

Коморбідна патологія травного тракту у хворого на цукровий діабет 2-го типу



Ю. В. Чичула

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ

Серед медико-соціальних проблем системи охорони здоров'я цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) та вірусні гепатити викликають особливе занепокоєння. Щороку в світі кількість хворих на ЦД2 збільшується на 7 млн осіб, реєструють близько 3 млн смертельних випадків від його ускладнень [1]. У хворих на ЦД2 дуже часто виникає діабетична автономна нейропатія, стосовно якої існує безліч теорій розвитку. На сьогодні її достеменним патогенетичним чинником визнано гіперглікемію [2—4]. Дослідження ефектів блукаючого нерва у хворих на ЦД2 свідчать про пригнічення як панкреатичної, так і шлункової секреції. У дебюті ЦД та при тривалій декомпенсації вуглеводного обміну відбувається гіперсекреція з підвищеною шлунковою секрецією. У міру їхнього прогресування знижуються кислотоутворювальна та ферментативна функції шлунка. У 60 % пацієнтів на тлі хронічного атрофічного гастриту (ХАГ) розвиваються гіпацидні стани та ахілія. Відомо, що гіперглікемія інгібує шлункову секрецію. Тому окрім порушень моторної функції шлунка при ЦД2 відбуваються суттєві метаболічні зміни, у тому числі слизової оболонки гастроудоденальної зони у вигляді діабетичної гастропатії та ХАГ, які супроводжуються гіпоксією, порушенням кислото- і секретотворювальної функцій шлунка [5].

Головним механізмом у патогенезі усіх ускладнень ЦД2 є оксидантний стрес. Оскільки частина антиоксидантів, зокрема, трансферин та церулоплазмін, синтезується та активізується печінкою,

їхня активність певною мірою залежить від функціонального стану гепатоцитів. Церулоплазмін необхідний для транспорту заліза з тканин і вбудови його в трансферин [5]. Також слід підкреслити, що ЦД2 асоційований із інсулінорезистентністю, яка є загальноновизнаним чинником ризику неалкогольної жирової хвороби печінки. Підвищена активність печінкових ферментів у сироватці крові у хворих на ЦД2 може свідчити не лише про стеатогепатит. Часто ЦД2 є позапечінковим проявом хронічного вірусного гепатиту С (ХВГС) [6].

Гепатит С є однією з найбільш небезпечних хвороб печінки вірусної етіології, поширеність якої щорічно зростає і характеризується високим хроніогенним потенціалом [4]. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 2016 р. близько 1,75 млн осіб набули інфекцію hepatitis C virus (HCV), основною клінічною формою якої є ХВГС, що формується у 60—80 % інфікованих HCV осіб. У таких пацієнтів ризик розвитку цирозу печінки (ЦП) становить 15—30 %, з них у 4 % може розвинути гепатоцелюлярна карцинома [5—9]. Особливістю ХВГС є ураження не тільки печінки, але й деяких внутрішніх органів із домінуванням у клінічній картині позапечінкових проявів, частота яких при ХВГС у різних країнах коливається від 38 до 74 %. Згідно із сучасними уявленнями про патогенез ЦД2 розглядають як позапечінковий прояв ХВГС, а ХВГС вважають можливим етіологічним чинником розвитку ЦД2. Підтвердженням цього є той факт, що ядерний білок

HCV порушує інсуліновий каскад реакцій [10—12]. Поширеність ЦД у хворих з вірусними ураженнями печінки (хронічний гепатит та ЦП) у 6—10 разів перевищує аналогічний показник у загальній популяції [6, 13].

Ці факти дають підстави припустити кількість хворих із позапечінковими проявами. Вони моделюють основну клінічну картину, а хворі можуть не підозрювати, що є носіями вірусної інфекції, звертаючись до спеціалістів різного профілю і, таким чином, залишаючи поза увагою основний етіологічний чинник при коморбідній патології [12].

Залізодефіцитна анемія (ЗДА) є основною причиною гіпоксії та незалежним чинником ризику смерті у пацієнтів із ЦД2, пов'язаним з підвищенням ризику розвитку діабетичних ускладнень [5, 13]. За даними різних авторів, у загальній популяції дорослого населення частота ЗДА складає від 2 до 6 % і залежить від статі, віку, расової приналежності, наявності професійних шкідливостей та хронічних захворювань [13]. Останнім часом вчені вивчають зв'язок між дефіцитом заліза та метаболічним синдромом, предіабетом та ЦД2. Встановлено, що ЗДА та прояви сидеропенічного синдрому значно частіше виявляють у пацієнтів із ЦД2 порівняно з показником в осіб без ЦД — в середньому у 13 % [5]. Дефіцит заліза може порушувати гомеостаз глюкози і відповідно негативно впливати на глікемічний контроль.

Наведений клінічний випадок відображує коморбідність ураження травного тракту у пацієнта з ЦД2 та становить інтерес для практикуючих лікарів.

Пацієнт М., 44 років, перебував на стаціонарному лікуванні у відділенні реабілітації хворих з патологією серця і судин Київського міського клінічного ендокринологічного центру з метою корекції гіпоглікемічної терапії ЦД2.

Пацієнт скаржився на гіперглікемію (глікемія натще 18—22 ммоль/л), труднощі підбору адекватної гіпоглікемічної терапії самостійно та на догоспітальному етапі за участі сімейного лікаря, поліурію, виражену слабкість, сонливість, запаморочення, а також дискомфорт в епігастральній ділянці після їди і відрижку тухлим. Періодично після погрішностей в дієті відмічав кашкоподібні випорожнення без патологічних домішок до двох разів на добу. Факт зменшення маси тіла заперечує.

З анамнезу відомо, що з 2005 р. хворий страждає на хронічний ХВГС, інфікування пов'язує з лікуванням у стоматолога. Інші можливі шляхи інфікування (зловживання ін'єкційними наркотич-

ними речовинами, оперативні втручання, татуаж, гемотрансфузії) заперечує. ЦД2 діагностовано у 2006 р., спочатку отримував інсулінотерапію. Протягом останніх 6 міс приймав метформін по 1000 мг двічі на добу, що не давало змоги ефективно контролювати глікемію.

Дані об'єктивного обстеження: блідість шкірних покривів, іктеричність склер. Тургор шкіри звичайний. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Індекс маси тіла 23,5 кг/м².

За даними лабораторного дослідження підтверджено гіперглікемію (16,0—13,5—11,3 ммоль/л); рівень глікованого гемоглобіну становив 9,2 % (норма 4,5—6,5 %); С-пептиду –2,85 (норма 1,1—4,4 нг/мл).

Результати загального аналізу крові: зниження рівня гемоглобіну (111 г/л) і кольорового показника (0,71) за нормальної кількості еритроцитів та інших показників. В анамнезі відсутні дані та клінічна картина епізодів крововтрати.

Результати біохімічного аналізу крові: підвищена активність печінкових ферментів: сечовина — 5,1 (2,8—7,2) ммоль/л, креатинін — 80 (71—115) мкмоль/л, білірубін — 7,54 (2,0—21,0) мкмоль/л; аланінамінотрансфераза (АЛТ) — 66 (до 45) Од/л; аспаратамінотрансфераза (АСТ) — 37 (до 35) Од/л; γ-глутаматтрансфераза — 23 (норма 8—61) Од/л; лужна фосфатаза — 60 (норма 40—129) Од/л; загальний білок — 78,3 (66—87) г/л; альбумін — 49,3 (35—52) г/л; альбуміни — 62,96 (53—63) %; глобуліни — 37,04 (37—47) %; альбуміново-глобуліновий коефіцієнт — 1,7 (1,0—2,0); ліпідограма — в нормі.

Було прийнято рішення провести додаткові лабораторні та інструментальні обстеження.

З метою виявлення причини ЗДА пацієнта обстежили на наявність целіакії шляхом визначення антитіл до дезамінованих пептидів гліадину, тканинної трансглутаминази, а також зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози шляхом визначення рівня фекальної еластази 1. Досліджено кал на кишкові паразити та кров на наявність антитіл до амеб, гельмінтів, ієрсиній. Також на початковому етапі визначали рівень фекального кальпротектину з метою виключення неспецифічних запальних захворювань кишечника як однієї із причин анемії: панкреатична фекальна еластаза — 1—124,34 мкг/г калу (норма > 200 мкг/г), фекальний кальпротектин — 7,96 мкг/г (норма < 50 мкг/г).

Аналіз калу на кишкові паразити: вегетативні форми і цисти найпростіших не виявлено. Антитіла

до ієрсиній, гелмінтів та дезамінованих пептидів гліадину, тканинної трансклутамінази негативні.

На відеоезофагогастродуоденоскопії виявлено еритематозну гастродуоденопатію. Взято біопсію.

Дані патогістологічного дослідження біоптатів: хронічний активний метапластичний атрофічний гастрит В-типу, асоційований з *H. pylori*. Вогнищева дисплазія/інтраепітеліальна неоплазія легкого ступеня епітелію слизової оболонки антрального відділу шлунка. Атрофія за системою OLGA стадія IV, активність запалення ступінь II (за Аруїном).

Крім того, проведено ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, за даними якого виявлено поліпи жовчного міхура, хронічний безкам'яний холецистит; дифузні зміни печінки.

З метою подальшої диференційної діагностики сидеропенічного синдрому під внутрішньовенною анестезією проведено відеоколоноскопію з біопсією. Висновок: вогнищева гіпертрофія слизової оболонки сигмоподібного відділу ободової кишки.

Результати патогістологічного дослідження біоптата товстої кишки: ділянки слизової оболонки з гіперплазією залоз за типом ацинарної аденоми, підслизовий шар відсутній.

При детальній діагностиці сидеропенічного синдрому виявлено зниження вмісту сироваткового заліза до 3,1 (норма 11,6—31,3) мкмоль/л, феритину — до 8,4 (норма 22—322) нг/мл та зменшення насичення трансферину залізом — до 8,9 (норма 20—55) %. Вміст фолієвої кислоти та ціанокобаламіну — в межах норми. Показники трансферину — 3,6 (норма 2,15—3,6) г/л.

Враховуючи відсутність видимого джерела крововтрати, як можливі причини хронічної ЗДА можуть бути порушення всмоктування, пов'язані з наявністю ХАГ на тлі ХВГС та ЦД2.

Для підтвердження вірусної етіології патології з боку печінки за даними полімеразних ланцюгових реакцій (ПЛР) (якісної та кількісної), а також з метою генотипування було виявлено рибонуклеїнову кислоту вірусу гепатиту С за даними якісної ПЛР. Також ідентифіковано 1b генотип гепатиту С. За результатами кількісної ПЛР вірусу гепатиту С визначено перевищення аналітичної чутливості тест-системи (лінійний діапазон $12—1,0 \cdot 10^8$ МО/мл), що становило $6,26 \cdot 10^6$ МО/мл.

Як було зазначено, природний перебіг ХВГС незмінно призводить до фіброзу та ЦП або гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК), тому з метою визначення стадії фіброзу пацієнту провели фіброеластогра-

фію та стеатометрію печінки. **Висновок.** Хронічний гепатит помірно вираженого ступеня. F3 за еластографією (METAVIR), стеатометрія S1. Хронічний холангіт внутрішньопечінкових жовчних проток. Хронічний безкам'яний холецистит. Виражений холестероз жовчного міхура, поліпозно-сітчаста форма. Гіпотонія жовчного міхура помірно вираженого ступеня. Хронічний панкреатит помірно вираженого ступеня. Незначна спленомегалія. Ущільнення судин селезінки.

Отже, на підставі скарг, даних анамнезу та результатів об'єктивного, а також лабораторних та інструментальних методів обстеження було встановлено кінцевий клінічний діагноз: Цукровий діабет 2-го типу. Хронічний вірусний гепатит С, фіброз F3 стадії (за METAVIR), стеатометрія S1. Хронічний безкам'яний холецистит, холестероз жовчного міхура. Хронічний панкреатит з екзо- та ендокринною недостатністю. Хронічний метапластичний атрофічний гастрит В, асоційований з *H. pylori*. Залізодефіцитна анемія легкого ступеня, сидеропенічний синдром. Гіпертрофічні поліпи сигмоподібного відділу товстої кишки.

Пацієнт пройшов курс антихелікобактерної потрібної терапії (пантопразол 40 мг + амоксицилін 1000 мг + кларитроміцин 500 мг двічі на добу) протягом 10 днів з контролем ерадикації через 1 міс після закінчення лікування. Ерадикації успішно досягнуто. З метою корекції залізодефіциту хворому було призначено заліза сульфат в комбінації з аскорбіновою кислотою на 3 міс. Після проведеного лікування препаратами заліза досягнуто позитивної клініко-лабораторної динаміки: рівень заліза — 27,8 (норма 11,6—31,3) мкмоль/л, феритину — 28,5 (норма 22—322) нг/мл.

Також пацієнта проконсультував інфекціоніст, який призначив пангенотипний препарат прямої противірусної дії (комбінований засіб софосбувір 400 мг + велпатасвір 100 мг на добу) протягом 3 міс. Через 1 міс від початку лікування відзначено зменшення вірусного навантаження, а через 3 та 6 міс — РНК вірусу гепатиту С не визначено.

Проведено корекцію гіпоглікемічної терапії шляхом призначення комбінованого лікування: емпгліфлозину 12,5 мг із метформіном 1000 мг і глімпіриду 2 мг вранці та метформіну 1000 мг увечері, що дало змогу суттєво покращити показники глікемії натще та нормалізувати рівень глікованого гемоглобіну.

Для корекції зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози призначено замісну фер-

ментну терапію мінімікросферами панкреатину 20 000 під час кожного прийому їжі.

Отже, перебіг захворювань травного тракту на тлі ЦД2 має деякі особливості. У хворих на ЦД2 ХВГС може посилювати інсулінорезистентність, що ускладнює процес компенсації вуглеводного обміну та потребує корекції. ХВГС має багато позапечінкових проявів, які зазвичай не впливають на прогресування процесу в печінці, але позначаються на якості життя хворих і є предикторами несприятливої відповіді на противірусну терапію.

ХАГ при ЦД2 та іншій коморбідній патології може достатньо швидко призводити до ЗДА з клінічними та лабораторними проявами сидеропенічного синдрому.

Наявність коморбідної патології у пацієнтів з ЦД2 потребує ретельної диференційної діагностики та розробки індивідуальних схем персоніфікованого лікування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- ВОЗ. Гепатит С. Основные факты. 2 октября 2017 г. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>. – Titlefromthescreen (останнє звернення – 20.06.2018 р.).
- Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту, 2016–2021 гг. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2016 (<http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/ru/>, по состоянию на 1 ноября 2018 г.).
- Голубовская ОА, Шкурба АВ, Тордия ДД. Коррекция полинейропатии при сахарном диабете II типа у больных хроническим гепатитом С. «Клиническая инфектология и паразитология». 2013;1(04):141-150.
- Голубовська ОА. Епідеміологія та природний перебіг гепатиту С. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2008;4(25):48-51.
- Исмаилова КИ. Анемия у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Медицинские новости. 2018;4:80-82.
- Лопаткина ТН. Хронический гепатит С: внепеченочные проявления, особенности клинического течения, диагностика. Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. Информационный бюллетень. 2000;2(9):24-28.
- Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. Ther Adv Infect Dis. 2016;3(1):3–14.
- Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. Semin Liver Dis. 2008;28(1):110–22.
- Cacoub P, Comarmond C, Domont F et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. Ther Adv Infect Dis. 2016;3(1):3–14.
- Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. Semin Liver Dis. 2008;28(1):110–22.
- El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2012;142(6):1264–1273.e1.
- Global hepatitis report, 2017. Geneva: World Health Organization; 2017 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1>, accessed 29 January 2018).
- Hui JM, Sud A, Farell GC et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C and fibrosis progression. Gastroenterology. 2003;125:1695–1704.
- Mason AL, Lau JYN, Hoang N et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. Hepatology. 1999;29:328–333.
- Merlo ChM, Wuillemin WA. Prevalence and causes of anemia in a city general practice. Praxi. 2008;97(13):713–718.
- Younossi ZM, Bireddi A, Henry L. Hepatitis C infection: a multifaceted systemic disease with clinical, patient reported and economic consequences. J Hepatol. 2016;65(1 Suppl):109–S19.

РЕЗЮМЕ

Коморбідна патологія травного тракту у хворого на цукровий діабет 2-го типу
Ю. В. Чичула

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ

В статті освітлені питання актуальності високої розповсюженості у світі і в Україні хронічного вірусного гепатиту С та пов'язаних із ним клінічних особливостей позапечінкових проявів. До них може відноситися і цукровий діабет 2 типу, який зустрічається у третини пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом С.

На прикладі клінічного випадку детально розглянуті питання клінічних особливостей перебігу коморбідної патології, а також принципи лабораторної та інструментальної її діагностики. У матеріалі представлені результати відеоезофагогастроуденоскопії та дані патогістологічного дослідження зміни слизової оболонки шлунка при цукровому діабеті 2 типу, що призводять до хронічного атрофічного

гастриту, і, як наслідок, до залізодефіцитної анемії. Також висвітлені дані відеоколоноскопії з біопсією. Ретельно описана диференційна діагностика захворювань, що супроводжуються сидеропенічним синдромом та зовнішньо-секреторною недостатністю підшлункової залози за допомогою фекальних тестів — фекального кальпротектину, фекальної еластази 1 та аналізу на кишкові паразити і найпростіші, а також за допомогою тестів на целиакию. Висвітлені основні лабораторні ознаки наявності рибонуклеїнової кислоти вірусу гепатиту С, показники сидеропенічного синдрому до та після лікування.

Представлений клінічний випадок демонструє важливість вчасної діагностики коморбідної патології у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та розглянуто питання підбору схем персоналізованого лікування.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, хронічний атрофічний гастрит, *H. pylori*, хронічний вірусний гепатит С, фекальний кальпротектин, фекальна еластаза 1, залізодефіцитна анемія, сидеропенічний синдром.

РЕЗЮМЕ

Клинический случай коморбидной патологии пищеварительного тракта у больного сахарным диабетом 2-го типа

Ю. В. Чичула

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев

В статье освещены вопросы актуальности высокой распространенности в мире и в Украине хронического вирусного гепатита С и связанных с ним клинических особенностей внепеченочных проявлений. К ним может относиться и сахарный диабет 2 типа, который встречается у трети пациентов с хроническим вирусным гепатитом С.

На примере клинического случая детально рассмотрены вопросы клинических особенностей течения коморбидной патологии, а также принципы лабораторной и инструментальной ее диагностики. В материале представлены результаты видеоэзофагогастродуоденоскопии и данные патогистологического обследования изменений слизистой оболочки желудка при сахарном диабете 2 типа, приводящих к хроническому атрофическому гастриту, и, как следствие, к железододефицитной анемии. Также освещены данные видеоколоноскопии с биопсией. Тщательно описана дифференциальная диагностика заболеваний, сопровождающихся

сидеропеническим синдромом и внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы с помощью фекальных тестов – фекального кальпротектина, фекальной эластазы 1, анализа на кишечные паразиты и простейшие, а также с помощью тестов на целиакию. Освещены основные лабораторные признаки наличия рибонуклеиновой кислоты вируса гепатита С, показатели сидеропенического синдрома до и после лечения.

Представленный клинический случай демонстрирует важность своевременной диагностики коморбидной патологии у больных сахарным диабетом 2 типа, а также рассмотрены вопросы подбора схем персоналицированного лечения.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, хронический атрофический гастрит, *H. pylori*, хронический вирусный гепатит С, фекальный кальпротектин, фекальная эластаза 1, железододефицитная анемия, сидеропенический синдром

SUMMARY

Comorbid pathology of the digestive tract in patients with diabetes mellitus type 2

Y. V. Chychula

P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

The article highlights the relevance of the high prevalence of chronic viral hepatitis C in the world and in Ukraine in particular as well as the associated clinical features of the extrahepatic manifestations. Type 2 diabetes mellitus is found in one-third of patients with chronic viral hepatitis C. Also, this study reveals problem points of gastric mucosal changes in type 2 diabetes mellitus which leads to atrophic gastritis and iron deficiency anemia.

This presented clinical case demonstrates the clinical features of comorbid pathology as well as the principles of laboratory and instrumental diagnostics. The material presents the results of videoesophagogastro-duodenoscopy and pathohistological examination of gastric mucosa changes in type 2 diabetes which lead to chronic atrophic gastritis, and, as a consequence, iron deficiency anemia. Videocolonoscopy w/biopsy data was also highlighted. Differential diagnosis of diseases associated with sideropenic syndrome and pancreatic enzyme insufficiency by fecal tests - fecal calprotectin, fecal elastase 1 and analysis for intestinal parasites and protozoa, as well as by tests for a celiac disease, is carefully described. The basic laboratory

signs of hepatitis C virus ribonucleic acid and indicators of sideropenic syndrome before and after the treatment were highlighted.

The presented clinical case demonstrates the importance of timely thorough diagnosis of comorbid pathology in patients with type 2 diabetes mellitus and

discusses the selection of personalized treatment regimens.

Key words: type 2 diabetes, chronic atrophic gastritis, *H. pylori*, chronic viral hepatitis C, fecal calprotectin, fecal elastase 1, iron deficiency anemia, sideropenic syndrome.

Дата надходження до редакції 10.02.2020 р.