A, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers* 2017; (3): 16.
3. Schwartz DD, Wasserman R, Powell PW, Axelrad ME. Neurocognitive outcomes in pediatric diabetes: A developmental perspective. *Curr Diab Rep* 2014; 14 (10): 533.
4. van Duinkerken E, Ryan CM. Preserving cognition in children with diabetes: do alterations in functional network connectivity play a role? *Diabetes* 2017; 66 (3): 574–6.
5. Houston SM, Herting MM, Sowell ER. The neurobiology of childhood structural brain development: conception through adulthood. *Curr Top Behav Neurosci* 2014; (16): 3–17.
6. Anderson V, Spencer-Smith M, Wood A. Do children really recover better? Neurobehavioral plasticity after early brain insult. *Brain* 2011; (134): 2197–221.
7. Languren G, Montiel T, Julio-Amilpas A, Massieu L. Neuronal damage and cognitive impairment associated with hypoglycemia: An integrated view. *Neurochemistry international* 2013; (63): 331–43.
8. Foland-Ross LC, Reiss AL, Mazaika PK, et al. Longitudinal assessment of hippocampus structure in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018. DOI: 10.1111/peidi. 12683.
9. Mauras N, Beck R, Xing D, et al. A randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes in young children aged 4 to < 10 years. *Diabetes Care* 2012; (35): 204–10.
10. Liu K, Song J, Jin J, et al. Abnormal functional connectivity density in new-onset type 1 diabetes mellitus children: A resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Front Psychiatry* 2020; (11): 284.

11. Compas BE, Jaser SS, Reeslund K, et al. Neurocognitive deficits in children with chronic health conditions. *Am Psychol* 2017; 72 (4): 326–38.
12. Mitelev DA. On the problem of prevention of diabetic encephalopathy in children and adolescents. *Veles* 2016; 8–1 (38): 56–9. Russian (Мителев Д. А. К проблеме профилактики диабетической энцефалопатии у детей и подростков. *Велес* 2016; 8–1 (38): 56–9).
13. Madzhidova YaN, Alimova NU, Khasanova NO. Clinical and neurophysiological features of neurocognitive disorders in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Re-health Journal* 2021; 2 (10): 72–8. Russian (Маджидова Я. Н., Алимова Н. У., Хасанова Н. О. Клико-нейрофизиологические особенности нейрокогнитивных расстройств у детей и подростков с сахарным диабетом I типа. *Re-health Journal* 2021; 2 (10): 72–8).
14. Lazareva LA, Tarasenko AA. Analysis of sensorineural disorders in children and adolescents with type I diabetes mellitus. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskiy Vestnik* 2017; 3–3 (20): 129–34. Russian (Лазарева Л. А., Тарасенко А. А. Анализ сенсорных нарушений у детей и подростков с сахарным диабетом I типа. *Таврический медико-биологический вестник* 2017; 3–3 (20): 129–34).
15. Glushchenko VV, Shabanov PD. Minimal brain dysfunction. Moscow: Binom, 2013; 320 p. Russian (Глущенко В. В., Шабанов П. Д. Минимальная дисфункция мозга. М.: Бином, 2013; 320 с.).
16. Arbelaez AM, Semenkovich K, Hershey T. Glycemic extremes in youth with T1DM: the structural and functional integrity of the developing brain. *Pediatr Diabetes* 2013; 14 (8): 541–53.
17. Barnea-Goraly N, Raman M, Mazaika P, et al. Alterations in white matter structure in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37 (2): 332–40.
18. Bednarik P, Moheet AA, Grohn H, et al. Type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycemia are associated with reduced brain gray matter volumes. *Frontiers in Neuroscience* 2017; (11): 529.
19. Aye T, Barnea-Goraly N, Ambler C, et al. White matter structural differences in young children with type 1 diabetes: a diffusion tensor imaging study. *Diabetes Care* 2012; (35): 2167–73.
20. Fox LA, Hershey T, Mauras N, et al. Persistence of abnormalities in white matter in children with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2018; (61): 1538–47.
21. Moran C, Beare R, Phan T, et al. Neuroimaging and its relevance to understanding pathways linking diabetes and cognitive dysfunction. *J Alzheimers Dis* 2017; (59): 405–19.
22. Mazaika PK, Weinzimer SA, Mauras N, et al. Variations in brain volume and growth in young children with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2016; (65): 476–85.
23. Song J, Cui S, Chen Y, et al. Disrupted regional cerebral blood flow in children with newly-diagnosed type 1 diabetes mellitus: an arterial spin labeling perfusion magnetic resonance imaging study. *Front Neurol* 2020; (11): 572.
24. Hardigan T, Ward R, Ergul A. Cerebrovascular complications of diabetes: focus on cognitive dysfunction. *Clin Sci* 2016; (130): 1807–22.
25. Embury CM, Wiesman AI, Proskovec AL, et al. Altered brain dynamics in patients with type 1 diabetes during working memory processing. *Diabetes* 2018; 67 (6): 1140–8.
26. Bolo NR, Musen G, Simonson DC, et al. Functional connectivity of insula, basal ganglia, and prefrontal executive control networks during hypoglycemia in type 1 diabetes. *J Neurosci* 2015; (35): 11012–23.
27. Ryan C. Searching for the origin of brain dysfunction in diabetic children: going back to the beginning. *Pediatr Diabetes* 2008; (9): 527–30.
28. Biessels GJ, Deary IJ, Ryan CM. Cognition and diabetes: a lifespan perspective. *Lancet Neurol* 2008; (7): 184–90.
29. Chen HJ, Lee YJ, Huang CC, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor and neurocognitive function in children with type 1 diabetes. *J Formos Med Assoc* 2021; 120 (1 Pt 1): 157–64.
30. Saggarr M, Tsalkian E, Mauras N, et al. Compensatory hyperconnectivity in developing brains of young children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2017; 66 (3): 754–62.
31. Perantie DC, Koller JM, Heather PM, et al. Prospectively determined impact of type 1 diabetes on brain volume during development. *Diabetes* 2011; 60 (11): 3006–14.
32. Antenor-Dorsey JA, Meyer E, Rutlin J, et al. White matter microstructural integrity in youth with type 1 diabetes. *Diabetes* 2013; 62 (2): 581–9.
33. McCrory E, De Brito SA, Viding E. The link between child abuse and psychopathology: A review of neurobiological and genetic research. *J R Soc Med* 2012; 105 (4): 151–6.
34. Kim EJ, Pellman B, Kim JK. Stress effects on the hippocampus: A critical review. *Learn Mem* 2015; 22 (9): 411–416.
35. Mah L, Szabuniewicz C, Fiocco AJ. Can anxiety damage the brain? *Curr Opin Psychiatry* 2016; 29 (1): 56–63.
36. Baker LM, Williams LM, Korgaonkar MS, et al. Impact of early versus late childhood early stress on brain morphometrics. *Brain Imaging Behav* 2013; (7): 196–203.
37. Grober E, Hall CB, Hahn SR, Lipton RB. Memory impairment and executive dysfunction are associated with inadequately controlled diabetes in older adults. *Journal of Primary Care and Community Health* 2011; 2 (4): 229–33.
38. Hansen TI, Olsen SE, Haferstrom ECD, et al. Cognitive deficits associated with impaired awareness of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2017; 60 (6): 971–9.
39. Ryan CM, van Duinkerken E, Rosano C. Neurocognitive consequences of diabetes. *Am Psychol* 2016; 71 (7): 563–576.
40. Rooijackers HM, Wiegers EC, Tack CJ, et al. Brain glucose metabolism during hypoglycemia in type 1 diabetes: insights from functional and metabolic neuroimaging studies. *Cell Mol Life Sci* 2016; (73): 705–22.
41. Guàrdia-Olmos J, Gallardo-Moreno GB, Gudayol-Ferré E, et al. Effect of verbal task complexity in a working memory paradigm in patients with type 1 diabetes. A fMRI study. *PLoS One* 2017; (12): e0178172.
42. Broadley MM, White MJ, Andrew B. A systematic review and meta-analysis of executive function performance in type 1 diabetes mellitus. *Psychosom Med* 2017; (79): 684–96.
43. Shalimova A, Graff B, Gasecki D, Wolf J, et al. Cognitive dysfunction in type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; (104): 2239–49.
44. Lin A, Northam EA, Rankins D, et al. Neuropsychological profiles of young people with type 1 diabetes 12 yr after disease onset. *Pediatr Diabetes* 2010; (11): 235–43.