



**В.І. Вдовиченко, Мкадмі Джігед**

Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького

## Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу

### Ключові слова

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, цукровий діабет 2 типу, гелікобактерна інфекція.

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) займає провідну позицію у гастроентерології у зв'язку зі зростанням захворюваності, частими рецидивами і не завжди задовільними наслідками лікування [15, 19]. Результати епідеміологічних досліджень свідчать про кардинальні зміни питомої ваги ГЕРХ. Так, якщо у 1992 році симптоми цієї хвороби виявляли у 20–40 % населення і при цьому рефлюкс-езофагіт діагностували тільки у 2 %, то у 2001 році, за повідомленням Р. Katz, симптоми хвороби спостерігалися вже у 50 % населення, а рефлюкс-езофагіт — у 7–10 %. Щорічний приріст захворюваності на ГЕРХ у європейського населення становить 2 % [28]. Загалом, характеризуючи епідеміологічну ситуацію щодо ГЕРХ, можна зазначити, що на сьогодні це одна з найпоширеніших хвороб людини.

ГЕРХ є патологією зі складним патогенезом. Одним із чинників виникнення гастроезофагеального рефлюксу (ГЕР) є підвищення внутрішньочеревного або внутрішньошлункового тиску внаслідок порушення спорожнення шлунка [10]. Ураження травного каналу (гастропарез) є одним із частих патологічних змін при цукровому діабеті [21, 42].

Цукровий діабет (ЦД) також належить до патології, яка часто зустрічається і гетерогенна за патогенезом і клінічними виявами. У більшості випадків діагностують ЦД 2 типу, за якого поєднуються інсулінорезистентність та інсулінова недостатність. За приблизними підрахунками, в світі на сьогодні нараховується понад 150 млн хворих, з них 95 % припадає на пацієнтів з ЦД 2 типу і лише 5 % — 1 типу [7]. Абсолютна або від-

носна інсулінова недостатність та інсулінорезистентність сприяють порушенню всіх видів обмінної речовин, формуванню ангіопатій, нефропатії і розвитку патологічних змін внутрішніх органів і тканин, у тому числі травної системи [7, 33].

Таким чином, ГЕРХ і ЦД на сьогодні належать до найпоширеніших хвороб внутрішніх органів. З огляду на результати епідеміологічних досліджень можна стверджувати, що в останні роки патологію верхніх відділів травного каналу (ТК) у хворих на ЦД стали виявляти частіше, що, можливо, пов'язано як з поліпшенням діагностики ГЕРХ (застосування і вдосконалення фіброгастродуоденоскопії, інтрагастральної рН-метрії та ін.), так і зі збільшенням тривалості життя хворих на ЦД [3, 12].

Водночас у літературі трапляється дуже мало даних щодо патогенезу та особливостей клініки цієї поєднаної патології. Так, патологічні симптоми з боку ТК часто діагностують у хворих на ЦД. Під час порівняння даних опитування 250 хворих на ЦД і 264 пацієнтів без нього, за даними S. Abid і співавт., виявили більшу частоту скарг на печію, диспепсію, діарею, закреп у пацієнтів з ЦД [16]. У популяційному австралійському дослідженні опитано 15 тисяч осіб дорослого населення, з яких у 94,8 % був переважно ЦД 2 типу. У хворих на ЦД порівняно з популяцією осіб без порушень вуглеводного обміну частіше спостерігали ознаки патології травної системи [17]. S. Gentile і співавт. продемонстрували, обстеживши 164 хворих на ЦД 2 типу, що симптоми залучення у патологічний процес верхніх відділів ТК спостерігалися вдвічі частіше, ніж у групі порівняння [23]. У дослідженні E. Schvarcz у па-

цієнтів на ЦД порівняно з особами без ЦД, тожних за віком і статтю, частота скарг щодо порушень функцій ТК була вірогідно вищою [37].

За даними літератури, постпрандіальна гіперглікемія може бути причиною розслаблення нижнього стравохідного сфінктера, сповільнення спорожнення шлунка та зміни сенсорних функцій верхніх відділів ТК [36, 41]. Порушення функції шлунково-кишкового транзиту і власне стравохідну дисфункцію у хворих на ЦД 2 типу продемонстровано багатьма авторами [20, 21, 29, 34, 42]. Проте в дослідженні M. Kong і співавт. не помічено зв'язку шлункового парезу з ЦД [31].

A. Jackson та співавт. показали, що пацієнти з поєднанням ГЕРХ та ЦД можуть мати нормальні показники добового рН-моніторингу, але патологічну автономну роботу стравоходу, а хворі лише з ГЕРХ — патологічні показники рН-метрії за нормальної автономної функції стравоходу [27]. Однак F. Kinekawa і співавт. не виявили кореляції між стравохідною руховою дисфункцією і патологічним кислим рефлюксом у стравоході у пацієнтів з ЦД [30].

За даними ультрасонографічного дослідження, затримка спорожнення шлунка властива майже 50 % хворим на ЦД 2 типу [6]. За даними сцинтиграфії з  $^{99}\text{Tc}$ , порушення стравохідної моторики виявлено у 50 % хворих на ЦД [26]. Згадані методи мають перспективу щодо застосування їх для діагностики ГЕРХ при ЦД [40].

За літературними повідомленнями, велику роль у порушенні рухової функції шлунка при ЦД відіграє автономна нервова дисфункція — автономна нейропатія (АНП). Проте дані про розвиток шлункової АНП нечисленні й суперечливі, як і вплив АНП на шлункову секрецію та виразність ГЕР. Це пояснюють браком стандартної методики оцінки гастроінтестинальної АНП [3].

Порушення моторно-евакуаторної функції шлунка при ЦД є тяжким безсимптомним або малосимптомним інвалідизуючим ураженням, яке спостерігається у 28–50 % хворих [11, 25, 39]. Однією з його головних причин вважають діабетичну шлунково-кишкову автономну нейропатію, за якої спостерігаються гастропарез, холецистопарез, діарея чи закреп [32]. Проте в деяких дослідженнях виявлено, що у хворих на ЦД порушення моторики шлунка виявляються не тільки зниженням, а й її підвищенням [11, 38]. Сповільнення перистальтики і погіршення пасажу харчової грудки в ТК погіршує не тільки процеси травлення, а й сприяє формуванню екстремальних значень постпрандіальної гіперглікемії [5].

На думку багатьох дослідників, прогноз перебігу інсулінозалежного ЦД визначається не

тільки порушенням моторно-евакуаторної функції шлунка і дванадцятипалої кишки, а й змінами слизової оболонки цих органів [2, 4, 5]. У патогенезі хвороб верхніх відділів ТК у хворих на ЦД значну роль відіграють такі чинники: пригнічення імунного захисту, гелікобактерна інфікованість, оксидативний стрес на тлі розладів мікроциркуляції, дисметаболичні процеси [1, 5, 8]. Своєю чергою, деструктивні зміни в слизовій оболонці травної системи поглиблюють розлади вуглеводного, білкового і ліпідного обмінів [5, 11]. Таким чином, слизова оболонка є точкою дотику більшості патогенних впливів ЦД, а її зміни погіршують перебіг цієї хвороби. Гастроінтестинальні симптоми ЦД (печія, нудота, блювання, тяжкість у надчеревній ділянці, здуття живота) залежать не тільки від вагоінсулярної «денервації» стравоходу, шлунка і дванадцятипалої кишки, швидких змін концентрації глюкози крові, а й від функціонального стану слизової оболонки [5]. Проте вірогідно не встановлено залежності виявів ГЕРХ від діабетичної мікроангіопатії, компенсації порушень вуглеводного обміну, тривалості ЦД.

Багато досліджень присвячено вивченню ролі гелікобактерної інфекції у хворих на ЦД і одночасну патологію ТК. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) може сприяти формуванню диспепсії різними механізмами, порушуючи шлункову моторику і секрецію, провокуючи гладеньком'язову дисфункцію, підвищення проникності слизової оболонки шлунка, змінюючи вісцеральну чутливість та іннервацію органа, зумовлюючи звільнення патогенних цитокінів унаслідок запалення слизової оболонки шлунка [9, 13, 18].

Результати досліджень щодо поширення гелікобактерної інфекції у хворих на ЦД неоднозначні. Так, N. Guicelik і співавт. виявили інфікованість *H. pylori* у 75,6 % з 78 хворих на ЦД 2 типу і тільки у 46 % з 71 пацієнта з групи порівняння [24]. Підвищену частоту інфікованості *H. pylori* у 41 хворого ЦД 2 типу R. Quadri і співавт. пояснюють мікроангіопатією слизової оболонки шлунка, яка, можливо, створює сприятливі умови для виживання мікроорганізму [35]. За даними Ю.Л. Федорченко, у пацієнтів із проблемами верхніх відділів ТК незалежно від типу ЦД ступінь інфікування *H. pylori* приблизно однакової: при ЦД 1 типу — 75 %, при 2 типі — 81 % [14]. Деякі автори стверджують, що рівень захворюваності *H. pylori* корелює з тривалістю ЦД і віком хворих [3]. Однак A. Gasbarrini і співавт. спостерігали однакове обсіменіння *H. pylori* у хворих з ЦД і без нього [22].

Таким чином, дискусійним є вплив гелікобактерної інфекції на перебіг ГЕРХ у пацієнтів з ЦД

2 типу. Не вирішеним на сьогодні є питання ерадикації гелікобактерної інфекції у таких пацієнтів. Систематизація нинішніх уявлень і подальше вивчення патогенетичних механізмів ураження травної системи можуть сприяти поліпшенню лікування хворих на ЦД.

Привертають увагу терапевтичні можливості комплексного застосування прокінетичних, антиоксидантних та імуноотропних препаратів у хворих на ЦД [12]. У літературі наведено суперечливі дані про застосування антисекреторних та прокінетичних препаратів у хворих на ЦД. Тому розроблення методів лікування хвороб верх-

ніх відділів ТК на тлі ЦД потребує вивчення впливу зазначених ліків на стан травної системи, клінічні, лабораторні параметри хворих на ЦД.

Наведений аналіз літературних повідомлень дає змогу зробити такі висновки.

1. В Україні немає даних про частоту, характер і тяжкість ГЕРХ у хворих на ЦД.
2. Досі не вивчено характер змін слизової оболонки стравоходу при ЦД 2 типу.
3. Не вивчено клінічний перебіг ГЕРХ у поєднанні з ЦД.
4. Немає загально визнаних рекомендацій щодо лікування ГЕРХ у хворих на ЦД.

## Список літератури

1. Бойко АІ. Фармацевтичні фактори, які визначають якість життя хворих на цукровий діабет // Вісник фармації.— 2004.— № 4.— С. 49—52.
2. Ефимов А.С., Орленко ВЛ., Соколова Л.К. Сахарный диабет и его осложнения // Журн. практ. лікаря.— 2003.— № 2.— С. 34—40.
3. Зиннатулин М.Р., Циммерман Я.С., Трусов В.В. Сахарный диабет и язвенная болезнь // Экспер. и клин. гастроэнтерол.— 2003.— № 5.— С. 17—24.
4. Кирилюк Д.Б., Шишкин А.Н. Диабетическая гастропатия (обзор литературы) // Вестн. Санкт-Петербург. ун-та.— 2006.— № 1.— С. 5—15.
5. Кривоносова Е.М. Влияние корригирующей терапии на метаболические процессы больных сахарным диабетом с хроническими заболеваниями гастродуоденальной системы // Медицина сьогодні і завтра.— 2006.— № 2.— С. 43—49.
6. Можина Т.Л., Крахмалова О.О. Динамічне дослідження моторної функції шлунка у хворих на цукровий діабет 2 типу // Укр. тер. журн.— 2007.— № 1.— С. 35—39.
7. Осипенко М.Ф., Жук Е.А., Медведєва О.В. Сахарный диабет и синдром диспепсии // Клин. мед.— 2008.— № 10.— С. 13—16.
8. Прохоров Е.В., Толстикова Е.А., Шевелева В.Л. Характер морфофункциональных нарушений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у детей с сахарным диабетом I типа // Междунар. эндокринол. журн.— 2006.— № 4 (6).— С. 8—10.
9. Решетников О.В. Helicobacter pylori и неязвенная диспепсия // Клин. мед.— 2002.— № 2.— С. 19—23.
10. Соломенцева Т.А., Кушнір І.Е., Жукова В.Б. Клініко-ендокопічні особливості гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби із супутнім дуоденогастральним рефлюксом // Сучасна гастроентерол.— 2009.— № 2 (46).— С. 34—37.
11. Ткач С.М., Макаренко Г.І., Ефимов А.С. Порушення моторно-евакуаторної функції шлунка у хворих на цукровий діабет I типу і їх зв'язок зі станом автономної нервової системи // Журн. АМН України.— 2004.— № 10 (4).— С. 783—790.
12. Хворостінка В.М., Кривоносова О.М. Патогенетичні та терапевтичні аспекти хронічних захворювань гастродуоденальної системи у хворих на цукровий діабет // Пробл. ендокрин. патол.— 2009.— № 1.— С. 18—23.
13. Федів О.І., Дубчак О.Ю., Бойчук Р.Р. Деякі аспекти етіології і патогенезу виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаної з цукровим діабетом: роль Helicobacter pylori та судинно-ендотеліальної дисфункції // Буковинський мед. вісник.— 2005.— № 4.— С. 105—108.
14. Федорченко Ю.Л., Коблова Н.М., Обухова Г.Г. Особенности течения хронических гастродуоденальных язв при сахарном диабете и лечение их квамателом // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.— 2002.— № 2.— С. 82—88.
15. Філіппов Ю.О., Майкова Т.В., Кушніренко І.В. Сучасні уявлення про механізми розвитку рефракторної гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та підходи до її діагностики // Журн. АМН України.— 2009.— № 1.— С. 70—86.
16. Abid S., Rizvi A., Jahan F. Poor glycaemic 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. Bytzer P., Talley N.J., Leemon M. 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.
18. Candelli M., Rigante D., Marietti G. Helicobacter pylori, gastrointestinal symptoms and metabolic control in young type 1 diabetes mellitus patients // Pediatrics.— 2003.— Vol. 111.— P. 800—803.
19. Dent J., El-Serag H., Wallander M. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // Gut.— 2005.— Vol. 54.— P. 710—717.
20. Faraj J., Melander O., Olsson R. Oesophageal dysmotility, delayed gastric emptying and gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus // Diabet. Med.— 2007.— Vol. 24, N 11.— P. 1235—1239.
21. Folwaczny C., Riepl R., Landgraf R. Gastrointestinal involvement in patients with diabetes mellitus: Part I (first of two parts). Epidemiology, pathophysiology, clinical findings // Z. Gastroenterol.— 1999.— Vol. 37, N 9.— P. 803—815.
22. Gasbarrini A., Ojetti V., Pitocco D. Helicobacter pylori infection in patients affected by insulin-dependent diabetes mellitus // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.— 1998.— Vol. 10.— P. 469—472.
23. Gentile S., Turco S., Oliviero B. The role of autonomic neuropathy as a risk factor of Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients with type 2 diabetes mellitus // Diabet. Res. Clin. Pract.— 1998.— Vol. 42.— P. 41—48.
24. Gulcelik N., Kaya E., Demirbas B. Helicobacter pylori prevalence in diabetic patients and its relationship with dyspepsia and autonomic neuropathy // J. Endocrinol. Invest.— 2005.— Vol. 28.— P. 214—217.
25. Horowitz M., O'Donovan D., Jones K. Gastric emptying in diabetes: clinical significance and treatment // Diabet. Med.— 2002.— Vol. 19.— P. 177—194.
26. Innocenti R., Castagnoli A. Study of esophageal motility in diabetic patients using the scintigraphic method // Minerva Dietol. Gastroenterol.— 1990.— Vol. 36, N 1.— P. 9—12.
27. Jackson A.L., Rashed H., Cardoso S. Assessment of gastric electrical activity and autonomic function among diabetic and nondiabetic patients with symptoms of gastroesophageal reflux // Dig. Dis. Sci.— 2000.— Vol. 45, N 9.— P. 1727—1730.
28. Katz P.O. Gastroesophageal reflux disease — state of the art // Rev. Gastroenterol. Disord.— 2001.— Vol. 1.— P. 128—138.
29. Kinekawa F., Kubo F., Matsuda K. Gastroesophageal reflux disease in diabetic patients // Nippon Rinsho.— 2000.— Vol. 62.— P. 1546—1552.
30. Kinekawa F., Kubo F., Tomita T. Relationship between esophageal dysfunction and neuropathy in diabetic patients // Am. J. Gastroenterol.— 2001.— Vol. 96, N 7.— P. 2026—2032.

31. Kong M.F., Horowitz M., Jones K.L. Natural history of diabetic gastroparesis // *Diabetes Care.*— 1999.— Vol. 22.— P. 503—507.
32. Lacigova S., Rusavy Z., Karova R. Relation between cardiovascular and gastrointestinal neuropathy in diabetics // *Cas. Lek. Cesk.*— 2000.— Vol. 16.— P. 79—82.
33. Locke G.R. Epidemiology of gastrointestinal complications of diabetes mellitus // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 1995.— Vol. 7.— P. 711—716.
34. Ohlsson B., Melander O., Thorsson O. Oesophageal dysmotility, delayed gastric emptying and autonomic neuropathy correlate to disturbed glucose homeostasis // *Diabetologia.*— 2006.— Vol. 49, N 9.— P. 2010—2014.
35. Quadri R., Rossi C., Catalano E. Helicobacter pylori infection in type 2 diabetic patients // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*— 2000.— Vol. 10.— P. 263—266.
36. Rayner C.K., Samson M., Jones K.L. Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control // *Diabetes Care.*— 2001.— Vol. 24 (2).— P. 371—381.
37. Schvarcz E., Palmer M., Ingberg C. Increased prevalence of upper gastrointestinal symptoms in long-term type 1 diabetes mellitus // *Diabet. Med.*— 1996.— Vol. 13.— P. 478—481.
38. Tomi S., Plazinska M., Zagorovicz E. Gastric emptying disorders in diabetes mellitus // *Pol. Arch. Med. Wewn.*— 2002.— Vol. 108.— P. 879—886.
39. Verne G.N., Sninsky C.A. Diabetes and the gastrointestinal tract // *Gastroenterol. Clin. N. Am.*— 1998.— Vol. 27, N 4.— P. 861—874.
40. Zhao J., Liao D., Gregersen H. Biomechanical and histomorphometric esophageal remodeling in type 2 diabetic GK rats // *J. Diabetes Complications.*— 2007.— Vol. 21, N 1.— P. 34—40.
41. Zhang Q., Horowitz M., Rigda R. Effect of hyperglycemia on triggering of transient lower esophageal sphincter relaxations // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*— 2004.— Vol. 285, N 5.— P. 797—803.
42. Zeng Y.J., Yang J., Zhao J.B. Morphologic and biomechanical changes of rat oesophagus in experimental diabetes // *World J. Gastroenterol.*— 2004.— Vol. 10, N 17.— P. 2519—2523.

В.И. Вдовиченко, Мкадми Джигед

## Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Освещена актуальность проблемы сочетания патологии пищевода с сахарным диабетом 2 типа. Представлены данные о механизмах возникновения такого сочетания, взаимосвязи с *Helicobacter pylori*. Приведены проблемы диагностики и лечения патологии пищевода у больных сахарным диабетом в Украине.

V.I. Vdovychenko, Mkadmi Jiged

## The gastroesophageal reflux disease in the patients of diabetes mellitus

The article reviews the actuality of the problem of gastroesophageal reflux disease and diabetes mellitus combination. The data on the mechanisms of the onset of this combination and its association with *Helicobacter pylori* have been presented. The problems of diagnostics and treatment of the esophageal pathology in patients with diabetes mellitus in Ukraine have been considered.

### Контактна інформація

Вдовиченко Валерій Іванович, д. мед. н., проф., зав. кафедри  
79059, м. Львів, вул. Миколайчука, 9  
Тел. (32) 258-75-07. E-mail: dep\_ther@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 19 жовтня 2009 р.