

УДК 616.379-008.64+619:579

DOI: <http://doi.org/10.30978/CEES-2020-3-72>

Ураження шлунково-кишкового тракту при цукровому діабеті



С. М. Ткач^{1, 2}, Ю. В. Чичула²

¹Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ

Гастроінтестинальна патологія є важливою і часто недооціненою складовою у хворих на цукровий діабет (ЦД). Її значущість та патофізіологія, зокрема зв'язок симптомів з контролем глікемії, недостатньо вивчено. Актуальність гастроінтестинальних симптомів і необхідність їх точної оцінки зросли через інтерес до кишечника як терапевтичної мішені для зниження рівня глюкози.

Поширеність та значення гастроінтестинальних симптомів при цукровому діабеті

Як відомо, симптоми ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є дуже поширеними у загальній популяції, що може бути наслідком впливу ожиріння та іншої супутньої патології, статі, віку, шкідливих звичок, інфекції *Helicobacter pylori*, порушень моторики та психологічних розладів [1]. Хоча вважають, що симптоми ураження ШКТ серед пацієнтів із ЦД більш поширені, ніж у загальній популяції, їх частота є вищою ($\geq 70\%$) у більшості, а не в усіх групах таких пацієнтів [1—6]. Невідомо, чи значно відрізняється поширеність симптомів серед осіб із ЦД 1 та 2 типу. В дослідженні австралійської популяції симптоми ураження ШКТ рідше траплялися при ЦД 1 типу, але кількість таких хворих була невеликою [7]. В одному дослідженні у пацієнтів із ЦД 1 типу в США зареєстровано менше епізодів печії, але більше виявів закрепи, ніж у хворих на ЦД 2 типу [3].

При ЦД симптоми ураження ШКТ виникають частіше у жінок, у яких виявляють вищий рівень психосоціальних проблем, ніж у чоловіків. Відомо, що супутні

психологічні захворювання, зокрема тривожність і депресія, тісно пов'язані з гастроінтестинальними симптомами. Наприклад, у дослідженні з участю 1000 пацієнтів переважно із ЦД 2 типу, такі симптоми приблизно вдвічі частіше спостерігали в осіб із тривожністю або депресією [5]. У пацієнтів із загальної популяції із ЦД 1 та 2 типу випадки депресії асоціювалися із майже втричі вищим ризиком появи симптомів ураження ШКТ, а подолання депресії — із вдвічі більшими шансами позбутися цих симптомів [4]. Незрозумілим залишається питання, чи спричиняє симптоми психологічний стрес, чи є їх наслідком.

Симптоми ураження ШКТ при ЦД негативно та значною мірою впливають на якість життя. Так, у хворих на ЦД показники всіх 36 підкласів опитувальника SF-36 знижуються, тоді як кількість груп із чіткими симптомами з боку ШКТ збільшується [9]. Установлено, що у разі симптоматичного діабетичного гастропарезу відбувається зниження щорічного доходу майже на 30% [10].

Симптоми ураження ШКТ також можуть впливати на переносність ЦД. Так, у пацієнтів з вперше діагностованим ЦД 2 типу виникнення симптомів ураження ШКТ при застосуванні метформіну було пов'язано із поганим дотриманням терапії у близько 40% випадків [11].

Наявність симптомів ураження ШКТ у пацієнтів із ЦД спричиняє значне збільшення витрат на охорону здоров'я, зокрема на амбулаторні/стаціонарні послуги та діагностичні/процедурні втручання.

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф., головний науковий співробітник. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1772-9562>. E-mail: tkachsergio@yahoo.com

Чичула Юлія Володимирівна, к. мед. н., доцент. E-mail: chychna.nmaro@gmail.com

Наприклад, у 1998 р. в одному із штатів США на діабетичний гастропарез припадало майже 8 тис. днів, проведених у стаціонарі, вартість таких послуг становила 11 млн доларів [12].

Оцінка симптомів ураження шлунково-кишкового тракту при цукровому діабеті

Методи визначення наявності та вираженості симптомів ураження ШКТ за останні десятиліття вдосконалено, особливо щодо функціональних розладів ШКТ, таких як синдром подразненого кишечника (СПК), функціональна диспепсія (ФД) тощо, які після заперечення структурних захворювань діагностують лише за симптомами. На відміну від діабету вони не мають об'єктивних біомаркерів. Хоча при ЦД широко використовують спеціальні затверджені анкети (наприклад, для оцінки нейропатії), у більшості досліджень, зокрема пов'язаних із терапевтичними препаратами, не застосовували стандартних опитувальників для оцінки симптомів ШКТ, а отримані дані ґрунтувалися на звітах хворих, що, як відомо, є ненадійним джерелом інформації [13].

Нормативні органи, зокрема USA Food and Drug Administration (FDA) та European Medicines Agency, вимагають застосування валідованих анкет для оцінки симптомів і результатів лікування в дослідженнях функціональних розладів ШКТ. Деякі опитувальники фокусуються на ураженнях ШКТ, тоді як інші є багатовимірними, охоплюють соціально-економічні та психологічні домени і пов'язані з оцінкою якості життя. До останніх належать опитувальники Bowel Disease Questionnaire (BDQ) та Patient Assessment of Upper Gastrointestinal Symptom Severity Index (PAGI-SYM) [13, 14]. Індекс симптомів гастропарезу (The Gastroparesis Cardinal Symptom Index), який оцінюють щоденно, можна використовувати для оцінки симптомів при гастропарезі [15]. Щоденник симптомів діабетичного гастропарезу (The Diabetic Gastroparesis Symptom Severity Diary), який складається із семи частин та шкали вираженості симптомів, затверджено для використання у дослідженнях, присвячених терапії діабетичного гастропарезу [16].

Патогенез ураження шлунково-кишкового тракту при цукровому діабеті

У широкому сенсі більшість симптомів ураження ШКТ при діабеті можна розглядати як результат невпорядкованої взаємодії кишечника та центральної нервової системи (ЦНС). До потенційних патогенних чинників належать вегетативна (блукаючий нерв та кишкове сплетіння Ауербаха) та периферич-

на нейропатія, структурно-функціональні зміни у ЦНС (діабетична енцефалопатія), гостра і хронічна дисглікемія, психологічна дисфункція та наслідки фармакотерапії [5].

Уже давно відомо, що поява симптомів ураження ШКТ часто асоціюється із невпорядкованою моторною функцією ШКТ унаслідок незворотної автономної вегетативної нейропатії [8]. Декілька тестів оцінки вегетативної функції ШКТ (наприклад, вимірювання поліпептидної відповіді підшлункової залози на «фіктивне» годування, постпрандіальна зміна кровотоку у верхній брижовій артерії) широко не доступні, тому зазвичай використовують як заміники стандартизовані тести, котрі враховують рефлекс серцево-судинної системи. Автономна нейропатія, виявлена цими тестами, при ЦД тісно пов'язана із симптомами та ознаками периферичної нейропатії, хоча зв'язок між симптомами ураження ШКТ та наявністю вегетативної або периферичної нейропатії слабкий [5, 8].

Структурні та функціональні зміни в ЦНС можуть впливати на сприйняття і появу симптомів, пов'язаних як зі шлунковою чутливістю, так і з ректосигмоїдною гіпочутливістю [17]. С. Brock зі співавт. досліджували нейрофізіологічні зміни у когорті пацієнтів із ЦД 1 типу та встановили зв'язок між ректосигмоїдною гіпочутливістю та двостороннім переднім зміщенням джерел мозкової діяльності в інсулі та мозкових звивинах, які прямо пропорційно корелювали із постпрандіальним відчуттям насичення і нудоти [18].

Виражені різкі зміни концентрації глюкози в крові впливають як на моторну функцію ШКТ, так і на сприйняття відчуттів, котрі виникають в кишечнику. Наприклад, гостра гіперглікемія збільшує проксимальну податливість шлунка, уповільнює його спорожнення та посилює сприйняття повноти, нудоти та здуття живота [17]. Помірне підвищення рівня глюкози в крові (в межах фізіологічного постпрандіального діапазону (~8 ммоль/л)) сповільнює спорожнення шлунка і може впливати на чутливість кишечника [17, 18]. Кетоз та кетоацидоз можуть спричинити абдомінальний біль через сильне уповільнення спорожнення шлунка або кишково непрохідність (можливо) як результат метаболічного ацидозу та пов'язаних з ним електролітних відхилень. Необхідно провести дослідження для уточнення ступенів вияву цих ефектів [5]. Однак обмеженням багатьох досліджень, пов'язаних із симптомами ураження ШКТ та/або перистальтики при ЦД, є немож-

лівість виміряти концентрацію глюкози в крові під час тестування. Дані про вплив постійного глікемічного контролю (за вмістом глікованого гемоглобіну) на симптоми ураження ШКТ є обмеженими та суперечливими [5]. Необхідно дослідити, чи знизиться вияв симптомів ураження ШКТ і порушеної моторики після поліпшення контролю глікемії.

Ураження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту

Стравохід. У пацієнтів із ЦД підвищений ризик виникнення кандидозу стравоходу, що може виявлятися одиофагією. У хворих на ЦД дуже часто є дисмоторні езофагеальні порушення, але симптоматика виникає рідко [19]. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) часто є асимптоматичною, особливо за наявності автономної нейропатії. Езофагеальна дисфункція може виявлятися регургітацією, дисфагією, медикаментозно-індукованими ерозіями або стриктурою стравоходу [19]. Наявність кашлю та порушень зовнішнього дихання може відображати недіагностовану ГЕРХ. Чи підвищений ризик виникнення стравоходу Барета у хворих на ЦД, точно невідомо, але, за даними великого епідеміологічного дослідження, ЦД 2 типу асоціювався із 49 % підвищенням інших незалежних чинників ризику цієї патології [20]. Сцинтиграфічні та манометричні дослідження виявляли порушення моторики та транзиту у 40—60 % пацієнтів з тривалим анамнезом ЦД, хоча кореляція із симптоматикою була слабкою [19].

Діагностика езофагеальних симптомів у хворих на ЦД не відрізняється від такої у пацієнтів без ЦД. ГЕРХ діагностують на підставі типових симптомів, хоча відповідь на антисекреторну терапію у хворих на ЦД не є надійним критерієм [21]. За допомогою ендоскопії діагностують структурні зміни з боку слизової оболонки, а контрастна рентгеноскопія, манометрія та рН-метрія з/без імпедансу можуть бути корисними для виявлення функціональних езофагеальних розладів [22].

Лікування ГЕРХ та дисфагії у хворих на ЦД проводять так само, як і в загальній популяції. Достовірних даних щодо ефективності прокінетиків при цій патології немає. Всім хворим із сповільненим транзитом слід випивати склянку води одразу після прийому пероральних препаратів для зменшення ризику виникнення медикаментозно-індукованого езофагіту.

Шлунок. Широкий термін «гастропатія» іноді використовують для опису симптомів (постпрандіальне насичення, рання ситість, здуття живота,

нудота, блювота та біль у верхній частині живота), які, вірогідно, мають шлункове походження, незалежно від того, сповільнене шлункове спорожнення чи ні. Навпаки, гастропарез може бути визначений як об'єктивна затримка спорожнення шлунка без обструкції ворота чи дванадцятипалої кишки [23]. У дослідженні населення США частота симптоматичного гастропарезу протягом 10-річного періоду становила 5 % при ЦД 1 типу та 0,2 % у контрольних групах, тоді як спостереження за пацієнтами з ЦД 1 типу, проведене в дослідженні Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), показало, що у 47 % випадків спостерігалася затримка спорожнення шлунка, пов'язана із гастроінтестинальними симптомами [24, 25]. Серед пацієнтів із ЦД 2 типу особливо на гастропарез страждають жінки з ожирінням і давнім погано контрольованим діабетом [26]. При порівняльному дослідженні пацієнтів із невіддатливим діабетичним та ідіопатичним гастропарезом встановлено, що блювота була більш виражена у першій групі, 50 % пацієнтів відзначали також втрату маси тіла, майже 25 % — збільшення маси тіла. Близько половини хворих на тяжкий діабетичний гастропарез скаржилися на гостре виникнення симптомів, решта відчувала «підступні» симптоми, близько третини мали хронічні симптоми з періодичними загостреннями, ще третина — хронічні симптоми, котрі поступово погіршувалися [26].

Патофізіологія. Визначення симптомів при діабетичній гастропатії є складним завданням. До них належать не лише затримка спорожнення шлунка, а й порушення утримання вмісту шлунка, вісцеральна гіперчутливість та шлункова дисритмія (шлунок, як і серце, має пейсмейкер), хоча зв'язок симптомів з будь-якою з цих аномалій є слабким, тому затримку спорожнення шлунка слід розглядати як маркер дисфункції ШКТ, а не як безпосередню причину симптомів. У пацієнтів із типовими симптомами може спостерігатися нормальне або навіть аномально швидке спорожнення шлунка [27].

Діагностика. Визначити діабетичну гастропатію часто буває складно, оскільки за симптомами ураження верхніх відділів ШКТ важко прогнозувати порушення спорожнення шлунка. Блювота їжею, спожитою декілька годин раніше, є сильним предиктором гастропарезу, але трапляється рідко. Важливим є заперечення синдрому румінації, котрий характеризується незначною регургітацією їжі. Фізикальне обстеження зазвичай не дає істотних клінічних даних, за винятком тяжких випадків здуття

шлунка та/або шуму плескоту. Ендоскопія верхніх відділів ШКТ потрібна, щоб заперечити стеноз ворота або непрохідність дванадцятипалої кишки, а також патологію слизових оболонок [28].

До початку терапії слід оцінити спорожнення шлунка. Гастропарез може виникати з різних причин, окрім ЦД, зокрема внаслідок вживання медичних препаратів (наприклад, опіоїдів), але припинення застосування препаратів, які сповільнюють спорожнення шлунка, не завжди можливе. Золотим стандартом оцінки спорожнення шлунка є сцинтиграфія, альтернативою якої є ^{13}C -дихальний тест із октаноевою кислотою або *Spirulina platensis* без радіаційного опромінення [28]. Вимірювання спорожнення шлунка в ідеалі слід проводити під час еуглікемії та принаймні при регулярному контролі вмісту глюкози в крові. Діагноз гастропарезу можна встановити, якщо затримка їжі становить 90 % за 1 год, 60 % — за 2 год або 10 % — за 4 год. Дихальні тести зі стабільним ізотопом, у яких використовують субстрати, мічені ^{13}C (зазвичай ^{13}C -октаноева кислота або ^{13}C -спіруліна), можна виконувати під час огляду пацієнта з подальшим централізованим аналізом зразків видихуваного повітря. Магнітно-резонансна томографія є надійним неінвазивним методом оцінки спорожнення шлунка та моторики, але досі залишається лише дослідницькою методикою [28].

Ведення хворих. Лікування симптомів діабетичного гастропарезу має бути індивідуальним залежно від ступеня їх виразності, і не обов'язково бути зосередженим на прискоренні спорожнення шлунка [29]. Зрозуміло, що лікування є найефективнішим за наявності мультидисциплінарної команди, але результати часто є далекими від оптимальних, можливо, через неоднорідність патофізіології цього стану. Більшість даних про лікування діабетичного гастропарезу є низької якості, особливо це стосується традиційної терапії, а формальне повторне обстеження вважають неприйнятним. Важливими цілями лікування, окрім полегшення виявів симптомів, є поліпшення нутритивного статусу, спрямованого на схуднення, та оптимізація глікемічного контролю.

Поліпшення симптомів можна досягти за допомогою нефармакологічних втручань, зокрема змінами в дієті, хоча надійних доказів цього не існує. До таких змін належать часте споживання рідкої або подрібненої їжі (спорожнення шлунка при споживанні рідкої їжі часто менше порушене, ніж при споживанні твердої), яка містить меншу кількість неперетравлюваних волокон і жирів, малими порціями.

У пацієнтів із мальнутрицією та рефрактерними симптомами слід спробувати використати назоеюнальний зонд, що також дає змогу оцінити відповідь на ентєральне харчування перед установленням перкутанного кишкового зонда. Забезпечення адекватної гідратації та підтримка електролітного балансу є пріоритетними завданнями. Хоча це доцільно для оптимізації контролю глікемії, ефективність такого заходу не встановлена. Однак практика свідчить, що використання безперервної терапії інсуліновою помпою при діабетичному гастропарезі сприяє поліпшенню глікемічного контролю та зниженню частоти госпіталізацій [29].

Сучасні фармакологічні препарати для лікування діабетичного гастропарезу мають обмежену ефективність. Проведено лише поодинокі порівняльні дослідження. Деякі препарати призначені для прискорення спорожнення шлунка, інші — для контролю симптомів. Оскільки обидві цілі зазвичай добре не співвідносяться, слід зосередитися на терапії з доказами симптоматичної користі.

До традиційних для лікування гастропарезу прокінетиків належать метоклопрамід (антагоніст дофамінових рецепторів D_{24} /агоніст 5-НТ₄/5-НТ₃ антагоніст), еритроміцин і азитроміцин (обидва агоністи мотиліну). Поряд із цизапридом (агоніст 5-НТ₄/5-НТ₃-антагоніст) і домперидоном обидва препарати продемонстрували симптоматичну перевагу в дослідженнях, хоча більшість з них були невеликими, неконтрольованими і без участі лише хворих з діабетичним гастропарезом. Зазначені препарати, ймовірно, зменшують симптоми і прискорюють спорожнення шлунка на 25—70 % [30]. Існують побоювання щодо несприятливих наслідків, зокрема відстроченої тардивної дискінезії при використанні метоклопраміду (FDA повідомляє про наявність такого ризику, особливо у разі тривалого прийому або при застосуванні у високих дозах) та подовження інтервалу QT при застосуванні домперидону (недоступний у США) та метоклопраміду. Препарати цизаприду було вилучено з ринку 2000 р. через ризик летальної аритмії. Крім того, тахіфілаксія обмежує тривале використання таких агентів, як метоклопрамід і агоніст мотиліну (через зменшення кількості рецепторів до мотиліну), зокрема еритроміцин [30]. Метоклопрамід можна вводити підшкірно (потенційно у разі гострого нападу блювоти) і як спрей для носа [31]. Нещодавно повідомлено про зниження інтенсивності симптомів при використанні метаклопраміду при діабетичному гастропарезі у

жінок, але не в чоловіків. Неофіційні дані дають підставу припустити, що антиеметики корисні при лікуванні нудоти, тому поєднання прокінетиків та антиеметиків є загальною практикою.

Триває розробка нових препаратів агоністів мотиліну. Еритроміцин для парентерального введення (3 мг/кг внутрішньовенно) може бути ефективним на початку терапії. Очікуються результати дослідження використання при діабетичному гастропарезі агоніста мотиліну каміциналу. Грелін, перший виявлений циркулюючий гормон, який контролює голод, також бере участь у регуляції моторики шлунка. Показано, що реламорелін (агоніст греліну), пентапептид, який вводять підшкірно, незначно знижує блювоту і прискорює спорожнення шлунка порівняно з плацебо [32]. Новіші агоністи 5-НТ₄ мають більшу вибірковість щодо відділів ШКТ та меншу кардіальну токсичність. До них належать такі препарати, як прукалопрід, який показав ефективність у попередніх дослідженнях лікування гастропарезу, і велусетраг, котрий прискорює спорожнення шлунка у пацієнтів з хронічним запором та нині досліджується щодо використання при гастропарезі [33, 34].

Пілоричні скорочення можуть відігравати важливу фізіологічну роль у регуляції спорожнення шлунка. На підставі цього у деяких випадках явищ пілороспазму було застосовано медичні втручання на пілорусі для подальшого лікування гастропарезу, такі як внутрішньопілорична ін'єкція ботулотоксину, постановка транспілоричного стенту, лапароскопічна пілоропластика, шлункова пероральна ендоскопічна міотомія [29]. Електростимуляція шлунка (Enterra Therapy, Medtronic, Minneapolis, США) може полегшити гостроту виявів симптомів при рефрактерному діабетичному гастропарезі. В США таку терапію затверджено як можливий спосіб полегшення стану [35].

Ураження кишечника

Патофізіологія. Транзит перетравлюваних мас у тонкій кишці у хворих на ЦД часто порушений і може бути повільним або пришвидшеним. Останній може призводити до синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР) у тонкому кишечнику, що є причиною мальабсорбції та діареї [36]. Близько 80 % пацієнтів із діабетичним гастропарезом мають порушену моторику тонкого кишечника. Втрата адренергічної іннервації тонкої кишки, можливо, відіграє при цьому певну роль. Її вивчали на тваринних моделях ЦД. Хоча моторику товстої кишки при

ЦД менше досліджено, транзит по ній також уповільнений. У тканині товстої кишки виявляють втрату нейронів між'язового сплетіння та ознаки оксидантного стресу [37]. Аноректальна дисфункція при ЦД охоплює порушення роботи зовнішнього анального сфінктера і зменшення ректальної чутливості до розтягнення. Як і у верхніх відділах ШКТ, на моторику тонкої та товстої кишки впливають різкі зміни концентрації глюкози в крові [38].

Діагностика. Прийом лікарських препаратів завжди слід вважати ймовірною причиною діареї. Золотим стандартом діагностики СНБР є аспірація вмісту тонкої кишки та її культивування, але для цього потрібно провести ендоскопію. Існує ризик орофарингеального забруднення зразка та хибно-негативних результатів, якщо не вдалося знайти ділянку із надмірним ростом бактерій. До неінвазивних методів діагностики СНБР належить дихальний водневий тест з лактулозою, який є досить специфічним (80 %), але нечутливим (40 %), оскільки деякі бактерії не продукують Н₂ із глюкози [39]. Целиакія трапляється в 1 % осіб у загальній популяції і є приблизно в п'ять разів більш поширеною серед хворих на ЦД 1 типу, тому серологічний скринінг у цій популяції виправданий навіть за відсутності симптомів [40]. Слід також розглянути зовнішньосекреторну недостатність підшлункової залози, оскільки поширеність хронічного панкреатиту у хворих на ЦД є більшою в 2—4 рази. Хоча рівень фекальної еластази, як попередньо повідомлено, знижений у третини пацієнтів із ЦД 1 і 2 типу, доказів користі замісної ферментної терапії недостатньо, тому що більшість пацієнтів не мають клінічно значущої екзокринної недостатності. Мікроскопічний коліт може бути більш поширеним при ЦД. Його діагностують за допомогою колоноскопії із біопсією [36]. В інших випадках можна розглядати причини діареї, як і в загальній популяції, зокрема СПК, що також може впливати на появу діареї у пацієнтів із ЦД.

Установлення діагнозу закрепку та нетримання калу при ЦД таке саме, як і для загальної популяції. Симптоми «червоних прапорців» злоякісного новоутворення є підставою для проведення ретельного обстеження. Препарати, які могли б спричинити закреп, такі як опіати, антихолінергічні препарати і блокатори кальцієвих каналів, слід вважати потенційними причинами такого стану. Дослідження за допомогою аноректальної манометрії для діагностики розладу дефекації та/або рентгенконтрастного тесту для виявлення повільного транзиту/закрепу може бути доцільним [39].

Ведення хворих. Як і при ураженні верхніх відділів ШКТ, загальні принципи ведення хворих передбачають корекцію дефіциту рідини та електролітів, поліпшення нутритивного статусу, оптимізацію контролю глікемії, усунення причин (у разі їх виявлення) та полегшення симптомів. Антибіотики, зокрема рифаксимін (найбільш вивчений антибіотик при СНБР), припиняють бактеріальний ріст у 84 % пацієнтів через 10—14 днів терапії та поліпшують симптоми у 30—90 % [41]. Інші антибіотики (амоксицилін/клавуланат, доксицилін, хінолони та метронідазол) широко використовують переважно емпірично. Може виникнути повторний епізод СНБР, якщо не приділено уваги основному розладу моторики. Ферменти підшлункової залози слід призначати пацієнтам із чіткими ознаками екзокринної недостатності.

Симптоматичне полегшення діареї може потребувати використання опіоїдів, хоча доцільно їх використовувати протягом обмеженого періоду. Лоперамід, який діє на μ -опіоїдні рецептори, зменшує вияви діареї і дещо збільшує тонус внутрішнього сфінктера, може бути корисним для запобігання нетриманню калу, особливо поза домом [39]. Елюксадолін, котрий діє на різні опіоїдні рецептори, нещодавно затверджено FDA для лікування діареї, асоційованої із СПК [42]. Трициклічні антидепресанти можуть бути корисними через антихолінергічні властивості. Клінічні випадки підтвердили ефективність аналогів соматостатину у разі рефрактерної секреторної діареї у пацієнтів з вегетативною нейропатією [43]. Клонідин, α_2 -адренергічний агоніст рецепторів, ефективний при лікуванні рефрактерної діареї, але слід контролювати вияви гіпотонії, особливо при явищах зневоднення [44].

Закреп може розрішитися при використанні дієти із високим вмістом клітковини або традиційних проносних засобів, наприклад, лактулози. Мало фармакологічних препаратів було спеціально оцінено при ЦД. Показано, що любіпростон, похідне простагландину, який активує хлоридні канали, збільшує спонтанну кишечну моторику та зменшує час транзиту через товсту кишку у хворих на ЦД та закрепи протягом 8 тиж [45]. Лінаклотид, який діє через гуанілатциклазу C, FDA затвердила для лікування закрепи при СПК, але спеціальної оцінки його дії при ЦД не проведено.

Симптоми ураження шлунково-кишкового тракту, індуковані цукрознижувальними препаратами

Декілька специфічних для лікування діабету препаратів, зокрема метформін, інгібітори α -глюкозидази, аналоги аніліну (прамлінтид) та агоністи рецепторів глюкагоноподібний пептид-1 (ГПП-1), чинять побічну дію на ШКТ. Дослідження побічної дії цих препаратів ґрунтувалися переважно на оцінці шляхом самозвіту, що компрометує інтерпретацію даних. Потрібно встановити, чи підвищується вияв побічних ефектів від використання цих препаратів.

Здатність метформіну спричиняти симптоми ураження ШКТ добре відома. Діарея найчастіше виникає разом із нудотою, метеоризмом, порушенням травлення, блювотою та дискомфортом у животі. Частота виявів діареї внаслідок негайного вивільнення метформіну становила 8—24 % у дослідженнях із залученням первинних пацієнтів та 20—60 % у реальних обсерваційних дослідженнях [46]. Діарея зазвичай не є нічною або залежною від дози, зникає після припинення терапії і найчастіше виникає на початку лікування. Нові дані свідчать, що головним місцем дії метформіну є кишечник, а не печінка. Можливими механізмами виникнення симптомів ураження ШКТ є вплив на кишечний мікробіом, кишковий метаболізм глюкози, мальабсорбція жовчних солей і стимуляція виділення ГПП-1 [46]. Докази помірної якості свідчать, що перехід на метформін з пролонгованим вивільненням може полегшити непереносність симптомів ШКТ порівняно із формами із негайним вивільненням. Останнім часом досягається така сама ефективність при використанні препарату метформіну із затриманим вивільненням при призначенні його один раз на добу порівняно із препаратами метформіну із пролонгованим вивільненням, але зі значно нижчими дозами та концентрацією в плазмі. Можливо, це сприятиме послабленню побічних ефектів на ШКТ, але потрібно провести дослідження [46].

Інгібітори α -глюкозидази (наприклад, акарбоза, міглітол) часто індукують симптоми, пов'язані з ШКТ, такі як метеоризм, здуття живота та діарея, що свідчить про наявність неперетравлених складних вуглеводів у товстій кишці, які зазнають бактеріальної ферментації із продукуванням коротколанцюгових жирних кислот та водню. В клінічних дослідженнях частота симптомів ураження ШКТ при використанні акарбози широко варіює. Симптоми зазвичай зникають при продовженні лікування та дотриманні дієти [48]. Інгібітори ліпази, такі як орлістат, спирти, сорбіт та маніт, також можуть спричинити діарею.

Прамлінтид, синтетичний аналог аніліну (секретується з інсуліном з β -клітин), затверджений FDA

у 2005 р. для використання при обох типах ЦД, значно уповільнює спорожнення шлунка [49]. Нудота виникає в 10—60 % випадків, особливо при використанні вищих доз, але зазвичай є мінущою.

Симптоми ураження ШКТ є найчастішим виявом побічних ефектів при використанні агоністів рецепторів ГПП-1, хоча вони звичайно мінущі. Такі несприятливі ефекти рідко призводять до припинення терапії (1—6 % випадків, але цей показник може бути вищим (аж до 15 %)). Нудота, ймовірно, є найпоширенішим побічним ефектом, про який повідомляли 50 % учасників клінічних досліджень. Блювота і діарея трапляються у 5—20 % випадків. Останній системний аналіз показав, що нудота та блювота є симптомами, залежними від дози, виникають частіше при використанні агоністів рецепторів ГПП-1 нетривалої дії, ніж при застосуванні препаратів із тривалою дією, а також при одночасному застосуванні метформіну. Діарея, ймовірно, не залежить від дози та частіше трапляється при використанні препаратів тривалішої дії [49]. Частіше виникнення нудоти та блювоти при використанні короткотривалих, а не довготривалих, агоністів рецепторів ГПП-1 мало ймовірно та пов'язане з відмінностями їх впливу на спорожнення шлунка. Відмінності між препаратами можуть відображати більшу схильність менших молекул (наприклад, екзенатиду, ліраглутиду, ліксисенатиду) проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр порівняно із більшими молекулами (наприклад, альбіглутидом). Агоністи рецепторів ГПП-1 також можуть опосередковано активізувати ЦНС через периферичні рецептори блукаючого нерва. Яким чином агоністи рецепторів ГПП-1 індукують діарею, не зрозуміло, можливо, через вплив на моторику тонкої кишки.

ВИСНОВКИ

Симптоми ураження ШКТ трапляються часто та значною мірою впливають на якість життя пацієнтів із ЦД. Ці симптоми слід якісно і кількісно визначати за допомогою валідованих анкет. Патологія виникнення симптомів є неоднорідною та погано зрозумілою, що позначається на ефективності діагностики та ведення хворих. Дієтичні та фармакологічні стратегії досягнення зниження рівня глюкози в крові при ЦД 2 типу є основою лікування ЦД, а за наявності виражених гастроінтестинальних симптомів зазвичай проводять симптоматичну терапію. При використанні

низки цукрознижувальних препаратів виявлено зв'язок із виникненням симптомів ураження ШКТ, що в деяких випадках може призвести до припинення терапії. В такому разі інтерпретацію результатів та оцінку симптомів обов'язково слід проводити за допомогою валідованих анкет.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці цієї статті.
Участь авторів огляд літератури, написання тексту — С. М. Ткач; редагування тексту, написання резюме — Ю. В. Чичула.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hammer J, Howell S, Bytzer P, Horowitz M, Talley NJ. Symptom clustering in subjects with and without diabetes mellitus: a population-based study of 15,000 Australian adults. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:391–8.
2. Abid S, Rizvi A, Jahan F et al. Poor glycaemic control is the major factor associated with increased frequency of gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus. *J Pak Med Assoc.* 2007;57:345–9.
3. Ha JO, Lee TH, Lee CW et al. Prevalence and risk factors of gastroesophageal reflux disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J.* 2016;40:297–307.
4. de Kort S, Kruijmel JW, Sels JP et al. Gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus, and their relation to anxiety and depression. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;96:248–55.
5. Bytzer P, Talley NJ, Leemon M et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. *Arch Intern Med.* 2001;161:1989–96.
6. Du Yang T, Rayner CK, Jones KL, Talley NJ, Horowitz M. Gastrointestinal symptoms in diabetes: prevalence, assessment, pathogenesis, and management. *Diabetes Care.* 2018;41:627–37. doi.org/10.2337/dc17-1536.
7. Talley NJ, Quan C, Jones MP, Horowitz M. Association of upper and lower gastrointestinal tract symptoms with body mass index in an Australian cohort. *Neurogastroenterol Motil.* 2004;16:413–9.
8. Quan C, Talley NJ, Jones MP, Spies J, Horowitz M. Gain and loss of gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus: associations with psychiatric disease, glycemic control, and autonomic neuropathy over 2 years of follow-up. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2023–30.
9. Talley NJ, Young L, Bytzer P et al. Impact of chronic gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus on health-related quality of life. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:71–6.
10. Lacy BE, Crowell MD, Mathis C, Bauer D, Heinberg LJ.

- Gastroparesis: quality of life and health care utilization. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52:20–4.
11. Florez H, Luo J, Castillo-Florez S et al. Impact of metformin-induced gastrointestinal symptoms on quality of life and adherence in patients with type 2 diabetes. *Postgrad Med*. 2010;122:112–20.
 12. Bell RA, Jones-Vessey K, Summerson JH. Hospitalizations and outcomes for diabetic gastroparesis in North Carolina. *South Med J*. 2002;95:1297–9.
 13. Quan C, Talley NJ, Cross S et al. Development and validation of the Diabetes Bowel Symptom Questionnaire. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:1179–87.
 14. Rentz AM, Kahrilas P, Stanghellini V et al. Development and psychometric evaluation of the Patient Assessment of Upper Gastrointestinal Symptom Severity Index (PAGI-SYM) in patients with upper gastrointestinal disorders. *Qual Life Res*. 2004;13:1737–49.
 15. Revicki DA, Camilleri M, Kuo B et al. Development and content validity of a gastroparesis cardinal symptom index daily diary. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:670–80.
 16. Fehnel S, Nelson L, Di Benedetto D et al. Development and psychometric evaluation of the Diabetic Gastroparesis Symptom Severity Diary. *Gastroenterology*. 2017;152(Suppl. 1):S517.
 17. Kumar A, Attaluri A, Hashmi S, Schulze KS, Rao SS. Visceral hypersensitivity and impaired accommodation in refractory diabetic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil*. 2008;20:635–42.
 18. Brock C, Søfteland E, Gunterberg V et al. Diabetic autonomic neuropathy affects symptom generation and brain-gut axis. *Diabetes Care*. 2013;36:3698–705.
 19. Smout AJ, Horowitz M, Samsom M. Oesophageal function. In *Gastrointestinal Function in Diabetes Mellitus*. 2004:97–116.
 20. Iyer PG, Borah BJ, Heien HC et al. Association of Barrett's esophagus with type II diabetes mellitus: results from a large population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 013;11:1108–14.
 21. Bytzer P, Jones R, Vakil N et al. Limited ability of the proton-pump inhibitor test to identify patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepat*. 2012;10:1360–6.
 22. Wilson JA, Vela MF. New esophageal function testing (impedance, Bravo pH monitoring, and high-resolution manometry): clinical relevance. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008;10:222–30.
 23. Horowitz M, Jones KL, Akkermans LMA, Samson M. Gastric function. In *Gastrointestinal Function in Diabetes Mellitus*. Horowitz M, Samsom M, Eds. Chichester, Wiley, 2004:117–76.
 24. Choung RS, Locke GR 3rd, Schleck CD et al. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:82–8.
 25. Bharucha AE, Batey-Schaefer B, Cleary PA et al. Diabetes Control and Complications Trial–Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Delayed gastric emptying is associated with early and long-term hyperglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Gastroenterology*. 2015;149:330–9.
 26. Chang J, Russo A, Bound M et al. A 25-year longitudinal evaluation of gastric emptying in diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35:2594–6.
 27. Thazhath SS, Jones KL, Horowitz M, Rayner CK. Diabetic gastroparesis: recent insights into pathophysiology and implications for management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;7:127–39.
 28. Shin AS, Camilleri M. Diagnostic assessment of diabetic gastroparesis. *Diabetes*. 2013;62:2667–73.
 29. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA et al. American College of Gastroenterology. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:18–37.
 30. Deane AM, Fraser RJ, Chapman MJ. Prokinetic drugs for feed intolerance in critical illness: current and potential therapies. *Crit Care Resusc*. 2009;11:132–43.
 31. Parkman HP, Carlson MR, Gonyer D. Metoclopramide nasal spray reduces symptoms of gastroparesis in women, but not men, with diabetes: results of a phase 2B randomized study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:1256–63.
 32. Lembo A, Camilleri M, McCallum R et al. Relamorelin reduces vomiting frequency and severity and accelerates gastric emptying in adults with diabetic gastroparesis. *Gastroenterology*. 2016;151:87–96.
 33. Carbone F, Rotondo A, Andrews CN et al. A controlled cross-over trial shows benefit of prucalopride for symptom control and gastric emptying enhancement in idiopathic gastroparesis. *Gastroenterology*. 2016;150:S213–S214.
 34. Goldberg M, Li YP, Johanson JF et al. Clinical trial: the efficacy and tolerability of velusetrag, a selective 5-HT4 agonist with high intrinsic activity, in chronic idiopathic constipation - a 4-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose response study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:1102–12.
 35. Ducrotte P, Coffin B, Mathieu N et al. Gastric electrical stimulation (Ges) for Refractory vomiting: results of a prospective multicenter double blinded randomized controlled cross-over trial. *Gastroenterology*. 2017;152(Suppl. 1):S167.

36. Gould M, Sellin JH. Diabetic diarrhea. *Curr Gastroenterol Rep.* 2009;11:354–9.
37. Chandrasekharan B, Anitha M, Blatt R et al. Colonic motor dysfunction in human diabetes is associated with enteric neuronal loss and increased oxidative stress. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23:131–8.
38. Russo A, Botten R, Kong MF et al. Effects of acute hyperglycaemia on anorectal motor and sensory function in diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2004;21:176–82.
39. Bharucha AE, Dorn SD, Lembo A et al. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement on constipation. *Gastroenterology.* 2013;144:211–7.
40. Elfström P, Sundström J, Ludvigsson JF. Systematic review with meta-analysis: associations between coeliac disease and type 1 diabetes. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40:1123–32.
41. Pimentel M. Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009;18:349–58.
42. Lacy BE, Chey WD, Cash BD et al. Eluxadolone efficacy in IBS-D patients who report prior loperamide use. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:924–32.
43. Corbould A, Campbell J. Efficacy of octreotide but not long-acting somatostatin analogue for severe refractory diabetic diarrhoea. *Diabet Med.* 2009;26:828–9.
44. Fragkos KC, Zarate-Lopez N, Frangos CC. What about clonidine for diarrhoea? A systematic review and meta-analysis of its effect in humans. *Therap Adv Gastroenterol.* 2016;9:282–301.
45. Christie J, Shroff S, Shahnavaz N et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to examine the effectiveness of lubiprostone on constipation symptoms and colon transit time in diabetic patients. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:356–64.
46. Bonnet F, Scheen A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19:473–81.
47. Joshi SR, Standl E, Tong N et al. Therapeutic potential of a-glucosidase inhibitors in type 2 diabetes mellitus: an evidence-based review. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16:1959–81.
48. Ryan G, Briscoe TA, Jobe L. Review of pramlintide as adjunctive therapy in treatment of type 1 and type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther.* 2009;2:203–14.
49. Horowitz M, Aroda VR, Han J et al. Upper and/or lower gastrointestinal adverse events with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: Incidence and consequences. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19:672–81.

РЕЗЮМЕ

Ураження шлунково-кишкового тракту при цукровому діабеті**С. М. Ткач¹, Ю. В. Чичула²**¹Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ²Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ

Симптоми ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є важливою і часто недооціненою причиною несприятливого перебігу цукрового діабету (ЦД), незважаючи на вираженість таких порушень серед великої кількості пацієнтів. Патологія цих процесів, включаючи зв'язок симптоматики із глікемічним профілем, залишається погано вивченою. Хоча вважають, що симптоми ураження ШКТ серед пацієнтів із ЦД більш поширені, ніж у загальній популяції, їх частота є вищою ($\geq 70\%$) у більшості, а не в усіх групах таких пацієнтів. До сьогодення невідомо, чи значно відрізняється поширеність симптомів серед осіб із ЦД 1 та 2 типу. Методи визначення наявності та вираженості симптомів ураження ШКТ за останні десятиліття вдосконалено, особливо щодо функціональних розладів ШКТ, таких як синдром подразненого кишечника (СПК), функціональна диспепсія (ФД) тощо, які після заперечення структурних захворювань діагностують лише за симптомами. На відміну від ЦД вони не мають об'єктивних біомаркерів. Нормативні органи, зокрема USA Food and Drug Administration (FDA) та European Medicines Agency, вимагають застосування валідованих анкет для оцінки симптомів і результатів лікування в дослідженнях функціональних розладів ШКТ. Деякі опитувальники фокусуються на ураженнях ШКТ, тоді як інші є багатовимірними, охоплюють соціально-економічні та психологічні домени і пов'язані з оцінкою якості життя. До останніх належать опитувальники Bowel Disease Questionnaire (BDQ) та Patient Assessment of Upper Gastrointestinal Symptom Severity Index (PAGI-SYM). Актуальність точного визначення симптомів ураження ШКТ збільшується при концентрації уваги на кишечнику як на перспективній терапевтичній мішені для зниження глікемії. У широкому сенсі більшість симптомів ураження ШКТ при ЦД можна розглядати як результат неординарної взаємодії кишечника та центральної нервової системи (ЦНС). До потенційних патогенних чинників належать вегетативна (блукаючий нерв та

кишкове сплетіння Ауербаха) та периферична нейропатія, структурно-функціональні зміни у ЦНС (діабетична енцефалопатія), гостра і хронічна дисглікемія, психологічна дисфункція та наслідки фармакотерапії. У цьому огляді розглядається поширеність, оцінка, патогенез та ведення хворих на ЦД з ураженням ШКТ, починаючи із загальних принципів та закінчуючи розглядом ведення хворих з ураженням конкретних відділів ШКТ. Розглянуто поширеність, патофізіологію, симптоматику, діагностику та лікування хворих на ЦД з ураженням стравоходу, шлунка та кишечника. Окремо розглянуто побічні гастроінтестинальні ефекти цукрознижуючих препаратів.

Ключові слова: цукровий діабет, шлунково-кишковий тракт.

РЕЗЮМЕ

Поражения желудочно-кишечного тракта при сахарном диабете

С. М.Ткач¹, Ю. В.Чичула²

¹Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев

²Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев

Симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются важной и часто недооцененной причиной неблагоприятного течения сахарного диабета (СД), несмотря на выраженность таких нарушений среди большого количества пациентов. Патофизиология этих процессов, включая связь симптоматики с гликемическим профилем, остается плохо изученной. Хотя считают, что симптомы поражения ЖКТ у пациентов с СД более распространены, чем в общей популяции, их частота выше ($\geq 70\%$) в большинстве, а не во всех группах таких пациентов. До сегодняшнего дня неизвестно, значительно ли отличается распространенность симптомов среди лиц с СД 1 и 2 типа. Методы определения наличия и выраженности симптомов поражения ЖКТ в последние десятилетия усовершенствованы, особенно в отношении функциональных расстройств ЖКТ, таких как синдром раздраженного кишечника (СРК), функциональная диспепсия (ФД) и т.д., которые после отрицания структурных заболеваний диагностируют только по симптомам. В отличие от СД они не имеют объективных биомаркеров. Нормативные органы, в частности USA Food and Drug Administration (FDA) и

European Medicines Agency, требуют применения валидизированных анкет для оценки симптомов и результатов лечения в исследованиях функциональных расстройств ЖКТ. Некоторые опросники фокусируются на поражениях ЖКТ, тогда как другие являются многомерными, охватывают социально-экономические и психологические домены и связаны с оценкой качества жизни. К последним относятся опросники Bowel Disease Questionnaire (BDQ) и Patient Assessment of Upper Gastrointestinal Symptom Severity Index (PAGI-SYM). Актуальность точного определения симптомов поражения ЖКТ повышается при концентрации внимания на кишечнике как на перспективной терапевтической мишени для снижения гликемии. В широком смысле большинство симптомов поражения ЖКТ при СД можно рассматривать как результат неупорядоченного взаимодействия кишечника и центральной нервной системы (ЦНС). К потенциальным патогенным факторам относятся вегетативная (блуждающий нерв и кишечное сплетение Ауэрбаха) и периферическая нейропатия, структурно-функциональные изменения в ЦНС (диабетическая энцефалопатия), острая и хроническая дисглікемія, психологічна дисфункція и последствия фармакотерапии. В этом обзоре рассматривается распространенность, оценка, патогенез и ведения больных с СД с поражением ЖКТ, начиная с общих принципов и заканчивая рассмотрением ведения больных с поражением конкретных отделов ЖКТ. Рассмотрены распространенность, патофизиология, симптоматика, диагностика и лечение больных с СД с поражением пищевода, желудка и кишечника. Отдельно рассмотрены побочные гастроинтестинальные эффекты сахароснижающих препаратов.

Ключевые слова: сахарный диабет, желудочно-кишечный тракт.

SUMMARY

Gastrointestinal tract disorders in diabetes mellitus

S. M. Tkach¹, Yu. V. Chichula²

¹Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

²PL Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

Symptoms of the defeat of the gastrointestinal tract (GIT) are an important and often underestimated cause

of the adverse course of diabetes mellitus (DM), despite the severity of such disorders in a large number of patients. The pathophysiology of these processes, including the connection of symptoms with the glycemic profile, remains poorly understood. The relevance of the exact manifestation of the symptoms of gastrointestinal damage increases with concentration on the intestine, as a promising therapeutic target for lowering glycemia. This review discusses the prevalence, assessment, pathogenesis, and management of patients with diabetes and a concomitant

gastrointestinal lesion, starting with general principles and ending with consideration of managing patients with lesions of specific sections of the gastrointestinal tract. The prevalence, pathophysiology, symptomatology, diagnosis and treatment of patients with diabetes with damage to the esophagus, stomach and intestines are considered. Side effects of gastrointestinal effects of sugar-lowering drugs are separately considered.

Key words: diabetes mellitus, gastrointestinal tract disorders.

Дата надходження до редакції 02.06.2020 р.