

Особливості клінічних проявів та лікування захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у хворих на цукровий діабет

В епоху вивчення коморбідності, як центральної проблеми сучасної медицини, актуальним питанням лишається подальше поглиблене дослідження неінфекційної епідемії XXI ст. — цукрового діабету (ЦД), в поєднанні з іншими поширеними захворюваннями, в тому числі шлунково-кишкового тракту (ШКТ). За даними ВООЗ, на ЦД страждає кожна 11-та особа на Землі. Близько 92 % хворих на ЦД мають гастроінтестинальні (ГІ) симптоми, зокрема запори, здуття живота, абдомінальний біль та диспепсію. З них 91 % становлять пацієнти з ЦД 2 типу.

Серед захворювань верхніх відділів ШКТ на тлі ЦД гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба частіше зустрічається у пацієнтів з ЦД 2 типу, тоді як гастрит та гастропатія характерні для ЦД 1 та 2 типів. Щодо частоти виникнення виразок, дані досить суперечливі, проте доведено, що ЦД є фактором ризику виникнення ускладнень виразкової хвороби та ГІ онкопатології.

На розвиток змін ШКТ впливають ангіо- та нейропатія, рівень контролю глікемії, власне інсулін та особливості мікробіоти ШКТ, в тому числі хелікобактерна інфекція. Дані результатів досліджень щодо поширеності інфекції *Helicobacter pylori* (НР) на тлі ЦД різняться в країнах світу.

Встановлено, що використання інгібіторів дипептидилпептидази-4 дозволяє суттєво знизити розвиток побічних ефектів з боку ШКТ, а гіпоглікемічна терапія тіазолідиндіонами — ризик розвитку раку шлунка. Ерадикація НР достовірно сприяє покращенню показників вуглеводного обміну. Лишається актуальним використання прокінетиків різних груп для усунення диспепсичного синдрому на тлі ЦД, а також визначено позитивний вплив гастропротектора ребаміпіду та вітаміну С.

У статті наведено останні дані щодо епідеміологічної картини, характеру ушкоджень, описано сучасні уявлення про етіологію, патогенез, особливості клінічної симптоматики та можливі шляхи корекції патології верхніх відділів ШКТ у хворих на ЦД.

Ключові слова:

цукровий діабет, шлунково-кишковий тракт, диспепсичний синдром, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, діабетична гастропатія, гастрит.

Оскільки цукровий діабет (ЦД) вважається хворобою XX і XXI ст., неінфекційною епідемією, глобальною медико-соціальною проблемою, гостро постають питання щодо подальшого вивчення його етіопатогенетичних особливостей та розробки на цій основі нових, більш ефективних підходів до лікування.

Кількість хворих на ЦД, за даними Міжнародної діабетичної федерації (МДФ), в 2014 р. зросла більш ніж у 10 разів порівняно з 1980 р., переважно за рахунок ЦД 2 типу. Останній у високорозвинених країнах складає до 91 % в структурі ЦД та вказує на динамічне поширення факторів, які призводять до інсулінорезистентності. Обтяжує епідемі-



**І.М. Скрипник,
Т.О. Радіонова**

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»,
Полтава

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Скрипник Ігор Миколайович
д. мед. н., проф. кафедри
внутрішньої медицини № 1

36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23
Тел. (053) 222-28-20
E-mail: inskrypnyk@gmail.com

Стаття надійшла до редакції
5 лютого 2018 р.

ологічну ситуацію те, що кожен 15-й дорослий у світі має порушену толерантність до глюкози, яка є показником підвищеного ризику розвитку ЦД 2 типу.

Дані МДФ також свідчать, що найбільша кількість дорослих хворих на ЦД зосереджена в країнах західного Азіатсько-Тихоокеанського регіону, Південно-Східної Азії та Європи. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), станом на 2016 р. 422 млн дорослого населення страждає на ЦД, тобто це кожна 11-та особа на Землі. Поширеність ЦД становить, за різними даними, 1,5–10 % у країнах світу. В 2012 р. встановлений рівень смертності від ЦД — 1,5 млн, а у 3,7 млн померлих ЦД та гіперглікемія були супутніми патологіями. За прогнозами ВООЗ, у 2030 р. ЦД займатиме 7-ме місце серед інших причин смертності.

В Україні приблизно 3 % населення страждає на ЦД [9], проте показник захворюваності невпинно зростає: з 1,8 % у 2009 р. до 2,9 % у 2012 р. Приріст поширеності ЦД, за даними МДФ, за 2003–2013 рр. дещо відрізняється і має від'ємну тенденцію в країнах Європи, в тому числі в Україні [9]. В Європі це може пояснюватись успішністю роботи протидіабетичних програм, підвищенням якості превентивних заходів та надання медичної допомоги. Проте, в Україні існує велика кількість пацієнтів з невиявленим ЦД, має місце низький рівень якості надання медичної допомоги й збору статистичних даних. Результати епідеміологічних досліджень показують, що реальна кількість хворих в Україні в 2–2,5 рази вище [1]. Це може бути зумовлено гіподіагностикою даного захворювання.

Зважаючи на те, що ХХІ ст. вважається епохою поліморбідності, в системі охорони здоров'я значна увага приділяється поєднаній патології. Так, вивчення ЦД та його асоціації з іншими захворюваннями — актуальне завдання сучасної медицини, оскільки втягнення різних органів і систем за даної ендокринної патології призводить до значного зниження якості життя пацієнтів, ускладнює досягнення та підтримання періоду компенсації вуглеводного обміну.

Слід зазначити, що у хворих на ЦД досить частими клінічними симптомами є різноманітні порушення з боку органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ). У 92 % хворих на ЦД спостерігаються гастроінтестинальні (ГІ) симптоми, серед них 91 % складають пацієнти з ЦД 2 типу й лише 9 % — з ЦД 1 типу [24]. В іншому крос-секційному дослідженні спостерігались хворі виключно на ЦД 2 типу, серед яких дві третини скаржились на порушення функції ШКТ [33]. Однак у порівнянні з особами в загальній попу-

ляції, у хворих на ЦД не спостерігалось достовірного підвищення частоти ГІ симптомів [29]. Існують певні складнощі в діагностиці гастроентерологічних захворювань на тлі ЦД, зважаючи на клінічну картину, оскільки саме в пацієнтів з ЦД частіше розвиваються атипові ГІ симптоми, які не пояснюються органічною патологією [16].

Епідеміологічні дані щодо поширеності ГІ симптомів у хворих на ЦД різняться, що може бути пов'язане з різними методологічними підходами в наукових дослідженнях. За результатами сучасних досліджень [16, 24], найбільш частими скаргами з боку ШКТ у хворих на ЦД є запори, здуття живота, абдомінальний біль та диспепсія. Іншими проявами, що зустрічаються дещо рідше, є печія, діарея та дисфагія [24, 39]. У 54 % хворих на ЦД під час об'єктивного обстеження виявляється епігастральна чутливість [24]. ГІ скарги переважають серед осіб старшої вікової групи, а саме за умов тривалості ЦД понад 5 років. У 62 % хворих вони асоціюються з нейропатією та у 67 % — з низьким рівнем контрольованості глікемії [24].

Серед 110 молодих людей з довготривалим перебігом ЦД 1 типу переважала симптоматика порушень верхніх відділів ШКТ порівняно з контрольною групою, відповідною за віком та статтю. Вони скаржились на відсутність апетиту, відчуття раннього насичення, нудоту та блювання. Водночас зв'язок з частотою виникнення симптомів розладу нижніх відділів ШКТ у цих хворих був відсутнім, окрім відчуття неповного випорожнення кишечника [41]. Подібні дані були отримані і в сучасному дослідженні [21], в якому спостерігались хворі на ЦД 1 типу, що перебували на лікуванні виключно інсуліном. Серед них в 66 % випадків спостерігались прояви диспепсії, переважно за рахунок скарг на постпрандіальну переповненість шлунка більше 3 разів на тиждень, що у 33 % асоціювалась з проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), а у 86 % випадків — з різноманітними інтестинальними симптомами. При цьому не виявлено залежності від периферичної нейропатії та антропометричних характеристик, а також були відсутні зміни під час проведення верхньої ендоскопії, за винятком кількох випадків.

Пацієнти з ЦД 2 типу найчастіше скаржились на запори та діарею, диспепсію, рідше — на печію та регургітацію. При цьому нудота переважала серед жінок, а запори і відчуття неповного випорожнення більшою мірою спостерігались серед хворих з тривалістю ЦД понад 10 років [33]. Частота синдрому диспепсії у хворих на ЦД зустрічалась у 71 % випадків і проявлялась переважно у вигляді відчуття переповнення і дис-

комфорту в епігастральній ділянці. Рідше спостерігались раннє насичення, здуття живота, нудота, абдомінальний біль. У хворих на ЦД 2 типу з наявністю диспепсичного синдрому, який не пояснювався органічною патологією ШКТ, виявлено залежність від тривалості ЦД та наявності таких його ускладнень, як діабетична ретинопатія та нейропатія. Відсутня асоціація з величиною індексу маси тіла (ІМТ), рівнем загального холестерину та показниками вуглеводного обміну [8].

Блювання є досить рідкою скаргою і найімовірніше пов'язане з метаболічними порушеннями внаслідок поєднаного впливу гіперглікемії та захворювань ШКТ [53].

Важливо зазначити, що у хворих на ЦД у зв'язку з розвитком вісцеральної нейропатії захворювання ШКТ часто протікають безсимптомно. При цьому на тлі відсутності диспепсичних симптомів у хворих на ЦД спостерігається підвищення маркерів запалення в крові, зокрема лейкоцитів та С-реактивного білка, а ендоскопічно виявляються явища вираженого гострого гастриту, виразкові дефекти, ерозії слизової оболонки шлунка (СОШ) [15].

Таким чином, ускладнення ЦД з боку верхніх відділів ШКТ можуть маніфестувати у вигляді абдомінального болю чи дискомфорту, зниження апетиту, нудоти, блювання, відчуття раннього насичення, постпрандіального переповнення та метеоризму, що поєднуються поняттям диспепсії та часто пов'язуються з недостатнім глікемічним контролем. Іншими поширеними скаргами є печія та регургітація. Усі ці симптоми можуть свідчити про наявність ГЕРХ, гастриту, гастропатії, виразкової хвороби (ВХ) шлунка або дванадцятипалої кишки (ДПК), онкопатології, що в низці випадків можуть ускладнюватись гастропарезом.

Вважається, що ЦД є фактором ризику розвитку ГЕРХ, яка виникає переважно на тлі довготривалого ЦД, частіше в чоловіків, та не залежить від рівня глікозильованого гемоглобіну в крові [32]. Доведено, що частота розвитку ГЕРХ достовірно вища у хворих на ЦД 2 типу, порівняно із загальною популяцією, в основі чого лежать складна езофагеальна дисфункція у вигляді зниження амплітуди скорочень стравоходу, частоти його перистальтичних хвиль та швидкості перистальтики, зниження тиску нижнього стравохідного сфінктера та патологічний гастроезофагеальний рефлюкс [45]. Іншим фактором, що призводить до розвитку ГЕРХ на тлі ЦД 2 типу, може бути підвищення внутрішньочеревного тиску внаслідок ожиріння, яке часто зустрічається на тлі даної ендокринологічної патології. Однак результати деяких досліджень

свідчать про відсутність цього зв'язку [46]. Відсутність даних про роль в розвитку ГЕРХ на тлі ЦД таких факторів, як периферична нейропатія, метаболічний синдром, спірні погляди щодо ролі контрольованості вуглеводного обміну у хворих на ЦД, потребують подальшого їх вивчення за умов синтропії.

Явища гастриту зустрічаються у пацієнтів з ЦД як 1 типу, так і 2 типу. Проте, для хворих на ЦД 1 типу більш характерним є розвиток аутоімунного гастриту, який на тлі ЦД 1 типу зустрічається в 3–5 разів частіше, ніж у загальній популяції, і достовірно пов'язаний з підвищеними імунологічними ризиками. Так, у хворих на ЦД 1 типу та супутнім аутоімунним гастритом, окрім антитіл до парієтальних клітин шлунка, були також виявлені антитіла до декарбоксилази-65 глютамінової кислоти, яка міститься не лише в підшлунковій залозі та головному мозку, а й клітинах щитоподібної залози та шлунка [20], що вказує на спільність можливих патогенетичних механізмів аутоімунних уражень цих органів. У той же час, за статистичними даними [26], серед пацієнтів з ЦД 2 типу частота поширеності атрофічного гастриту вище, ніж поверхневого гастриту, що, в свою чергу, призводить до гіпоацидності шлунка і залежить від тривалості перебігу ЦД у цих хворих. Проте, дані щодо морфологічних змін СОШ на тлі ЦД не однозначні. За результатами дослідження [10], у хворих на ЦД 1 типу переважно спостерігались ознаки хронічного неатрофічного гастриту, в той час як серед пацієнтів з ЦД 2 типу переважали ураження за типом хронічного атрофічного та мультифокального гастриту з явищами пілороспазму.

При патології верхніх відділів ШКТ на тлі ЦД, поряд з гастритом можливий розвиток гастропатії. Проте, незважаючи на те, що «гастропатія» та «гастрит» є морфологічними характеристиками, у визначення «діабетична гастропатія» часто вкладають порушення моторики на тлі діабетичної нейропатії, що відображається у розвитку гастропарезу [6] та може призводити до запальних змін СОШ. Інші дослідники [3] до поняття «діабетичної гастропатії» вкладають локальні прояви загальної полінейропатії на тлі ЦД. Найбільш частою морфологічною зміною СОШ у хворих на ЦД була саме гастропатія, яка мала еритематозний, рідше гіпертрофічний та ерозивний характер [7].

Вивчення безпосередньо поєднання ВХ з ЦД розпочалось в середині ХХ ст. Академік В.Х. Василенко у своїх роботах стверджував про наявність двох форм виразок: поєднаної пептичної виразки з ЦД та симптоматичної виразки на тлі ЦД [2]. Варто зазначити, що частота розвитку

ВХ шлунка у хворих на ЦД незначна, що може пояснюватись зниженням шлункової секреції у цих пацієнтів [7, 12, 26]. Частіше виявляються поодинокі ульceraції цибулини ДПК [7]. За результатами досліджень попередніх років, поширеність виразкових дефектів СОШ при супутньому ЦД є невисокою й обмежується поодинокими випадками, проте немає одностайної думки щодо епідеміології ВХ на тлі ЦД [3]. Так, за даними Н. Masuda та співавт. (1976), а також інших дослідників [2, 40], поширеність ВХ у хворих на ЦД становить 5,3–7,3 % або взагалі не відрізняється від частоти в загальній популяції, а за даними інших [27], частота виникнення дефектів СОШ дещо вища у хворих на ЦД. У випадку розвитку ВХ у пацієнтів з ЦД вищий ризик розвитку таких ускладнень, як перфорація та кровотеча [36, 48].

Встановлена вища достовірність ризику виникнення малігнізованих утворень органів ШКТ у хворих на ЦД, порівняно з контрольною групою хворих без ЦД [43]. Результати 7-річного когортного дослідження дозволили виявити, що серед хворих на ЦД достовірно вищий ризик розвитку онкологічних захворювань шлунка, печінки, товстої кишки та підшлункової залози [17]. Хворі на ЦД мають підвищений ризик розвитку раннього раку шлунка [42].

У хворих на ЦД розвиток патології верхніх та нижніх відділів ШКТ зумовлений різноманітними механізмами. Серед основних патогенетичних механізмів, що лежать в основі розвитку захворювань шлунка та ДПК на тлі ЦД, можна виділити: макро- та мікроангіопатію, нейропатію, порушення моторики, пригнічення імунного захисту, хелікобактерну інфекцію, оксидативний стрес та інші дисметаболичні зміни. До факторів ризику належать: вік пацієнта, стать, тривалість ЦД, рівень глікемічного контролю, наявність супутньої патології.

У дослідженнях попередніх років [41] продемонстровано відсутність залежності розвитку ГІ симптомів від типу ЦД, тривалості його перебігу, супутньої нефропатії та ретинопатії, ІМТ, дози інсуліну, а також рівня глікозильованого гемоглобіну. Проте, було виявлено залежність від жіночої статі та наявності супутньої нейропатії. При цьому зазначалось, що відчуття раннього насичення та переповнення шлунка після їжі, здуття живота частіше зустрічається у жінок та прогресує з віком [57]. У більшості сучасних досліджень [24, 33], навпаки, встановлено, що частота виникнення ГІ симптоматики у хворих на ЦД має пряму залежність від віку, переважає в осіб старших вікових груп, залежить від ступеня глікемічного контролю та вираженості діабетичних ускладнень, також підтверджено зв'язок з жіночою статтю та поєднання із супутньою нейропатією. Суперечливими є й дані з приводу залежності частоти ГІ симптомів від тривалості ЦД. Jung-Hwan Oh та співавт. (2009) встановили, що вона значно вища в осіб з наявністю ЦД понад 10 років [33], а інші автори відзначають, що у 74,1 % хворих тривалість ЦД складала менше 5 років [24].

Встановлено, що у 67 % хворих на ЦД з наявністю ГІ симптомів глікемія слабо контролювана й лише у 33 % – адекватно контрольована [24]. Цей факт був встановлений і раніше, коли було виявлено, що симптоматика порушень верхнього відділу ШКТ мала залежність від глікемічного контролю та рівня глікозильованого гемоглобіну [41]. Складнощі контролю глікемії, що є досить лабільною і залежить від багатьох факторів, призводять до виникнення «сплесків» гіперглікемії, зумовлюючи призначення додаткових доз інсуліну. Тобто, з кожним новим періодом декомпенсації ЦД зростає ступінь вираженості уражень ШКТ.

Однією з основних причин розвитку патології стравоходу, шлунка та ДПК у хворих на ЦД є порушення моторики та трофіки ШКТ унаслідок діабетичної нейропатії, яка виявляється у 30–60 % хворих на ЦД [40]. Також діабетична нейропатія призводить до моторної дисфункції стравоходу та розвитку симптомів у вигляді дисфагії та печії [53]. Автономна нейропатія – причина розвитку й запорів чи діареї внаслідок впливу на рухову активність кишечника [35].

Ще у 1958 р. було вперше описано розвиток гастропарезу на тлі вторинної діабетичної нейропатії, який і нині часто зустрічається у хворих на ЦД та є термінальним станом, пов'язаним з довготривалою нейропатією та порушенням моторики ШКТ. Хоча точний механізм розвитку гастропарезу у хворих на ЦД невідомий, значна роль відводиться гіперглікемії, загальній дисфункції, зниженню активності нейрональної NO-синтази в гладеньком'язових сплетеннях, порушенню роботи інтерстиціальних клітин Кахала, що відіграють важливу роль в управлінні спонтанною моторикою ЖКТ, а також оксидативному стресу [52].

Незважаючи на те, що розвиток ГІ симптомів у хворих на ЦД пов'язують з діабетичною нейропатією, що лежить в основі дисмоторних змін, за даними досліджень Clouse (1989), вона відіграє не основну роль, оскільки 25 % хворих на ЦД мали діабетичну нейропатію, що не була пов'язана з розвитком ГІ проявів [19].

Іншою причиною, пов'язаною з дисфункцією нервової системи у цих хворих, вважається не

нейропатія, а деякі психіатричні розлади [19], хоча вони можуть бути як причиною, так і наслідком захворювання. У більшості пацієнтів з ЦД 1 типу та супутніми диспепсичними проявами виявлено зміни настрою, відчуття неспокою, депресію та їх поєднання [19, 21]. Тому хворим на ЦД доцільно проводити обстеження з вивчення психоемоційного статусу, який може впливати на роботу нервової системи, обтяжуючи перебіг супутньої патології, а також знижувати якість життя пацієнта.

В основі іншого механізму розвитку ушкоджень ШКТ лежить порушення вуглеводного обміну, що тісно пов'язано з особливостями моторики. Так, швидкість випорожнення шлунка є детермінантою постпрандіальної глікемії і, відповідно, фундаментальною ланкою в гомеостазі глікемії. Експериментально доведено [35], що гіперінсулінемія знижує постабсорбтивну та постпрандіальну ГП моторику, особливо шлунка та проксимальної частини ДПК, у здорових осіб. При цьому загальновідомим фактом є те, що інсулін сприяє утворенню шлункового соку, а додатковий фактор – патологічний вплив токсичних продуктів у разі порушення вуглеводного обміну. Пацієнти з довготривалим перебігом ЦД 2 типу більш схильні до розвитку хронічної гіперглікемії, яка призводить до парасимпатичної дисфункції з подальшим формуванням гастропарезу [35].

Таким чином, гіперінсулінемія може провокувати розвиток ГП симптомів у хворих на ЦД, що породжує питання вибору адекватного лікування ЦД 1 типу та інсулінозалежного ЦД 2 типу в поєднанні із захворюваннями ШКТ.

На розвиток дисмоторних змін впливає як нейропатія, що стрімко розвивається в умовах недостатньо контрольованої глікемії, так і власне дія інсуліну, що створює «хибне коло» в патогенезі ушкоджень ШКТ. Порушення моторики, в свою чергу, призводить до розвитку явищ стазу та росту патогенної та умовно-патогенної мікрофлори ШКТ, що відповідно до Римських критеріїв IV та Маастрихтського консенсусу V, відіграє важливу роль в ініціації ушкоджень та виникненні запальних змін у слизовій оболонці як верхніх, так і нижніх відділів ШКТ. За сучасними уявленнями [25], порушення мікробіоти кишечника відіграє важливу роль і в розвитку симптомів ЦД 1 типу, що вказує на необхідність їх своєчасної корекції у хворих. Існує думка, що мікробіота кишечника впливає і на розвиток інсулінорезистентності та ЦД 2 типу шляхом розвитку метаболічної ендотоксемії, порушення секреції різноманітних інкретинів та вироблення бутирату [31].

Унаслідок порушення імунологічної відповіді у хворих на ЦД розвивається підвищена сприйнятливність до інфекцій, а порушення моторики із сповільненою евакуацією вмісту шлунка підвищує розвиток дисбіотичних змін. Зважаючи на доведену асоціацію диспепсії з інфікуванням *Helicobacter pylori* (HP), протягом останніх років проводилась велика кількість досліджень з вивчення цієї залежності у хворих на ЦД. Проте, результати попередніх досліджень з приводу асоціації інфекції HP з ЦД суперечливі, що може бути зумовленим різною поширеністю HP. Більшістю дослідників не виявлено закономірностей між диспепсичними проявами та інфікуванням HP на тлі ЦД [11, 18, 22, 23, 55, 57]. Проте, наявні результати досліджень, що суперечать цьому, вказуючи на більш часту інфікованість HP у хворих на ЦД [30, 48], зокрема ЦД 2 типу [5, 28, 37, 44], що поєднується з високим рівнем глікозильованого гемоглобіну у хворих [14] та асоціюється з розвитком діабетичної нефропатії [54]. Важливі результати були отримані в дослідженні [58], де вивчалось інфікування HP у хворих із встановленим ЦД та в осіб з переддіабетичним станом. Встановлено, що HP інфекція частіше зустрічається у пацієнтів з ЦД, але рідше – з порушеною толерантністю до глюкози. Іншим напрямком сучасних досліджень є вивчення різних штамів *Helicobacter*. Експериментально було доведено, що гастрит, викликаний *Helicobacter felis*, асоціюється з високим рівнем глікозильованого гемоглобіну на тлі ЦД 1 типу [50].

В основі лікування гастроентерологічних захворювань у пацієнтів з ЦД лежить контроль глікемії та використання різноманітних медичних препаратів, відповідно до симптоматики та характеру органічного ураження. Широкого використання набули інгібітори протонної помпи, H2-блокатори, прокінетики та ін. Протягом останнього десятиліття вони були детально вивчені, відкриті нові побічні ефекти цих препаратів, проте не було створено нових лікарських засобів.

З метою контролю глікемії використовується інсулін та низка таблетованих цукрознижувальних препаратів.

Серед побічних ефектів одного з поширених пероральних цукрознижувальних препаратів – метформіну найбільш частим є його вплив на ШКТ з виникненням діареї, нудоти, блювання, абдомінального болю. Проведений мета-аналіз щодо порівняння виникнення побічних ефектів на тлі прийому монотерапії метформіном та інгібітором дипептидилпептидази-4, що рекомендований до використання у хворих на ЦД 2 типу в 2009 р. на конгресі МДФ, довів, що

прийом останнього дозволяє суттєво знизити розвиток побічних ефектів з боку ШКТ у порівнянні з метформіном [56].

Водночас гіпоглікемічна терапія тіазолідиндіонами дозволяє суттєво знизити ризик розвитку раку шлунка, в порівнянні з інгібіторами α -глюкозидази, бігуанідами, інсуліном, препаратами сульфонілсечовини [17]. Результати когортного дослідження в Італії вказали на зниження ризику виникнення раку шлунка при використанні препаратів сульфонілсечовини та більшості онкологічних захворювань інших відділів ШКТ при застосуванні метформіну [51].

Інфекція *HP* у пацієнтів з ЦД обох типів негативно впливає на тривалість компенсації вуглеводного обміну [5]. Тож велике значення як для лікування захворювань верхніх відділів ШКТ, так і для контролю глікемічного профілю, має ерадикація *HP*, яка, окрім позитивного ефекту на регресію диспепсичних та абдомінальних больових явищ, у пацієнтів з ЦД 2 типу достовірно сприяє зниженню рівня глікозильованого гемоглобіну та глюкози натще [59].

Важливим питанням залишається можливість повноцінного глікемічного контролю у хворих на ЦД на тлі гастропатії, оскільки порушення моторики ШКТ не дає змоги чітко корегувати дозу інсуліну в залежності від прийомів їжі та контролювати рівень глюкози, а також перешкоджає адекватній фармакокінетиці та фармакодинаміці пероральних цукрознижувальних препаратів. Таким чином, лікування патології та корекція моторики верхніх відділів ШКТ, що відіграє провідну роль в регуляції постпрандіальної концентрації глюкози в крові, має бути одним з провідних напрямків гіпоглікемічної терапії [38].

Враховуючи високу частоту розвитку дисморфних змін, важливим є призначення в комплексному лікуванні захворювань верхніх відділів ШКТ прокінетиків різних груп: антидопамінергічних (домперидон, метоклопрамід), серотонінергічних (мосаприд), агоністів мотиліну (еритроміцин, GSK962040) [52]. Виявлено, що мосаприд може покращувати глікемічний контроль у пацієнтів з діабетичною гастропатією [13]. Еритроміцин не набув широкого використання через ризик швидкого розвитку тахіфілаксії та суміжної антибактеріальної дії [47], а рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження не виявило високої ефективності застосування агоніста мотилінових рецепторів

АВТ-229 в лікуванні постпрандіальних розладів у хворих на ЦД 1 типу [49]. У більшості країн світу загальноприйнятим препаратом, використання якого базується на позиціях доказової медицини, для лікування діабетичної гастропатії та гастропарезу є метоклопрамід [3, 47].

Незважаючи на широке коло запропонованих лікарських препаратів для лікування гастропатій, у тому числі діабетичних, залишаються відкритими питання покращення результатів лікування у цих хворих, заміни препаратів, що мають протипоказання та обмеження для застосування у хворих на ЦД.

Сучасні дослідження, спрямовані на вдосконалення схем лікування. Так, рекомендується використання гастропротектора ребаміпіду, що володіє цитопротекторними властивостями, здатний індукувати синтез простагландинів та глікопротеїнів, стимулювати секрецію гідрокарбонатів, підвищувати кровообіг у СОШ та клінічно покращувати ефективність лікування пацієнтів з ГІ симптомами на тлі ЦД 2 типу, позитивно впливаючи на якість їх життя [35].

В одному з експериментальних досліджень [34] продемонстровано роль вітаміну С у запобіганні розвитку ВХ шлунка завдяки його антиоксидантній дії.

Таким чином, сучасні дані щодо поширеності ГІ симптомів та захворювань ШКТ серед пацієнтів з ЦД досить обмежені, суперечливі і ґрунтуються на різних методологічних підходах, що потребує подальшого вивчення епідеміологічної ситуації. Актуальним питанням залишається оцінка поширеності ГІ проявів, вивчення особливостей патогенетичних механізмів, етіологічних та тригерних факторів розвитку захворювань ШКТ у хворих на ЦД.

Аналіз великої кількості робіт в історичному екскурсі дозволяє дійти висновку, що основна маса досліджень з вивчення особливостей та механізмів розвитку поєднаної патології верхніх відділів ШКТ та ЦД припадає на 1961–1979 рр. і 1990–1996 рр. Натомість кількість сучасних досліджень з поглибленого вивчення даного питання досить обмежена. Зважаючи на зміни в епідеміологічній картині та розширення знань в галузі медицини, необхідно провести переоцінку існуючих даних, а також звернути увагу на клініко-морфологічні особливості перебігу захворювань ШКТ у поєднанні з ЦД залежно від типу та можливі шляхи вдосконалення схем лікування з використанням індивідуалізованого підходу.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: збір матеріалів, їх аналіз та написання тексту проводились авторами спільно.

Список літератури

1. Бабак О.Я., Колесникова Е.В. Патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта и сахарный диабет: в чем скрывается угроза для пациента? // Укр. тер. журн.— 2012.— № 2.— С. 116—120.
2. Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Шептулин А.А. Язвенная болезнь: современные представления о патогенезе, диагностике, лечении.— М.: Медицина, 2002.— 288 с.
3. Гребенев А.Л., Баранская Е.К., Зефирова Г.С., Салтыков Б.Б. Язвенная болезнь и сахарный диабет // Клини. медицина.— 1987.— № 11 (65).— С. 106—114.
4. Кляритская И.Л., Вильцянук И.Л., Мошко Ю.А., Чернуха С.Н. Диабетическая гастропатия: особенности дифференциальной диагностики и лечения // Крымский тер. журн.— 2014.— № 1.— С. 80—86.
5. Коваль В.Ю. Н. *pylori* та гастропатія при цукровому діабеті // *Аннали Мечниковського інституту*.— 2015.— № 2.— С. 180—183.
6. Колесникова Е.В. Диабетическая гастропатия: современный взгляд на этиопатогенез, диагностику и лечение // *Здоровье Украины*.— 2007.— № 7/1.— С. 62—63.
7. Кривоносова Е.М. Морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных сахарным диабетом // *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна*.— 2006.— № 738 (13).— С. 35—39.
8. Осипенко М.Ф., Жук Е.А., Медведева О.В. Функциональная диспепсия у больных сахарным диабетом 2 типа и метаболический синдром // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*.— 2012.— № 12.— С. 8—11.
9. Ткаченко В.І. Аналіз поширеності та захворюваності на цукровий діабет серед населення світу та України за 2003—2013 рр. // *Ліки України плюс*.— 2014.— № 4 (21).— С. 55—59.
10. Хухліна О.С., Нечіпай Ж.А., Воевідка О.С. Морфологічні зміни оболонки шлунку при діабетичній гастропатії залежно від типу супровідного цукрового діабету // *Одеський мед. журн.*— 2009.— № 1 (111).— С. 69—71.
11. Adu P., Dogfobaare I., Kuuzie P. et al. No association between *Helicobacter pylori* infection and type 2 diabetes mellitus; a casecontrol study in the North-Western part of Ghana // *Asian J. Med. Health*.— 2017.— Vol. 2 (4).— P. 1—7.
12. Anam I., Syam A.F., Harbuwono D.S. The difference of gastric pH in dyspepsia patients with or without type 2 diabetes mellitus // *The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Digestive Endoscopy*.— 2015.— Vol. 16 (1)— P. 7—12.
13. Asakawa H., Hayashi I., Fukui T., Tokunaga K. Effect of mosapride on glycemic control and gastric emptying in type 2 diabetes mellitus patients with gastropathy // *Diabetes Res. Clin. Pract.*— 2003.— Vol. 61.— P. 175—182.
14. Bajaj S., Rekwil R., Misra S.P. et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with type 2 diabetes // *Indian J. Endocrinol. Metab.*— 2014.— Vol. 18 (5)— P. 694—699.
15. Boehme M.W., Autschbach F., Ell C., Raeth U. Prevalence of silent gastric ulcer, erosions or severe acute gastritis in patients with type 2 diabetes mellitus — a cross-sectional study // *Hepatogastroenterology*.— 2007.— Vol. 54 (74).— P. 643—648.
16. Bytzer P., Talley N.J., Leemon M. et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults // *Arch. Intern. Med.*— 2001.— Vol. 161.— P. 1989—1996.
17. Chiu C.C., Huang C.C., Chen Y.C. et al. Increased risk of gastrointestinal malignancy in patients with diabetes mellitus and correlations with anti-diabetes drugs: a nationwide population-based study in Taiwan // *Intern. Med.*— 2013.— Vol. 52 (9).— P. 939—946.
18. Ciortescu I., Sfarti C., Stan M. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with diabetes mellitus // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*.— 2009.— Vol. 113 (4).— P. 1048—1055.
19. Clouse R.E., Lustman P.J. Gastrointestinal symptoms in diabetic patients: lack of association with neuropathy // *Am. J. Gastroenterol.*— 1989.— Vol. 84 (8).— P. 868—872.
20. De Block C.E., De Leeuw I.H., Van Gaal L.F. Autoimmune gastritis in type 1 diabetes: a clinically oriented review // *J. Clin. Endocrin. Metabol.*— 2008.— Vol. 93 (2).— P. 363—371.
21. Faria M., Pavin E.J., Parisi M.C. et al. Dyspeptic symptoms in patients with type 1 diabetes: endoscopic findings, *Helicobacter pylori* infection, and associations with metabolic control, mood disorders and nutritional factors // *Arch. Endocrinol. Metab.*— 2015.— Vol. 59 (2).— P. 129—136.
22. Jones K.L., Wishart J.M., Berry M. et al. *Helicobacter pylori* infection is not associated with delayed gastric emptying or upper gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus // *Dig. Dis. Sci.*— 2002.— Vol. 47 (4).— P. 704—709.
23. Kao C.H., Pan D.Y., Wang S.J. et al. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastric emptying in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus // *Eur. J. Nucl. Med.*— 1995.— Vol. 22 (2).— P. 122—125.
24. Khoshbaten M., Madad L., Baladast M. et al. Gastrointestinal signs and symptoms among persons with diabetes mellitus // *Gastroenterol. Hepatol. Bed Bench.*— 2011.— Vol. 4 (4).— P. 219—223.
25. Knip M., Siljander H. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus // *Nat. Rev. Endocrinol.*— 2016.— Vol. 12.— P. 154—167.
26. Kudabayeva K.I., Bazargaliev Y.S., Darzhanova K.B. et al. Peculiarities of chronic gastritis in diabetes mellitus type 2 // *Biol. Med.*— 2014.— Vol. 6 (1).— P. 5—10.
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. Longo-Mbenza B., Nsenga N.J., Vangu Ngoma D. Prevention of the metabolic syndrome insulin resistance and the atherosclerotic diseases in Africans infected by *Helicobacter pylori* infection and treated by antibiotics // *Int. J. Cardiol.*— 2007.— Vol. 121.— P. 229—238.
29. Maleki D., Locke G.R., Camilleri M. et al. Gastrointestinal tract symptoms among persons with diabetes mellitus in the community // *Arc. Intern. Med.*— 2000.— Vol. 160.— P. 2808—2816.
30. Marrollo M., Latella G., Melideo D. et al. Increased prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with diabetes mellitus // *Dig. Liver Dis.*— 2001.— Vol. 33 (1).— P. 21—29.
31. Moreno-Indias I., Cardona F., Tinahones F.J. et al. Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus // *Front. Microbiol.*— 2014.— Vol. 5.— P. 57—66.
32. Natalini J., Palit A., Sankineni A. et al. Diabetes mellitus is an independent risk factor for gastroesophageal reflux disease among urban African Americans // *Dis. Esophagus*.— 2015.— Vol. 28 (5).— P. 405—411.
33. Oh J.H., Choi M.G., Kang M.I. et al. The prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus // *The Korean Journal of Internal Medicine*.— 2009.— Vol. 24 (4).— P. 310—317.
34. Owu D.U., Obembe A.O., Nwokocha C.R. et al. Gastric Ulceration in Diabetes Mellitus: Protective Role of Vitamin C // *ISRN Gastroenterology*.— 2012.— Vol. 2012.— P. 1—7. <http://dx.doi.org/10.5402/2012/362805>.
35. Park S., Park S.Y., Kim Y.J. et al. Effects of rebamipide on gastrointestinal symptoms in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Metab. J.*— 2016.— Vol. 40 (3).— P. 240—247.
36. Peng Y.L., Leu H.B., Luo J.C. et al. Diabetes is an independent risk factor for peptic ulcer bleeding // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2013.— Vol. 28 (8).— P. 1295—1299.
37. Quatrini M., Boarino V., Ghidoni A. et al. *Helicobacter pylori* prevalence in patients with diabetes and its relationship to dyspeptic symptoms // *J. Clin. Gastroenterol.*— 2001.— Vol. 32.— P. 215—217.
38. Rayner C.K., Samson M., Jones K.L. et al. Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control // *Diabetes Care*.— 2001.— Vol. 24 (2).— P. 371—381.
39. Rodrigues M.L., Motta M.E. Mechanisms and factors associated with gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus // *J. de Pediatria*.— 2012.— Vol. 88 (1).— P. 17—24.
40. Sato T., Kitahara F., Nakamura T. Peptic ulcer in patients with diabetes mellitus // *Nihon Rinsho*.— 2002.— Vol. 60 (8).— P. 1580—1584.
41. Schvarcz E., Palmér M., Ingberg C.M. et al. Increased prevalence of upper gastrointestinal symptoms in long-term type 1 diabetes mellitus // *Diabetic Med.*— 1996.— Vol. 13 (5).— P. 478—481.
42. Sekikawa A., Fukui H., Maruo T. et al. Diabetes mellitus increases the risk of early gastric cancer development // *Eur. J. Cancer*.— 2014.— Vol. 5 (12).— P. 2065—2071.
43. Shikata K., Ninomiya T., Kiyohara Y. Diabetes mellitus and cancer risk: Review of the epidemiological evidence // *Cancer Sci.*— 2013.— Vol. 104 (1).— P. 9—14.
44. So W.Y., Tong P.C., Ko G.T. et al. Low plasma adiponectin level, white blood cell count and *Helicobacter pylori* titre independently predict abnormal pancreatic beta-cell function // *Diabetes Res. Clin. Pract.*— 2009.— Vol. 86.— P. 89—95.

45. Sun X.M., Tan J.C., Zhu Y. et al. Association between diabetes mellitus and gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis // World J. Gastroenterol.— 2015.— Vol. 21 (10).— P. 3085—3092.
46. Suwita C.S., Benny B., Mulyono R.D. et al. Gastro-esophageal reflux disease among type-2 diabetes mellitus patients in a rural area // Med. J. Indonesia.— 2015.— Vol. 24 (1).— P. 43—49.
47. Szarka L., Camillieri M. Stomach dysfunction in diabetes mellitus: emerging technology and pharmacology // J. Diabetes Sci. Technol.— 2010.— Vol. 4 (1).— P. 180—189.
48. Tacheji I., Bures J. Peptic ulcer disease in patients with diabetes mellitus // Vnitri lekarstvi.— 2011.— Vol. 57 (4).— P. 347—350.
49. Talley N.J., Verlinden M., Geenen D.J. et al. Effects of a motilin receptor agonist (ABT-229) on upper gastrointestinal symptoms in type 1 diabetes mellitus: a randomised, double blind, placebo controlled trial // Gut. J.— 2001.— Vol. 49.— P. 395—401.
50. Ukarapol N., Begue R.E., Hempe J.M. et al. Association between *Helicobacter felis*-induced gastritis and elevated glycated hemoglobin levels in a mouse model of type 1 diabetes // J. Infect. Dis.— 2002.— Vol. 185.— P. 1463—1467.
51. Valent F. Diabetes mellitus and cancer of the digestive organs: An Italian population-based cohort study // J. Diabetes Complications.— 2015.— Vol. 29 (8).— P. 1056—1061.
52. Vanormelingen C., Tack J., Andrews C.N. Diabetic gastroparesis // Brit. Med. Bull.— 2013.— Vol. 105 (1).— P. 213—230.
53. Wafula J.M., Lule G.N., C.F. et al. Upper gastrointestinal findings in diabetic outpatients at Kenyatta National Hospital, Nairobi // East. Afr. Med. J.— 2002.— Vol. 79 (5).— P. 232—236.
54. Wang F., Liu J., Lv Z. Association of *Helicobacter pylori* infection with diabetes mellitus and diabetic nephropathy: A meta-analysis of 39 studies involving more than 20,000 participants // Scand. J. Infect. Dis.— 2013.— Vol. 45 (12).— P. 930—938.
55. Woodward M., Morrison C., McColl K. An investigation into factors associated with *Helicobacter pylori* infection // J. Clin. Epidemiol.— 2000.— Vol. 53.— P. 175—181.
56. Wu D., Li L., Liu C. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis // Diabetes Obes. Metab.— 2014.— N 16.— P. 30—37.
57. Xia H.H., Talley N.J., Kam E.P. et al. *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.
58. Yang G.H., Wu J.S., Yang Y.C. et al. Gastric *Helicobacter pylori* infection associated with risk of diabetes mellitus, but not prediabetes // J. Gastroenterol. Hepatol.— 2014.— Vol. 29 (10).— P. 1794—1799.
59. Zojaji H., Ataei E., Sherafat S.J. et al. The effect of the treatment of *Helicobacter pylori* infection on the glycemic control in type 2 diabetes mellitus // Gastroenterol. Hepatol. Bed Benc.— 2013.— Vol. 6.— P. 36—40.

И.Н. Скрыпник, Т.А. Радионова

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава

Особенности клинических проявлений и лечение заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных сахарным диабетом

В эпоху исследования коморбидности, как центральной проблемы современной медицины, актуальным вопросом остается дальнейшее углубленное изучение неинфекционной эпидемии XXI в. — сахарного диабета (СД), в сочетании с другими распространенными заболеваниями, в том числе желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). По данным ВОЗ, СД страдает каждый 11-й человек на Земле. Около 92 % больных СД имеют гастроинтестинальные (ГИ) проявления, в частности запоры, вздутие живота, абдоминальную боль и диспепсию. Из них 91 % составляют пациенты с СД 2 типа.

Среди заболеваний верхних отделов ЖКТ на фоне СД гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь чаще встречается у пациентов с СД 2 типа, тогда как гастрит и гастропатия характерны для СД 1 и 2 типов. Относительно частоты развития язв данные достаточно противоречивы, однако доказано, что СД является фактором риска возникновения осложненной язвенной болезни и ГИ онкопатологии.

На развитие изменений ЖКТ влияют ангио- и нейропатия, уровень контроля гликемии, собственно инсулин и особенности микробиоты ЖКТ, в том числе хеликобактерная инфекция. Данные результатов исследований по распространенности инфекции *Helicobacter pylori* (НР) на фоне СД отличаются в разных странах.

Установлено, что использование ингибиторов дипептидилпептидазы-4 позволяет существенно снизить развитие побочных эффектов со стороны ЖКТ, а гипогликемическая терапия тиазолидиндионом — риск развития рака желудка. Эрадикация НР достоверно способствует улучшению показателей углеводного обмена. Остается актуальным использование прокинетики различных групп с целью устранения диспепсического синдрома на фоне СД, а также выявлено положительное влияние гастропротектора ребамипида и витамина С.

В статье приведены последние данные эпидемиологической картины, характера поражений, описаны современные представления об этиологии, патогенезе, особенностях клинической симптоматики и возможные пути коррекции патологии верхних отделов ЖКТ у больных СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, желудочно-кишечный тракт, диспепсический синдром, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диабетическая гастропатия, гастрит.

I.M. Skrypnyk, T.O. Radionova

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

Peculiarities of clinical symptoms and treatment of the upper gastrointestinal disorders in patients with diabetes mellitus

In the era of investigations of comorbidity as a central problem of modern medicine, the urgent issue remains the further in-depth study of the noninfectious epidemic of the 21st century: diabetes mellitus (DM) in combination with other widespread diseases, including gastrointestinal (GI) diseases. The WHO declares that every eleventh person on the Earth suffers from DM. GI symptoms are registered in almost 92 % of DM patients, in particular, constipation, bloating, abdominal pain and dyspepsia. From them, 91 % are patients with type 2 DM.

Among the upper GI disorders in diabetic patients, gastroesophageal reflux disease is more frequent in subjects with type 2DM, whereas gastritis and gastropathy are typical for both DM type 1 and type 2. The data concerning the frequency of peptic ulcers are contradictory, however it was proved that DM is a risk factor for the development of peptic ulcer complications and GI oncopathology.

Such factors as angio and neuropathy, the level of glycemic control, insulin itself, and characteristics of GI microbiota, including *Helicobacter* infection, affect the progression of GI alterations. The results of studies of *Helicobacter pylori* (HP) prevalence in diabetic patients gave different results in different countries.

It has been established that dipeptidyl peptidase4 inhibitors significantly reduce GI side effects, and hypoglycemic therapy with thiazolidinediones decreases development of stomach ulcer. HP eradication probably improves the indexes of carbohydrates metabolism. It is still relevant to use prokinetics of different groups for reducing dyspeptic symptoms on the DM background. Furthermore, positive effects of gastroprotective agent Rebamipide and vitamin C were detected.

The article represents recent data on epidemiology, lesions characteristics, and modern conception of etiology, pathogenesis, peculiarities of clinical symptoms and possible ways of prevention and treatment for upper GI pathology in patients with DM.

Key words: diabetes mellitus, gastrointestinal tract, dyspepsia, gastroesophageal reflux disease, diabetic gastropathy, gastritis.