

# Механизмы поражения желудка у больных сахарным диабетом 2 типа

Н.В. Теплова, К.И. Баирова

ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Статья посвящена обсуждению возможных механизмов поражения желудка, особенностей клинических проявлений и течения патологического процесса у больных сахарным диабетом 2 типа. В условиях иммунодепрессии при сахарном диабете 2 типа длительностью более 5 лет больные более восприимчивы к бактериальным и микотическим инфекциям, ведущим к частому использованию различных антибиотиков и приобретению резистентности к антихеликобактерной терапии.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, язвенная болезнь желудка, хронический гастрит.

**Для цитирования:** Теплова Н.В., Баирова К.И. Механизмы поражения желудка у больных сахарным диабетом 2 типа. FOCUS Эндокринология. 2021; 3: 62–66. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0036

## Mechanisms of gastric damage in patients with type 2 diabetes mellitus

Natalia V. Teplova, Kermen I. Bairova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

## Abstract

The article is devoted to the discussion of possible mechanisms of gastric damage, the features of the clinic and the course of the pathological process in patients with type 2 diabetes mellitus. In conditions of immunosuppression in type 2 diabetes mellitus lasting more than 5 years, patients are more susceptible to bacterial and mycotic infections, which lead to the frequent use of various antibiotics and the acquisition of resistance to one of the anti-helicobacter therapy.

**Keywords:** diabetes mellitus, gastric ulcer, chronic gastritis.

**For citation:** Teplova N.V., Bairova K.I. Mechanisms of gastric damage in patients with type 2 diabetes mellitus. FOCUS Endocrinology. 2021; 3: 62–66. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0036

Сахарный диабет (СД) относится к категории социально значимых неинфекционных заболеваний с эпидемическими темпами роста распространенности. По последним данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), количество пациентов с СД в мире достигло 463 млн, что опередило ранее прогнозируемые темпы прироста на 10–12 лет, а к 2045 г. ожидается увеличение на 51%, до 700 млн человек. В Российской Федерации (РФ), как и во многих странах мира, продолжается рост распространенности СД – с 2000 г. численность пациентов с СД увеличилась более чем в 2 раза [1]. За последние 30 лет отмечен резкий рост заболеваемости СД 2, особенно в промышленно развитых странах, где распространенность этого заболевания составляет в настоящее время 5–6% и имеет тенденцию к дальнейшему увеличению, прежде всего в возрастных группах старше 40 лет [2].

Одновременно с распространенностью СД 2-го типа (СД 2) возрастают и социально-экономические потери, связанные с развитием тяжелых осложнений, приводящих к ранней инвалидизации и летальности.

Для клинической практики уровень гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) является показателем, определяющим оценку сахароснижающей терапии, абсолютно необходимым для принятия решения о ее эффективности

или необходимости интенсификации [1]. Длительная компенсация СД 2 по содержанию HbA<sub>1c</sub> замедляет развитие и прогрессирование поздних осложнений диабета [1, 2].

Пропорционально росту распространенности СД 2 и его осложнений возрастают и расходы на лечение, причем лишь 9% приходится на лечение самого заболевания, 91% общей доли расходов – на терапию его осложнений. Ранняя диагностика СД 2 и его осложнений, оптимизация методов лечения и профилактики данной патологии позволяют существенно снизить расходы больных СД [2].

И если характер поражений сердечно-сосудистой системы, почек при СД изучен довольно полно, то гастроэнтерологический аспект диабета освещен в литературе значительно хуже.

В настоящее время большой интерес вызывает изучение изменений верхнего отдела пищеварительного тракта при СД 2. Роль желудка как важного звена в процессе пищеварения определяется не только способностью смешивать, размельчать и продвигать содержимое, включая синтез соляной кислоты, ферментов, слизи, щелочного сока, абсорбцию, гидролиз и всасывание питательных веществ, но и важной ролью как эндокринного органа. В слизистой оболочке желудка сосредоточены

железы и клетки, выделяющие полипептиды: гастрин, секретин, холецистокинин, мотилин и др. Таким образом, желудок является основной зоной пищеварения и всасывания и благодаря своим физиологическим функциям (метаболической, секреторной, транспортной, депонирующей, гормональной, защитной) участвует в поддержании метаболической компенсации больных СД 2 [3–5].

По данным отечественной и зарубежной литературы, отмечен более высокий процент встречаемости язв желудка у больных СД 2: от 5,3 до 8,6%, хронический гастрит выявляется у 60–80% больных СД 2 [3–6].

В исследованиях, проведенных у больных СД 2, часто встречался *H. pylori*-ассоциированный гастрит с высокой степенью колонизации. В клинической картине *H. pylori*-ассоциированного гастрита при СД 2 у большинства больных преобладали диспепсические расстройства, реже отмечался болевой абдоминальный синдром [3, 5, 7].

*H. pylori*-ассоциированный гастрит при СД 2 сопровождается атрофией и кишечной метаплазией слизистой оболочки желудка. Более высокая частота атрофии и кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка у больных СД 2 объясняется свойственными этому заболеванию вегетативными, метаболическими и микроциркуляторными расстройствами, способствующими нарушению клеточного обновления. Нарушение микроциркуляции способствует колонизации *H. pylori* [4, 5, 8]. Продуктом, необходимым для защиты *H. pylori*, является мочевины, которая образуется при распаде эритроцитарного гемоглобина, который, в свою очередь, появляется на поверхности эпителия при повреждении стенок кровеносных сосудов слизистой оболочки желудка [3].

Язвенная болезнь (ЯБ) – заболевание мультифакторного генеза, однако в настоящее время в этиопатогенезе болезни, особенно при ее дуоденальной форме, большое значение придается инфекционному агенту – *H. pylori*. Эпидемиологические данные, полученные в различных странах, свидетельствуют о том, что практически 100% язв, локализованных в двенадцатиперстной кишке, и более 80% язв желудочной локализации связаны с персистенцией *H. pylori* [7].

Особый интерес вызывает вопрос о развитии ЯБ желудка при СД 2. Отмечаются редкость данной патологии и смягчение ее симптомов, что объясняется снижением кислотообразования, повышением концентрации мукопротеинов. [4, 5, 7, 9]. Жалобы со стороны органов пищеварения у данных больных или отсутствуют, или, не являясь доминирующими, определяются при дополнительном целенаправленном опросе [3]. Есть мнение, что диспепсические жалобы больные предъявляют в связи с высокой распространенностью инфекции *H. pylori* у больных СД 2 [9, 10]. Нередко первые признаки ЯБ желудка проявляются желудочно-кишечным кровотечением или перфорацией [6]. Развитие ЯБ связывают с развитием микроангиопатии слизистой, нейропатии, неудовлетворительной компенсацией СД 2 [4–6, 10].

Ряд авторов указывают на торможение пролиферативных процессов в слизистой желудка, снижение содержа-

ния РНК и ДНК, внутриклеточного метаболизма, уменьшение созревания грануляционной ткани, в связи с чем происходит длительное заживление дефектов слизистой оболочки желудка [9, 10].

Согласно имеющимся данным, механизм нарушений в желудочно-кишечном тракте при СД 2 является сложным и до конца не выясненным. В литературе отсутствует единая точка зрения по этому вопросу. Анализируя возможные механизмы нарушений, следует принимать во внимание те изменения, которые развиваются во всех клетках организма в связи с дефицитом инсулина или резистентностью к нему и преобладанием контринсулярных гормонов. Это резкое ослабление анаболических и усиление катаболических процессов, изменение содержания в крови и поступления в органы и ткани многих биологически активных веществ и продуктов их обмена, что может сказываться на структуре и функции тканей, в первую очередь нервов и сосудов [6, 8, 10].

Большинство авторов [3–6, 8, 9], ведущее место в патогенезе патологии желудка при СД 2 отводят поражению висцеральной иннервации, так как именно у больных с висцеральной нейропатией наблюдались достоверно большие нарушения различных функций всех отделов гастродуоденальной зоны.

В последние годы появились работы [3, 4], в которых отмечается, что больные СД 2 относятся к группе риска по инфицированию *H. pylori*, в результате нарушений моторно-эвакуаторной, секреторной функции гастродуоденальной зоны, депрессии иммунитета, неудовлетворительной компенсации, длительности СД более 5 лет происходит избыточный бактериальный рост. Однако существуют и противоположные данные, где не было выявлено отличий инфицированности от аналогичной группы без диабета [3].

Малосимптомность поражения органов пищеварения, исчезновение защитного брюшинно-мышечного рефлекса свидетельствуют о поражении афферентной иннервации [8].

Определенное место в генезе желудочно-кишечных нарушений занимают микроангиопатии, обнаруживающиеся у большинства больных СД 2 [8–10]. Несмотря на большое число исследований, вопрос о значении микроангиопатий в развитии осложнений СД со стороны желудочно-кишечного тракта остается открытым. В патогенезе микроангиопатий участвуют два основных фактора: внутренний и внешний. К внутреннему фактору относят генетическую предрасположенность, то есть наследование ангиопатий, которое имеет полигенный тип передачи. Для реализации генетической предрасположенности к развитию ангиопатий необходимо участие внешних факторов – гипергликемии и связанных с ней метаболических, гормональных, реологических и других нарушений [4].

Патология мелких разветвлений артериального русла может развиваться, во-первых, в *vasa nervorum*, являясь тем самым одной из причин нейропатии, а во-вторых – нарушать кровоток в слизистой оболочке желудка, следствием чего может быть снижение его секреторной ак-

тивности. Диабетическая микроангиопатия имеет типичную патоморфологическую картину: утолщение базальной мембраны капилляров, пролиферация эндотелия и отложение в стенках сосудов гликопротеидов. Указывается, что в слизистой оболочке желудка у больных СД 2 выявляются те же изменения, что и в сосудах глаз, почек, и, следовательно, результаты гистоморфологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка у больных СД могут явиться документальным подтверждением генерализованной микроангиопатии [6, 8, 9, 10].

Рядом авторов отмечена зависимость выраженности функционально-морфологических нарушений слизистой оболочки желудка от состояния компенсации диабета, наличия микроангиопатий [6, 9].

Не существует единого мнения о влиянии степени тяжести СД и его длительности на функцию желудка. Одни авторы выявили зависимость выраженности нарушений секреторной функции желудка только от длительности СД [4, 6], другие указывают, что нарастающее снижение кислотообразующей функции желудка находится в прямой связи с тяжестью заболевания [8].

При декомпенсации СД 2 некоторые авторы отмечают значительное угнетение секреторной функции желудка, в то же время есть данные о повышении при этом основных функций желудка у всех больных, независимо от длительности СД [8, 10]. Анализируя данные о возможном механизме нарушения секреторной функции желудка как в сторону ее увеличения, так и угнетения, можно выделить несколько факторов: нарушение нейрогуморальной регуляции, структурные изменения железистого аппарата желудка, наличие ацидоза и электролитных нарушений, а также микроангиопатия.

С помощью дополнительных методов исследования – электрогастрографии, электроманометрии у больных СД 2 нередко диагностируется нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка. Выявляются в основном гипомоторные нарушения сократительной активности желудка: ослабление перистальтики, уменьшение скорости эвакуации желудочного содержимого, снижение тонуса кардиального и пилорического сфинктеров с нередко наблюдаемым дуоденогастральным забросом. Замедление эвакуации пищи и опорожнения желудка оказывает влияние на скорость подъема уровня глюкозы крови после еды и тем самым может служить причиной гипогликемических состояний [3]. Отмечается зависимость нарушения двигательной активности желудка от длительности и тяжести СД 2 [3, 4]. Так, при рентгенологическом исследовании желудка у больных ЯБ желудка и СД 2 легкой степени тяжести или непродолжительным анамнезом наблюдается повышение тонуса и усиление перистальтики. В то же время при тяжелой форме и продолжительном течении обоих заболеваний рентгенологически наблюдается снижение тонуса и ослабление перистальтики желудка с замедлением эвакуации желудочного содержимого. Снижение тонуса желудка происходит постепенно, однако при диабетическом кетоацидозе наблюдается резкое ухудшение его моторно-эва-

куаторной функции, возможно внезапное появление атонии желудка по типу острого живота, что вызывает значительные трудности в диагностике диабетической комы [3, 8]. Клинически атония проявляется болями в эпигастрии, вздутием живота, изнурительной рвотой. У больных с диабетическим гастропарезом в желудке натощак обнаруживаются жидкость, слизь, остатки пищи, желудок растянут, опущен, перистальтические движения отсутствуют. В работах С.М. Смолянинова (2000 г.) с применением метода электрогастрографии при исследовании 36 пациентов с СД 2 не выявили корреляции степени гастропареза с клинической картиной [3]. Другим грозным осложнением кетоацидоза является желудочно-кишечное кровотечение [5].

Нерегулярное и замедленное поступление пищи в кишечник у больных СД 2 вследствие нарушения моторики желудка может явиться причиной гипогликемических состояний и других обменных нарушений, ухудшающих компенсацию СД [3, 4, 6, 10].

Анализ литературных источников свидетельствует о том, что в настоящее время накопилось много фактов, подтверждающих часть морфо-функциональных нарушений желудка при малосимптомном клиническом проявлении у больных СД 2 [6, 9, 10]. Почти у половины больных в начальном периоде заболевания и у подавляющего большинства длительно болеющих определяются явления хронического гастрита. Выявление морфологических изменений слизистой оболочки желудка колеблется от 84 до 86% случаев [3].

По данным многочисленных исследований [3–6, 10], в начале заболевания выявляют признаки поверхностного гастрита со скудной плазмоклеточной инфильтрацией субэпителиальной ткани. В группах больных с длительными сроками СД 2 и в случаях тяжелого течения заболевания более выражены инфильтрация, явления атрофии слизистой оболочки желудка. В начальный период заболевания гастрит представлен преимущественно поверхностным процессом с небольшой воспалительной инфильтрацией, в то время как при более длительных сроках СД 2 воспалительная инфильтрация нарастает, выявляются признаки склероза стромы и атрофические изменения. Сосудистые изменения в слизистой оболочке желудка, имеющие характер диабетических микроангиопатий, отмечены как в начальном периоде заболевания, так и при его длительном течении. Вследствие атрофических, дисрегенераторных изменений эпителиоцитов снижаются синтез ферментов, сорбция на мембране эпителиоцитов дисахаридаз, энтерокиназ, пептидаз, щелочной фосфатазы. Это вызывает нарушение как полостного, так и мембранного пищеварения и сопровождается нарушением процессов гидролиза пищевых веществ, всасывания и внутриклеточного пищеварения. Нарушение всасывания пищевых ингредиентов способствует развитию расстройства всех видов обмена веществ. Нарушение всасывания углеводов коррелирует с тяжестью хронических воспалительных процессов в слизистой оболочке тонкой кишки и является одним из факторов, приводящих к декомпенсации пищеварения [3, 6, 9, 10].

Выявляется четкая зависимость выраженности функциональных изменений от морфологического состояния слизистой оболочки желудка – наиболее низкие показатели желудочной секреции отмечаются у больных с морфологически подтвержденным атрофическим гастритом [3, 5, 9, 10].

Работ, посвященных изучению эффективности антихеликобактерной терапии у больных СД 2, очень мало. В работах М. Акапуна и соавт. (2012) у больных СД 2 степень эффективности эрадикационной терапии составила 65% по сравнению с группой контроля у больных без диабета – 92% [11]. В более позднем исследовании [10] у больных СД 2 при использовании терапии 1-й линии степень эрадикации составила 62%, при назначении терапии 2-й линии процент эрадикации *H. pylori* составил 88%. По результатам исследования KP Cheng и соавт. (2019) у больных СД 2 эффективность эрадикации *H. pylori* составила 50% [12]. Следовательно, в условиях иммунодепрессии при СД 2 длительностью более 5 лет больные более восприимчивы к бактериальным и микотическим инфекциям, которые ведут к частому использованию различных антибиотиков и приобретению резистентности к одному из видов антихеликобактерной терапии. Учитывая моторно-эвакуаторные нарушения, атрофию слизистой оболочки, нейропатии, абсорбция антибиотиков может быть намного меньше, что и приводит к низкой степени эрадикации *H. pylori*, в результате стандартная эрадикационная терапия 1-й линии в течение 7 дней для больных с сопутствующим СД 2 часто оказывается малоэффективной [13].

При выработке тактики лечения ЯБ желудка с СД 2 должно учитываться множество тонкостей, без которых невозможна качественная терапия. Учет этих тонкостей при сочетании этих двух заболеваний, в отличие от стандартных подходов к лечению, и является путем достижения оптимальных результатов при лечении больных ЯБ желудка с СД 2. Консервативная терапия ЯБ желудка в сочетании с СД 2 представляет значительные трудности и должна назначаться совместно гастроэнтерологом и эндокринологом [13].

Достижения современной терапии не снижают процент осложнений ЯБ желудка. Среди них наиболее распространенным и грозным является острое желудочно-кишечное кровотечение. В развитии и исходе указанного осложнения основное значение имеют не только морфо-функциональное состояние сосудистого, соединительнотканного, эпителиального и неврогенного компонентов ткани пораженных зон, но и функциональная активность апудоцитов, непосредственно участвующих в локальной регуляции метаболизма, рецепции и специфической функции местных тканей [3, 5, 6, 9, 12, 13].

Следовательно, немаловажную роль в генезе ЯБ желудка и ее осложнений отводят гастроинтестинальной гормональной системе, относящейся к диффузной нейроэндокринной системе.

В настоящее время известно более 30 желудочных пептидов, вырабатываемых диффузной нейроэндокринной системой, в отличие от клеток эндокринных желез эти клетки не объединены в железистую структуру, а расположены среди других клеток слизистого слоя. Биологически активные пептиды регулируют моторную и секреторную деятельность органов пищеварения, оказывают влияние на деятельность ряда желез внутренней секреции и проявляют некоторые общие метаболические эффекты [13].

Несмотря на успехи гастроэнтерологии и эндокринологии, остаются малоизученными и недостаточно освещенными в литературе вопросы морфо-функциональных изменений желудка у больных СД 2 в зависимости от анамнеза, степени тяжести, активности гастроинтестинальных гормонов, характера сахароснижающей терапии. Все это указывает на то, что целенаправленное изучение особенностей патоморфологических и патофизиологических изменений в организме при сочетании гастродуоденальной патологии и СД 2, а также поиск путей улучшения результатов лечения больных этими заболеваниями оправданны.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература / References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021; 24 (3): 204-21. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. Diabetes mellitus. 2017; 20(1): 13-41 (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM8664
2. Дедов И.И., Сунцов Ю.И. Государственный регистр больных сахарным диабетом – основная информационная система для расчета экономических затрат государства на сахарный диабет и их прогнозирование. Сахарный диабет. 2015; 2: 2-5. [Suntsov Yu.I., Dedov I.I. Gosudarstvennyy registr bol'nykh sakharnym diabetom - osnovnaya informatsionnaya sistema dlya rascheta ekonomicheskikh zatrat gosudarstva na sakharnyy diabet i ikh prognozirovaniye. Diabetes mellitus. 2005; 8(2): 2-5. (In Russian)]. DOI: 10.14341/2072-0351-5773
3. Смолянинов А.Б. Состояние микроциркуляторного русла у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, сочетанной с сахарным диабетом. Актуальные проблемы практической медицины. 2000; 5: 172-3. [Smolyaninov A.B. Sostoyanie mikrotsirkulyatornogo rusla u bol'nykh yazvennoi boleznyu dvenadtsatiperstnoi kishki, sochetannoi s sakharnym diabetom. Aktual'nye problemy prakticheskoi meditsiny. 2000; 5: 172-13 (in Russian)].
4. Kayar Y, Pamukcu Ö, Eroğlu H et al. Relationship between *Helicobacter pylori* Infections in Diabetic Patients and Inflammations, Metabolic Syndrome, and Complications. Int J Chronic Dis 2015; 2015: 1-6. DOI: 10.1155/2015/290128
5. Jeon CY, Haan MN, Cheng C, Clayton ER et al. *Helicobacter pylori* Infection Is Associated With an Increased Rate of Diabetes. Diabetes Care 2012; 35(3): 520-5.
6. Bajaj S, Rekwal L, Misra SP et al. Association of *helicobacter pylori* infection with type 2 diabetes. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism 2014; 18(5): 694-9.

7. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2018; 22(2): 87–9. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A. Rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniiu infektsii *Helicobacter pylori* u vzroslykh. Rossiiskii zhurnal gastroenterologii i hepatologii. 2018; 22 (2): 87–9 (in Russian)].
8. Demir M, Gokturk HS, Ozturk NA et al. *Helicobacter pylori* prevalence in diabetes mellitus patients with dyspeptic symptoms and its relationship to glycemic control and late complications. *Digestive Diseases and Sciences* 2008; 53(10): 2646–9.
9. Anastasios R, Goritsas C, Papamihail C et al. *Helicobacter pylori* infection in diabetic patients: prevalence and endoscopic findings. *European Journal of Internal Medicine* 2002; 13(6): 376–9.
10. Zojaji H, Ataei E, Sherafat SJ et al. The effect of the treatment of *Helicobacter pylori* infection on the glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench* 2013; 6(1): 36–40.
11. Akanuma M, Yanai A, Sakamoto K et al. Influence of *Helicobacter pylori* eradication on the management of type 2 diabetes. *Hepatogastroenterology* 2012; 59(114): 641–5.
12. Cheng KP, Yang YJ, Hung HC et al. *Helicobacter pylori* eradication improves glycemic control in type 2 diabetes patients with asymptomatic active *Helicobacter pylori* infection. *Diabetes Investig* 2019; 10(4): 1092–101.
13. Баирова К.И. Морфофункциональные изменения желудка у больных сахарным диабетом 2 типа: дисс. ... кандидата медицинских наук. М., 2010. 111 с.: ил. [Bairova K.I. Morfofunktsional'nye izmeneniya zheludka u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa: diss. ... kandidata meditsinskikh nauk. М., 2010. 111 s.: il. (in Russian)].

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

**Теплова Наталья Вадимовна** – д.м.н., доцент; проф. каф. клинической фармакологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. ORCID: 0000-0003-4259-0945

**Natalia V. Terlova** – D. Sci. (Med.), Professor, Department of Clinical Pharmacology of the Therapeutic faculty, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0003-4259-0945

**Баирова Кермен Ивановна** – к.м.н., доцент каф. клинической фармакологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. E-mail: bairova@list.ru

**Kermen I. Bairova** – PhD, Assistant Professor, Department of Clinical Pharmacology of the Therapeutic faculty, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: bairova@list.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.09.2021