

# Патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта и сахарный диабет: в чем скрывается угроза для пациента?

## Ключевые слова:

сахарный диабет, диабетическая гастропатия, механизмы развития, «Омес ДСР».

Клиническое течение многих эндокринных заболеваний характеризуется полисимптомностью, постоянным вовлечением в патологический процесс ранее неповрежденных органов и систем, присоединением сопутствующих заболеваний, что приводит к формированию сложных клинических ситуаций, затрудняет достижение компенсации заболевания и поддержание оптимального метаболического контроля, а также в значительной степени ухудшает качество жизни пациентов.

Сахарный диабет (СД) продолжает оставаться серьезной медико-социальной проблемой в силу своей высокой распространенности, сохраняющейся тенденцией к увеличению количества больных и хронического течения, определяющего кумулятивный характер заболевания. В 2011 г., согласно данным Европейской диабетической ассоциации, в мире СД страдали 366 млн человек, не учитывая пациентов моложе 20 лет, при этом ежегодно от этого недуга погибает ~ 4,6 млн. В Украине зарегистрировано более 1,3 млн больных СД (около 2 % всего населения), при этом эпидемиологическими исследованиями показано, что истинная заболеваемость в 2–3 раза больше.

Чем же опасен СД? Прежде всего, полиорганностью поражений, а также таким ранним и частым осложнением, как диабетическая нейропатия [2, 4]. По данным разных авторов, она встречается у 90–100 % больных СД, а в некоторых случаях предшествует появлению клинических признаков СД. Диабетическая автономная нейропатия (ДАН) обычно сопутствует соматической, но иногда ее проявления выходят на первый план. Одной из форм ДАН, согласно клинической классификации ДАН (P. Kempner, 2002 г., в модификации), является гастроинтестинальная, которая может проявляться такими нарушениями со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), как вкусовая гиперсаливация, рефлюкс-эзофагит, дисфагия, гипо- и атония пищевода, желудка (гастропарез) [2].

Основной причиной этих патологических проявлений является гипергликемия, в условиях которой реализуются нарушения моторно-эвакуаторной функции ЖКТ. По результатам различных исследований, частота гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) при СД выше, чем у пациентов без СД (18,8–26,7 % по сравнению с 10–17 %). Получены доказательства того, что ГЭРБ чаще встречается при СД 2 типа в сравнении с СД 1 типа (31,1 % по сравнению с 19,6 %), а кетоацидоз способствует этому развитию. Особенностью течения ГЭРБ у пациентов с СД является мало- или бессимптомный характер, что объясняется



**О.Я. Бабак,  
Е.В. Колесникова**

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Бабак Олег Якович**  
д. мед. н., проф.

61039, м. Харків, пр-т Постишева, 2а  
Тел. (057) 370-20-24  
E-mail: info@therapy.gov.ua

Стаття надійшла до редакції  
28 травня 2012 р.

наличием нейропатии. Наличие последней приводит к снижению давления желудочного сфинктера (гипергликемия увеличивает время «переходных расслаблений» сфинктера пищевода); уменьшению амплитуды и частоты перистальтических волн и возрастанию асинхронных и неэффективных волн пищеводных сокращений; запаздыванию желудочной секреции.

Учитывая, что 80 % пациентов с СД 2 типа имеют избыточную массу тела, следует обратить внимание на то, что эта категория пациентов подвержена развитию частых эпизодов рефлюкса в сравнении с пациентами с нормальной массой тела [4].

Интересны результаты метаанализа, которые обнаружили факт низкой чувствительности (29 %) изжоги как диагностического критерия ГЭРБ у пациентов с выраженным ожирением и неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена. У этих пациентов бессимптомное течение ГЭРБ при наличии аномальной экспозиции кислоты в пищеводе в ходе проведения рН-метрии и/или наличие эзофагита было более распространенным явлением, чем течение заболевания с очерченной клинической симптоматикой [3].

Для объяснения увеличения риска развития ГЭРБ у этих пациентов было предложено несколько гипотез. В частности, утверждалось, что высокий ИМТ и увеличение длины окружности талии связаны с увеличением внутрибрюшного давления и гастроэзофагеального градиента давления — фактора риска развития рефлюксов [6].

У 75–80 % пациентов с СД именно неудовлетворительные показатели компенсации углеводного обмена приводят к формированию диабетической гастропатии (ДГ).

Под термином «диабетическая гастропатия» понимают комплекс нейромышечных расстройств в гастродуоденальной зоне у больных СД, включающий нарушение сократительной функции желудка и проявляющийся электрической нестабильностью, которая характеризуется желудочной дизритмией, гастропарезом, снижением двигательной активности антрального отдела желудка и его дилатацией, антродуоденальной дискоординацией, что приводит к развитию желудочной дисфункции — синдрому диспепсии [1].

В настоящее время механизм развития ДГ продолжает оставаться предметом острых дискуссий. На сегодня это состояние рассматривается как мультифакторное, являющееся следствием автономной нейропатии, микроангиопатии и прогрессирующей дегенерации нейромышечного проведения в желудке. Однако подобно таким осложнениям, связанным с СД, как нейропатия, ретинопатия и периферическая нейропатия,

предполагается существование нескольких механизмов, ответственных за возникновение ДГ: автономная нейропатия, постпрандиальное влияние гормонов и «токсическое» действие глюкозы.

С открытием клеток-пейсмекеров (КП) в теле желудка, расположенных вдоль большой кривизны, деятельность которых контролируется *n. vagus* и не связана с приемом пищи, стало более понятным возникновение и прогрессирование нарушений моторики у пациентов с СД. Установлено, что КП способны генерировать медленные волны — *slow waves* (SW). Ритм SW координирует перистальтическую активность желудка. У пациентов с СД ритм SW коррелирует с желудочной дизритмией. КП являются не только пейсмекерами, но и посредниками нейромышечного проведения, а также имеют специфическую чувствительность к оксиду азота (NO) через активацию их внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Повреждение или снижение активности NO-зависимых нейрональных клеток желудка или КП, возможно, изменяет коммуникацию нейромышечного проведения, приводя к развитию апоптоза. В этом случае сокращение NO-зависимой нейротрансмиссии, вероятно, является критическим и обуславливает потерю координированного механического ответа гладкой мускулатуры у больных СД [3].

У пациентов с СД регистрируются изменения постпрандиальных эффектов гормонов — глюкагона и панкреатических полипептидов — секретина, вазоактивного интестинального пептида, реализуемые посредством нейротрансмиттеров. Эти обстоятельства подводят к вариабельным «желудочным» ответам на различные пищевые провокации и снижают моторно-эвакуаторную функцию желудка.

Причиной нейромышечных расстройств может быть «токсичность» глюкозы. Гипергликемия воздействует на внутриклеточные метаболические пути и функцию мембран нервных окончаний. После изучения эффектов гипергликемии у здоровых лиц и пациентов с СД стало очевидным, что сокращения антрального отдела желудка в постпрандиальный период были значительно снижены в течение всего времени индуцированной гипергликемии. На сегодня известно, что на двигательную активность желудка влияет не только хроническая, но и острая гипергликемия. Было показано, что наиболее тяжелые нейромышечные расстройства, связанные с ДГ, являются проявлением гастропареза, который диагностируется при документированном замедленном опорожнении содержимого желудка. Предполагается, что гастропарез воз-

никает в результате сниженной двигательной активности желудка и антродуоденальной дискоординации, однако автономная нейропатия не может считаться абсолютным предиктором гастропареза [8].

Такие симптомы, как абдоминальная боль, ощущение «переполнения», тошнота и рвота встречаются у пациентов с СД 1 типа и СД 2 типа. По данным K.L. Koch, 76 % больных СД испытывают такие постоянные или периодические проявления синдрома диспепсии, как раннее насыщение и чувство распирания после еды. В то же время не менее 50 % больных СД 1 типа имеют замедленную желудочную эвакуацию.

Тошнота и рвота — наиболее часто встречаемые симптомы у пациентов с ДГ. Помимо них, нередко отмечается ощущение переполнения в верхней части живота или вздутие, а также эпигастральная боль или эпигастральное жжение, которое воспринимается как неприятное субъективное ощущение жара. Перечисленные симптомы чаще возникают после приема густой пищи (постпрандиальный диспепсический синдром). У некоторых пациентов, имеющих замедленную желудочную эвакуацию, возможно бессимптомное течение ДГ. Прогрессированию ДГ способствует неадекватная компенсация углеводного обмена. Некоторые пациенты испытывают эпизоды гипогликемии вследствие замедленной желудочной эвакуации, длительное существование которой может привести к развитию осложнений. Наиболее частое осложнение диабетического гастропареза — синдром спонтанного бактериального роста и формирование «безоара», которые возникают на фоне сниженной иммунологической реактивности больных СД. Как правило, эта клиническая ситуация протекает бессимптомно, однако в случае локализации «безоара» в дистальных отделах желудка он блокирует поступление пищи в тонкий кишечник [5].

Вместе с тем показано, что далеко не все больные СД с клиническими проявлениями синдрома диспепсии могут иметь гастропарез, поэтому другие причины, имеющие отношение к нарушению эвакуаторной функции желудка (действие лекарственных препаратов, беременность, заболевания центральной нервной системы), также должны учитываться при постановке диагноза ДГ.

Золотым стандартом в диагностике нарушений моторики желудка больных СД является сцинтиграфия, при проведении которой используется специальный изотопный завтрак, меченый  $^{99m}\text{Tc}$ . Однако трудоемкость исследования и лучевая нагрузка ограничивают использование этого метода в практической медицине.

Дыхательный тест с  $^{13}\text{C}$ , используемый в диагностике диабетического гастропареза, с точки зрения некоторых авторов, является альтернативой сцинтиграфии и даже может считаться тестом скрининга для диагностики ДГ.

Магнитно-резонансная томография — метод инструментального исследования, который позволяет одновременно оценивать опорожнения желудка и его моторику, однако требует значительных материальных затрат.

В качестве оптимального метода используется ультразвуковая методика определения периода полувыведения из желудка содержимого, например, с применением 400 мл физиологического раствора при комнатной температуре.

В настоящее время перечисленные инструментальные методы диагностики ДГ используются преимущественно в специализированных медицинских учреждениях и в научных целях, тогда как в повседневной клинической практике их применение, к сожалению, весьма ограничено. Исключение составляет только ультрасонография [9].

Стратегия лечения больных СД с заболеваниями верхних отделов ЖКТ должна основываться на устранении симптомов заболевания и улучшении качества жизни этих пациентов. Это достигается посредством адекватного гликемического контроля, модификации образа жизни и питания, а также фармакологической коррекции.

Достижение оптимальной гликемии (уровень гликозилированного гемоглобина ( $\text{HbA}_{1c}$ ) — 6,1–7,5 % при СД 1 типа и при СД 2 типа не более 6,5 %) не создает предпосылки для развития желудочной дизритмии и автономной дисрегуляции.

Некоторые таблетированные сахароснижающие препараты сами могут вызывать диспепсию — производные сульфонилмочевины (глипизид, гликвидон, глибенкламид, глимепирид) и постпрандиальные регуляторы (натеглинид, бигуаниды — метформин). Иногда целесообразно заменить препарат либо перейти на инсулинотерапию, пусть даже временно, до нормализации уровня глюкозы. После достижения целевого уровня глюкозы возможен обратный переход (под контролем гликемического профиля) на таблетированные препараты.

Неотъемлемым компонентом лечения заболеваний пищевода и желудка у пациентов с СД является модификация образа жизни и питания, коррекция пищевого рациона [11].

С учетом многофакторности развития заболевания лечение моторной дисфункции пищевода, гастроэзофагеального рефлюкса, изжоги, а также ДГ представляет достаточно сложную задачу. Как правило, терапия должна быть направлена

на нормализацию функциональной активности ЖКТ.

Основой фармакологического лечения патологии верхних отделов ЖКТ у пациента с СД являются прокинетики — группа препаратов, которые на разных уровнях и с помощью различных механизмов изменяют пропульсивную активность ЖКТ, обладают антирефлюксным действием, усиливают высвобождение ацетилхолина в ЖКТ, стимулируя моторику желудка и пищевода; повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера; ускоряют эвакуацию из желудка; оказывают положительное влияние на пищеводный клиренс и снижают гастроэзофагеальный рефлюкс.

Стимулирующее воздействие на моторно-эвакуаторную функцию верхних отделов ЖКТ могут оказывать различные лекарства из разных фармакологических групп: антагонисты дофаминовых рецепторов, агонисты холинергических рецепторов, агонисты 5-HT<sub>4</sub>-рецепторов, агонисты мотилиновых рецепторов. К сожалению, многие препараты из перечисленных групп обладают серьезными побочными эффектами.

В последнее время при рефлюкс-эзофагите у пациентов с СД хорошо себя зарекомендовал домперидон, являющийся антагонистом периферических дофаминовых рецепторов. Домперидон не проходит через гематоэнцефалический барьер и практически лишен побочных действий, кроме возможного небольшого повышения пролактина.

Еще одной группой препаратов, которые с успехом могут быть использованы в лечении гастроэзофагеального рефлюкса у пациентов с СД, являются ингибиторы протонной помпы (ИПП), которые, препятствуя воздействию агрессивной соляной кислоты на слизистую оболочку пищевода, приводят к устранению симптомов рефлюкс-эзофагита и его излечиванию, в результате чего улучшается качество жизни пациента.

Выбор терапии при ДГ обусловлен клиническими проявлениями. В тех случаях, когда в клинике преобладает изжога и явления рефлюкса, т.е. картина подобна язвенноподобному варианту диспепсии, обязательным является назначение препаратов с антисекреторным эффектом. Доказательная база в отношении эффективности антацидов у этой категории пациентов малочисленна. Наиболее часто используемыми антисекреторными средствами являются ИПП. Среди них самая богатая история изучения у омепразола. Как правило, при лечении ДГ применяют стандартные дозы ИПП, например, омепразол в дозе 20 мг/сут утром натощак, за 1 час до еды; в режиме «по требованию» могут применяться и половинные дозы.

Когда у пациента с ДГ преобладают тошнота, раннее насыщение, так называемый дискинетический вариант, наиболее эффективными средствами являются прокинетики. Мета-анализ 14 исследований, включивших 1053 пациента с синдромом диспепсии, показал, что эффективность прокинетиков достигла 61 %, в то время как эффективность плацебо-лечения составила 41 % [10]. Было отмечено, что препарат «Домперидон» в дозе 30 мг (перорально) усиливает элиминацию жидкой пищи при замедленном опорожнении желудка и может тормозить ее у пациентов с ускоренным опорожнением. Такие свойства препарата являются необходимыми и достаточными для нормализации антродуоденальной координации пациентов с СД [12]. Показана эффективность применения домперидона с целью купирования рвоты, вызванной кетоацидозом у пациентов с СД.

При сочетанном варианте ДГ целесообразно использовать ИПП (омепразол и др.) и прокинетику (в первую очередь домперидон).

Учитывая полученные доказательства отсутствия клинического взаимодействия домперидона и омепразола, патогенетически обоснованным является использование в терапии поврежденных верхних отделов ЖКТ у пациентов с СД фиксированной комбинации без потери эффективности каждого лекарственного компонента, которая представлена препаратом «Омез ДСР» (компания Dr. Reddy's Laboratories Ltd). «Омез ДСР» — препарат, содержащий в 1 капсуле 20 мг омепразола и 30 мг домперидона, — регулирует моторную функцию ЖКТ и ингибирует секрецию соляной кислоты.

Показаниями к применению препарата «Омез ДСР» в первую очередь являются ДГ с замедленной эвакуацией содержимого желудка, гастропарез. Помимо этого, «Омез ДСР» рекомендуется при рефлюкс-эзофагите у пациентов с СД.

«Омез ДСР» хорошо взаимодействует с другими средствами, применяемыми в клинической гастроэнтерологии, вместе с тем надо учитывать, что антацидные препараты замедляют и снижают его абсорбцию. Прием «Омеза ДСР» по 1 капсуле в 1 сут за 1 час до приема пищи в течение 4–6 нед позволяет нивелировать клинические симптомы коморбидного пациента с патологией верхних отделов ЖКТ и СД, а также добиваться адекватной приверженности к терапии и избегать полипрагмазии.

Как показывают данные многочисленных исследований, нарушения моторики верхних отделов ЖКТ при СД выступают в качестве ведущего патогенетического фактора, что определяет клиническую картину заболевания. Повышение

междисциплинарного взаємодія між діями лікарів гастроентерологами і ендокринологами, своєчасне виявлення двигательних порушень ЖКТ і застосування адекватних препаратів, нормалізуючих гастроінтестинальну

моторику і дозволяючих досягнути високого комплайенса, сприяє значительному покращенню результатів лікування і якості життя таких пацієнтів, а також зниженню ризику розвитку і прогресування ускладнень.

### Список літератури

1. Івашкин В.Т., Шептулин А.А. Методические рекомендации по обследованию и лечению больных с нарушениями двигательной функции желудка.— М., 2008.
2. Лейтес Ю.Г., Невмержицкий В.И., Клефторова И.И. Моторно-эвакуаторные нарушения верхних отделов пищеварительной системы как проявление автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 1 типа // Сахарный диабет.— 2007.— № 2.— С. 25—32.
3. Hasler W.L. Gastroparesis— current concepts and considerations // Medscape J. Med.— 2008.— Vol. 10, N 1.— P. 16. Review.
4. Jacobson B.C., Somers S.C., Fuchs C.S. et al. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women // N. Engl. J. Med.— 2006.— Vol. 354.— P. 2340—2348.
5. Mason R.J., Lipham J., Eckerling G. et al. Gastric electrical stimulation an alternative surgical therapy for patients with gastroparesis // Arch. Surg.— 2005.— Vol. 140, N 9.— P. 841—846.
6. Ortiz V., Ponce M., Fernandez A. et al. Value of heartburn for diagnosing gastroesophageal reflux disease in severely obese patients // Obesity.— 2006.— Vol. 14.— P. 696—700.
7. Pandolfino J.E., El-Serag H.B., Zhang Q. et al. Obesity: a challenge to esophageal junction integrity // Gastroenterology.— 2006.— Vol. 130.— P. 639—649.
8. Punkkinen J., Frkkila M., Mtzke S. et al. Upper abdominal symptoms in patients with Type 1 diabetes: unrelated to impairment in gastric emptying caused by autonomic neuropathy // Diabet. Med.— 2008.— Vol. 25.— P. 570—577.
9. Szarka L.A., Camilleri M.D. Stomach dysfunction in diabetes mellitus: emerging technology and pharmacology // J. Diabetes Sci. Technol.— 2010.— Vol. 4, N 1.— P. 180—189.
10. Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al. Functional gastroduodenal disorders // Gastroenterology.— 2006.— Vol. 130 (5).— P. 1466—1479.
11. Waseem S., Moshiree B., Draganov P.V. Gastroparesis: current diagnostic challenges and management considerations // World J. Gastroenterol.— 2009.— Vol. 15, N 1.— P. 25—37. Review.
12. Zhang Y., Chen X., Dai X. et al. Influence of pharmacokinetics of domperidone given as free base and maleate salt in healthy Chinese patients // Acta Pharmacol. Sin.— 2007.— Vol. 28 (8).— P. 1243—1246.

### О.Я. Бабак, О.В. Колеснікова

#### Патологія верхніх відділів шлунково-кишкового тракту і цукровий діабет: у чому прихована загроза для пацієнта?

У статті представлено сучасні відомості про патологію верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в пацієнтів із цукровим діабетом — від механізмів розвитку до способів корекції таких станів, як рефлюкс-езофагіт, печія, діабетична гастропатія. Продемонстровано шляхи вдосконалення терапії цієї категорії пацієнтів з метою запобігання розвитку ускладнень.

### О.Ya. Babak, E.V. Kolesnikova

#### Pathology of the upper gastrointestinal tract and diabetes: where the threat for a patient is hidden?

The article presents the current information about the pathology of the upper gastrointestinal tract in patients with diabetes — from the development of mechanisms to the methods of correction of such disorders as reflux esophagitis, heartburn, diabetic gastropathy. The methods of improvement of therapy of this group of patients, aimed on the prevention of complications' development, have been demonstrated. □