

# Ураження гастродуоденальної ділянки у хворих на цукровий діабет: клініко-популяційні аспекти

Г.Д. ФАДЕЄНКО, д. мед. н., професор; В.А. ЧЕРНИШОВ, д. мед. н.

/ДУ «Інститут терапії імені А.Т. Малої НАМН України», Харків/

## Резюме

### Повреждения гастродуоденальной области у больных сахарным диабетом: клинико-популяционные аспекты

Г.Д. Фадеенко, В.А. Чернышов

В обзоре представлены современные клинико-эпидемиологические данные о структурно-функциональных изменениях гастродуоденальной области (ГДО) у больных сахарным диабетом (СД). Обсуждаются вопросы о частоте, распространенности, характере и механизмах гастродуоденальных повреждений при СД, причинно-следственной взаимосвязи между СД и изменениями в ГДО, роли *Helicobacter pylori* в развитии повреждений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при СД.

**Ключевые слова:** популяция, повреждения гастродуоденальной области, сахарный диабет

## Summary

### The Injuries of Gastroduodenal Region in Patients with Diabetes Mellitus: Clinical and Population Prevalence Aspects

G.D. Fadeenko, V.A. Chernyshov

The contemporary clinical and epidemiological data about structural and functional changes in gastroduodenal region (GDR) in patients with diabetes mellitus (DM) are given in the present review. Some problems associated with the frequency, prevalence, pattern and mechanisms of gastroduodenal injuries in DM, the cause-and-effect relationship between DM and changes in GDR, the role of *Helicobacter pylori* in the development of gastroduodenal mucosal injuries in DM are discussed.

**Key words:** population, gastroduodenal injuries, diabetes mellitus

З кожним роком кількість хворих на цукровий діабет (ЦД) суттєво збільшується, що дозволяє говорити про неінфекційну пандемію цього захворювання. За даними експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), на ЦД хворіє 6–8% дорослого населення планети [17]. В Україні офіційно зареєстровано близько 1,2 млн пацієнтів з ЦД 2-го типу, тоді як їх реальна кількість, за оцінками експертів, – у 2–3 рази перевищує статистичні дані. Щорічно в нашій країні виявляють приблизно 100 тисяч нових випадків захворювання [8].

За патогенезом ЦД 1-го типу супроводжується абсолютним дефіцитом інсуліну внаслідок генетичного дефекту, ЦД 2-го типу – відносною недостатністю інсуліну, що нерідко поєднується з інсулінорезистентністю [36].

При ЦД порушуються всі види обміну речовин, в результаті чого в тому чи іншому ступені уражуються всі органи і системи організму, в тому числі система органів травлення (шлунок, кишечник, печінка, підшлункова залоза). Важливу роль у розвитку цих уражень відіграють не тільки метаболічні розлади, але й виникнення діабетичної автономної невропатії (ДАН), імунологічних порушень та інших наслідків захворювання [3].

Ураження гастродуоденальної ділянки (ГДД) при ЦД проявляються порушеннями основних функцій шлунка (моторної, секреторної), а також структурними змінами у слизовій оболонці шлунка (СОШ) і дванадцятипалої кишки (ДПК) у вигляді хронічного гастриту (ХГ) і хронічного гастродуоденіту (ХГД), утворення виразок та ерозій [28].

Ураження шлунка при ЦД спостерігаються досить часто. Зокрема, у пацієнтів із ЦД 1-го типу хронічний атрофічний гастрит діагностується в 3–5 разів частіше, ніж у загальній популяції [16].

Вираженість порушень моторики шлунка може бути різною. Проведені фізіологічні дослідження виявили ці порушення приблизно у 85% пацієнтів з ЦД, а характерні симптоми діагностовано лише у невеликої частини обстежених (10–15%) [4–13].

Одним із найбільш тяжких порушень моторики шлунка є діабетичний гастропарез, який клінічно проявляється зниженням апетиту, відчуттям розпирання після їжі, швидким насиченням, нудотою, блюванням, рефлюкс-езофагітом, здуттям, тяжкістю у шлунку або появою болю в епігастрії [19].

Третина пацієнтів з гастропарезом мають ЦД. Часто у пацієнтів з гастропарезом і ЦД тривалість останнього становить не менше 10 років; як правило, у таких хворих спостерігаються ускладнення захворювання – ретинопатія, діабетична ангіопатія і нефропатія. Спричиняючи розвиток тяжких симптомів, діабетичний гастропарез призводить до порушення травлення, перешкоджає контролю рівня глюкози в крові, а також суттєво знижує якість життя, незалежно від наявності або відсутності інших чинників ризику, таких як вік, тютюнопаління, зловживання алкоголем або тип ЦД. Приблизно 5–12% пацієнтів із ЦД мають клінічні симптоми, характерні для гастропарезу [20].

Ураження ГДД у хворих на ЦД частіше має латентний або малосимптомний перебіг. Звичайно їх виявляють випадково при фіброгастродуоденоскопії (ФГДС), електрогастрографії та інтрагастральній рН-метрії, які проводяться пацієнтам з приводу інших захворювань. У зв'язку з цим ураження ГДД при ЦД своєчасно не діагностують, а отже – і не лікують, що ускладнює отримання точних даних про їх популяційну частоту та ефективність лікуваль-

них заходів. Залишається сподіватися, що завдяки впровадженню в повсякденну лікарську практику за останні роки сучасних лабораторних та інструментальних діагностичних методик, стан проблеми покращиться.

Існує три варіанти перебігу ураження ГДД при ЦД, зокрема, у вигляді діабетичного (вторинного) синдрому функціональної гастродуоденальної диспепсії; органічних (структурних) змін слизової оболонки шлунка і ДПК, що клінічно проявляється симптомами хронічного гастриту і хронічного гастродуоденіту; ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки шлунка і ДПК.

Частота функціонального гастродуоденального диспептичного синдрому при ЦД 1-го і 2-го типів, за даними різних авторів, коливається у межах від 6,1 до 22,7% [7, 16, 33]. При цьому пацієнти скаржаться на швидке насичення і відчуття переповнення в епігастрії (26,8%), зниження апетиту (17,8%), нудоту (22,7%), блювання (12,1%), закрепи (15,2%) і рідко – діарею.

Не слід ототожнювати скарги диспептичного характеру у хворих на ЦД з синдромом функціональної диспепсії (СФД) [7], оскільки згідно з «Римськими критеріями III» [21, 22] діагноз СФД виключає наявність будь-яких органічних змін у слизовій оболонці шлунка і ДПК, а також системних і метаболічних розладів, якими можна було б пояснити диспептичні скарги. Важливим є те, що на відміну від первинного СФД симптом гастродуоденальної диспепсії при ЦД виникає вторинно, як ускладнення основного захворювання (ЦД).

За даними популяційних досліджень диспептичні явища виявляють серед 70% хворих на ЦД 1-го типу і лише в 15–20% випадків при ЦД 2-го типу, але досі не встановлено причини такої відмінності [28]. Більше того, не отримано доказів про взаємозв'язок контамінації слизової оболонки шлунка і ДПК *H. pylori*, в тому числі цитотоксичними штамми, з виникненням при ЦД гастродуоденального диспептичного синдрому [18, 31, 37]. Також були відсутні структурні зміни у слизовій оболонці шлунка і ДПК, що спричиняються інфекцією *H. pylori* та асоціюються з частотою виникнення й вираженістю диспептичних явищ у хворих на ЦД. Немає достовірних даних про взаємозв'язок між частотою виникнення диспептичного синдрому у пацієнтів з ЦД 1-го і 2-го типів, тривалістю захворювання та вираженістю порушень вуглеводного обміну [23, 24, 26].

Висловлюється думка, що у виникненні диспептичних явищ у хворих на ЦД суттєву роль відіграє діабетична ангіопатія, що спричиняє порушення моторної та секреторної функції шлунка [34]. На сучасному етапі не виключається також варіант випадкового поєднання ЦД з первинним СФД, який широко поширений серед населення економічно розвинутих країн світу (25–40% загальної популяції) [23, 35].

Проведені гістологічні дослідження біоптатів слизової оболонки шлунка у хворих на ЦД свідчать про наявність морфологічних змін, притаманних хронічному гастриту, найбільш часто атрофічному з ураженням фундального або антрального відділів шлунка. Не виключається ймовірність виникнення аутоімунного ураження слизової оболонки шлунка з формуванням аутоімунного фундального атрофічного хронічного гастриту з секреторною недостатністю типу А у пацієнтів з ЦД 1-го типу з диспептичними скаргами [28]. У окремих хворих на ЦД у разі контамінації антрального відділу слизової оболонки шлунка *H. pylori* може виникати антральний неатрофічний хронічний гастрит типу В. При поширенні площі

ураження в антропокардіальному напрямі з залученням фундального відділу атрофічні зміни в слизовій оболонці шлунка можуть прогресувати (хронічний гастрит типу АВ). Важливу роль в патогенезі морфологічних змін слизової оболонки шлунка при ЦД відіграють метаболічні розлади і мікроангіопатії. Варто відмітити, що гістологічно переважає не запальний процес, а дистрофічні та атрофічні зміни у слизовій оболонці шлунка. Тому дискусійним є питання про ототожнення цих змін із хронічним гастритом [12].

Мікроангіопатії, призводячи до мікроциркуляторних порушень, сприяють виникненню ерозій і виразок слизової оболонки шлунка при ЦД [10]. При хронічному гастриті без ерозій порушення локальної мікроциркуляції виявляють у 38% випадків, тоді як при наявності ерозій слизової оболонки шлунка – в 62% випадків. При цьому найбільш значущі мікроциркуляторні розлади спостерігаються щодо термінального кровотоку. При хронічних ерозіях виникають внутрішньосудинна агрегація, периваскулярний склероз та артеріовенозна шунтування, всі ці процеси призводять до тривалих мікроциркуляторних розладів і формування хронічної гіпоксії слизової оболонки шлунка [6]. При гістологічному дослідженні біоптатів слизової оболонки шлунка у всіх пацієнтів з хронічними ерозіями зазвичай виявляють морфологічні ознаки порушення мікроциркуляції, причому найбільш значущі – в антральному відділі шлунка: повнокров'я судин мікроциркуляторного русла (капілярів і венул), периваскулярні геморагії, периваскулярний набряк та стаз еритроцитів [5].

Ерозії та виразки слизової оболонки шлунка і ДПК при ЦД після впровадження в клінічну практику фіброгастродуоденоскопії (ФГДС) виявляють в 11,8% випадків, а протягом останнього часу – в 16,03% і навіть у 17,5% [11, 14]. Щодо епідеміології пептичної виразки при ЦД, в японській популяції її поширеність становить 5,3–7,3% [29], в латино-американській – 29,3% (проти 20,1% в загальній популяції) [27]. За результатами популяційних досліджень проведених у Гонконзі, пептична виразка спостерігається у 9,2% хворих на ЦД, а без ЦД – в 14,1% випадках, в Італії пептична виразка виявляється приблизно у 3,9% хворих на ЦД [2]. Неточність популяційних даних зумовлена тим, що не маючи достатніх підстав, дослідники розглядають гастродуоденальні виразки, що знаходяться при ФГДС, як виразкову хворобу, а не як вторинні (симптоматичні) виразки слизової оболонки шлунка, що ускладнюють перебіг ЦД («діабетичні виразки») [14, 28].

Варто звернути увагу на те, що виразки, які утворюються в слизовій оболонці шлунка і ДПК у хворих на ЦД, на відміну від виразкової хвороби мають частіше прихований або малосимптомний перебіг (так звані «німі», безсимптомні виразки). Нерідко вони мають атиповий, «замаскований» перебіг, нагадуючи хронічний холецистит, хронічний панкреатит, стенокардію або плеврит. Загоювання виразкового дефекту у хворих на ЦД, як правило, триває понад 2 місяці. Щодо гендерних і вікових відмінностей, поява виразок на слизовій оболонці шлунка і ДПК при ЦД частіше зустрічається у жінок, ніж у чоловіків, переважно похилого віку [1]. Враховуючи поширеність як ЦД, так і виразкової хвороби, не виключено, що у окремих груп хворих вони розвиваються одночасно й незалежно один від одного [14]. Найчастіше одночасний розвиток двох захворювань спостерігається в молодому віці (зазвичай у хворих на ЦД 1-го типу), в іншому випадку – у молодих осіб діагностують первісно виразкову хворобу, а потім (в більш зрілому віці) до неї приєднується ЦД 2-го типу.

На відміну від виразкової хвороби, яка характеризується гіперацидністю, при поєднанні виразкової хвороби і ЦД кислотоутворююча функція шлунка майже завжди знижена [9, 13].

ЦД збільшує частоту ускладнень пептичної виразки, а за наявності мікроангіопатії можуть з'явитися умови для виникнення кровотечі з виразки. Частка хворих на ЦД серед пацієнтів з пептичною виразкою, що кровоточить, становить близько 10,1%, а перфоративною – 6,8% [32]. За даними цих самих авторів, ЦД збільшує 30-денну летальність у таких пацієнтів: 16,6% проти 10,1% при кровотечах та 42,9% проти 24,0% при перфоративній пептичній виразці. Діабетична ангіопатія, тривале загоєння виразок, невираженість симптомів у зв'язку з місцевою діабетичною ангіопатією погіршують результати лікування пептичної виразки при ЦД [25]. Підвищує ризик ускладнень пептичної виразки (перфорація, пенетрація) при ЦД прийом пацієнтами препаратів сульфонілсечовини, а систематичний прийом інгібіторів АПФ знижує частоту пептичної виразки у хворих на ЦД з 16% до 12% [30].

Цікавим, на наш погляд, виявилися результати клініко-епідеміологічного дослідження російських авторів [15], до якого було залучено 1500 хворих на ЦД (1143 жінок і 357 чоловіків), середній вік – 54,8±1,6 року, що перебували під спостереженням в ендокринологічному кабінеті поліклініки. У 150 пацієнтів діагностовано ЦД 1-го типу, у 1350 хворих – ЦД 2-го типу. За даними анамнезу на початок дослідження тривалість захворювання у хворих на ЦД 1-го типу у середньому становила 9,5±0,9 року, у пацієнтів з ЦД 2-го типу – 7,4±0,8 року.

В поліклінічних умовах серед хворих на ЦД 1-го типу ураження ГДД виявлено в 11,2% випадків, в тому числі хронічний гастрит і ХГД – у 9,3% осіб, виразка шлунка і ДПК – у 1,9%. У пацієнтів з ЦД 2-го типу хронічний гастрит і ХГД діагностовано в 19,3% випадків, гастроуденальні виразки – у 2,2% обстежених, а також одиничний випадок поліпозу шлунка.

При поглибленому стаціонарному обстеженні хворих на ЦД ураження ГДД у вигляді ерозій і виразок в слизовій оболонці шлунка та ДПК виявлено в 36,6% випадків, у 57,9% обстежених діагностовано різні клініко-морфологічні форми хронічного гастриту і ХГД, у 5,4% осіб – поліпоз шлунка.

Такі суттєві відмінності за частотою виявлення різних уражень ГДД у пацієнтів з ЦД при стаціонарному і поліклінічному обстеженні автори пояснюють суворим відбором хворих із ЦД та вираженими гастроуденальними скаргами для направлення на стаціонарне лікування до спеціалізованого гастроентерологічного відділення лікарні. У таких хворих в деяких випадках ЦД ускладнювався розвитком діабетичної ангіопатії з вираженими явищами мікроангіопатії.

Автори дослідження також відмітили більш високу частоту скарг на біль в епігастрії та гастроуденальний диспептичний синдром у хворих на ЦД 2-го типу (16,3% і 24,8% відповідно) порівняно з пацієнтами з ЦД 1-го типу (14% і 16% відповідно), що пояснюється, насамперед, значною віковою різницею пацієнтів (в середньому 61±1,8 і 28,6±1,3 року відповідно). Крім того, особи з ЦД 2-го типу похилого і старечого віку мають різні «вікові» захворювання, що сприяють виникненню гастроентерологічних скарг.

Таким чином, наведені клініко-популяційні дані щодо ураження ГДД у хворих на ЦД дозволяють рекомендувати проводити їм

регулярне ендоскопічне обстеження (з урахуванням характерної малосимптомності клінічних проявів виразково-ерозивних уражень ГДД) з метою своєчасної діагностики і призначення додаткового лікування для їх корекції.

## Література

1. Алексеев С.А., Гордиенко С.А., Никонов Е.Л. Гастроэнтерологические аспекты в клинике сахарного диабета 2-го типа. В кн.: 2-е Геллеровские чтения. – Хабаровск, 2006. – С. 30–36.
2. Вдовиченко В.И., Гутвирт Н.В. Пептичная виразка у хворих на цукровий діабет // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – №5 (49). – С. 107–110.
3. Ефимов А., Скробанская Н., Зуева Н. Диабетическая невропатия // Ліки України. – 2005. – №3. – С. 21–25.
4. Кравчун Н.А. Диабетическая гастроэнтеропатия // Здоров'я України. – 2011. – №1 (15). – С. 44.
5. Маев И.В. Эрозивный гастрит: отдельная нозологическая единица или универсальная реакция слизистой оболочки на повреждение? // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – №6. – С. 53–60.
6. Маев И.В., Казюлин А.И., Кучерявий Ю.А., Гаджеева М.Г. Микроциркуляторные нарушения при хронических эрозиях желудка // Клиническая медицина. – 2003. – №6. – С. 36–42.
7. Осипенко М.Ф., Жук Е.А., Медведева О.В. Сахарный диабет и синдром диспепсии // Клиническая медицина. – 2008. – №10. – С. 13–16.
8. Паньків В.И. Новые возможности в терапии сахарного диабета 2-го типа // Здоров'я України. – 2011. – №1 (15). – С. 3.
9. Смолянинов А.Б., Новицкий В.А., Лебедев Н.Н. Состояние кислотообразующей функции желудка у больных язвенной болезнью ДПК, сочетанной с сахарным диабетом // Клиническая медицина. – 2001. – №8. – С. 44–47.
10. Соловьева Г.А. Эрозивный гастрит или эрозий желудка? Современные подходы к диагностике и лечению эрозии желудка // Терапия. – 2008. – №3 (24). – С. 90–95.
11. Федорченко Ю.Л., Колбова Н.М., Обухова Т.Т. Некоторые особенности течения гастродуоденальных язв при сахарном диабете // ТОП-медцина. – 2000. – №2. – С. 16–18.
12. Циммерман Я.С. Проблема хронического гастрита // Клиническая медицина. – 2008. – №5. – С. 13–21.
13. Циммерман И.Я., Демичева Т.П. Нарушения функции желудочно-кишечного тракта при сахарном диабете. В кн.: Современные тенденции развития гастроэнтерологии. – Ижевск, 2004. – С. 85–87.
14. Циммерман Я.С., Зиннатуллин М.Р., Трусов В.В. Сахарный диабет и язвенная болезнь // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – №5. – С. 17–24.
15. Циммерман Я.С., Зиннатуллин М.Р. Сахарный диабет и функционально-структурные изменения в гастродуоденальной зоне: клинико-эпидемиологическое исследование [обзор и собственные данные] // Тер. архив. – 2011. – №2. – С. 71–79.
16. Afid S., Rizvi A., Jahan F. et al. Poor glycemic control is the major factor associated with increased frequency of gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus // J. Pak. Med. Assoc. – 2007. – Vol. 57. – P. 345–349.
17. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes // Diabet. Care. – 2004. – Vol. 27. – P. 15–35.
18. Anastasios R., Goritsas C., Paramihail C. et al. Helicobacter pylori infection in diabetic patients: prevalence and endoscopic findings // Eur. J. Int. Med. – 2002. – Vol. 13, №2. – P. 376–379.
19. Camilleri M. Advances in diabetic gastroparesis // Rev. Gastroenterol. Disord. – 2002. – Vol. 2. – P. 47–56.
20. Camilleri M. Диабетический гастропарез // Терапия. – 2007. – Vol. 5. – С. 45–51.
21. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome-III process // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130, №5. – P. 1377–1390.
22. El-Serug H.B., Talley N.J. Systematic review: The prevalence and clinical course of functional dyspepsia // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 19. – P. 643–654.
23. Fack J., Talley N.J., Camilleri M. et al. Functional gastroduodenal disorders // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130. – P. 1466–1479.
24. Gulcelic N.E., Kaya E., Demirbas B. et al. Helicobacter pylori prevalence in diabetic patients and its relationship with dyspepsia and autonomic neuropathy // J. Endocrinol. Invest. – 2005. – Vol. 28. – P. 214–217.
25. Harsch I., Brzozowski T., Bazela K. et al. Impaired gastric healing in diabetic rats: role of heat shock protein, growth factors, prostaglandins and proinflammatory cytokines // Eur. J. Pharmacol. – 2003. – Vol. 481. – P. 249–260.
26. Kyzekove J., Arlt J., Arltova M. Is there any relationship between functional dyspepsia and chronic gastritis associated with Helicobacter pylori infection? // Hepatogastroenterology. – 2001. – Vol. 48. – P. 594–602.
27. Lewis J.D., Schinnar R., Bilker W.B. et al. Validation studies of the health improvement network database for pharmacoepidemiology research // Pharmacoepidemiol. Drug. Saf. – 2007. – Vol. 4. – P. 393–401.
28. Perusica J. Gastrointestinal complication in diabetes mellitus // Vnitřní Lek. – 2004. – Vol. 50. – P. 338–343.
29. Sato T., Kitahara F., Nakamura T. et al. Peptic ulcer in patients with diabetes mellitus // CAT. INIST. – 2002. – Vol. 60. – P. 1580–1584.
30. Schimke K., Chubb S.A., Davis W.A. et al. Antiplatelet therapy, Helicobacter pylori infection and complicated peptic ulcer disease in diabetes: The Fremantle Diabetes Study // Diabetic Medicine. – 2008. – Vol. 26. – P. 70–75.
31. Stanciu O.G., Trifan A., Sfarti C. et al. Helicobacter pylori infection in patients with diabetes mellitus // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. – 2003. – Vol. 107. – P. 59–65.
32. Thomsen R., Riis A., Christensen S. et al. Diabetes and 30-day mortality from peptic ulcer bleeding and perforation // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29. – P. 805–810.
33. Vazeou A., Paradopolou A., Booth J.W. et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in children and adolescents with type 1 diabetes // Diabet. Care. – 2001. – Vol. 24. – P. 932–934.
34. Vinik A.I., Moser R.E., Mitchell B.D., Treeman R. Diabetic autonomic neuropathy // Diabet. Care. – 2008. – Vol. 26. – P. 1553–1579.
35. Wilms S., Helmer U. The prevalence of fullness heart-burn and nausea among persons with and without diabetes mellitus in Germany // Z. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 44. – P. 373–377.
36. World Health Organization: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of WHO consultation: Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. – Geneva, 1999. – P. 1–59.
37. Xia H., Talley N.J. Helicobacter pylori infection is not associated with diabetes mellitus, nor with upper gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96, №4. – P. 1039–1046.