

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-19-26

Наличие автономной нейропатии при нарушениях углеводного обмена затрудняет выявление синхронно протекающих заболеваний органов пищеварения

Малютина Н.Н.¹, Курникова И.А.², Ахмадуллина Г.И.³¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пермский край, г. Пермь, ул. Петropавловская, 26, 614000)² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, 117198, Миклухо-Маклая, 6, Россия)³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ижевск, 426043, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281, Россия)

Problems of diagnostics of functional disorders of the gastrointestinal system in comorbid patients

N. N. Malyutina¹, I. A. Kurnikova², G. I. Akhmadullina³¹ Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner (PSMU) (614000, Perm, st. Petropavlovskaya, 26, Russia)² RUDN University (6, Miklucho-Maklaya st, Moscow, 117198 Russian Federation)³ Federal state budgetary educational institution of higher education "Izhevsk state medical Academy" of the Ministry of health of the Russian Federation (281, Kommunarov, Izhevsk, 426034 Russian Federation)

Для цитирования: Малютина Н.Н., Курникова И.А., Ахмадуллина Г.И. Наличие автономной нейропатии при нарушениях углеводного обмена затрудняет выявление синхронно протекающих заболеваний органов пищеварения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;180(8): 19–26. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-19-26

For citation: Malyutina N. N., Kurnikova I. A., Akhmadullina G. I. Problems of diagnostics of functional disorders of the gastrointestinal system in comorbid patients. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;180(8): 19–26. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-19-26

Малютина Наталья Николаевна, заведующая кафедрой факультетской терапии № 2, профпатологии, клинической лабораторной диагностики, д.м.н., профессор

Курникова Ирина Алексеевна, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института, д.м.н., профессор

Ахмадуллина Гузаль Илгисовна, доцент кафедры факультетской терапии с курсами гематологии и эндокринологии, к.м.н., доцент

Natalia N. Malyutina, Head of the Department of Faculty Therapy No. 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics, associate Professor, doctor of medical Scienc; ORCID: 0000–0002–3475–2505; eLibrary SPIN-код 9767–7035

Irina A. Kurnikova, Hematology and Clinical laboratory diagnostics, MD, PhD, Professor; ORCID: 0000–0002–5712–9679; eLibrary SPIN-код: 8579–9455

Guzyal I. Akhmadullina, PhD, associate Professor; ORCID: 0000–0003–1876–2516; eLibrary SPIN-код: 4171–1245

✉ Corresponding author:

Малютина**Наталья Николаевна**

Natalia N. Malyutina

dr-malyutina@yandex.ru

Резюме

Актуальность проблемы. Первичная диагностика функциональных и органических нарушений в гастроинтестинальной системе всегда представляет большую проблему, особенно у пациентов с системными заболеваниями обусловленными нарушениями углеводного обмена, которые могут проявляться как непосредственно развитием соматической патологии, так и дисфункцией автономной нервной системы

Основная цель исследования — изучение структуры заболеваний желудочно-кишечного тракта у пациентов с дисметаболическими нарушениями, в частности, с сахарным диабетом 2 типа, взаимосвязи этих нарушений с показателями вегетативной регуляции и информативности некоторых методов диагностики при оценке функции желудка у этих пациентов.

Материал и методы. Исследование предусматривало два этапа. На первом было обследовано 312 пациентов с нарушениями углеводного обмена с акцентом на структуру коморбидности, на втором этапе было проведено углубленное обследование 49 пациентов с оценкой состояния процессов вегетативной регуляции (эйтония, гиперсимпатикотония, гиперпарасимпатикотония) и функционального состояния желудка. В процессе обследования использовались специальные методы, такие как внутрижелудочная pH-метрия, гастросцинтиграфия, оценка вариабельности сердечного ритма.

Результаты. Распространенность заболеваний желудочно-кишечного тракта у пациентов с нарушениями углеводного обмена оказалась очень высокой и зависела от длительности заболевания (при длительности более 10 лет у 100% пациентов) и выраженности дисметаболических нарушений — в 91,5% в группе пациентов с неудовлетворительным контролем метаболических процессов и в 25,3% случаев, если нарушения углеводного обмена хорошо контролировались. Риск развития сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта был выше у пациентов с множественными осложнениями ($RR=1,214$, $p<0,01$, избыточной массой тела ($OR=5,37$; $p<0,001$). У пациентов с нарушением вегетативной регуляции чаще наблюдалась гиперсимпатикотония, что приводило к нарушениям кислотообразующей и моторно-эвакуаторной функции.

Заключение. В патогенезе коморбидных заболеваний, которые объединяют заболевания желудочно-кишечного тракта и дисметаболические нарушения (нарушения углеводного обмена) имеет значение формирование автономной нейропатии, которая одновременно является и причиной прогрессирования коморбидной патологии и ее следствием. Наличие автономной нейропатии затрудняет первичную диагностику заболевания и должно учитываться в комплексной терапии коморбидных заболеваний.

Ключевые слова: коморбидная патология, заболевания желудочно-кишечного тракта, нарушения углеводного обмена, гастросцинтиграфия, pH-метрия

Summary

Background. The primary diagnosis of functional and organic disorders in the gastrointestinal system is always a big problem, especially in patients with systemic diseases caused by disorders of carbohydrate metabolism, which can manifest themselves as directly the development of somatic pathology, as well as dysfunction of the Autonomous nervous system

The purpose is to study the structure of gastrointestinal diseases in patients with dysmetabolic disorders, in particular, with type 2 diabetes mellitus, the relationship of these disorders with indicators of autonomous regulation, and to evaluate the informativeness of some diagnostic methods in assessing the function of the stomach in these patients.

Material and methods. The study involved two stages. On the ground were examined 312 patients with impaired carbohydrate metabolism, with emphasis on the structure of comorbid pathology. The second phase was conducted in-depth survey of 49 patients to assess the state of processes of autonomic regulation and the functional state of the stomach. During the examination, special methods were used, such as intragastric pH-metry, gastroscintigraphy, and assessment of heart rate variability.

Results. The prevalence of diseases of the gastrointestinal tract in patients with impaired carbohydrate metabolism was very high and depended on the duration of the disease (more than 10 years in 100% of patients) and the severity of dysmetabolic disorders — in 91.5% of patients with unsatisfactory control of metabolic processes and in 25.3% of cases, if the disorders of carbohydrate metabolism were well controlled. The risk of developing concomitant pathology of digestive organs was higher in patients with multiple complications ($RR=1,214$, $p<0.01$, overweight ($OR=5.37$; $p<0.001$). Patients with disturbance of the autonomous regulation were more frequent hypersympathictony that pursued disturbances of the acid-forming and motor-evacuation function.

Conclusion. In the pathogenesis of comorbid diseases that combine vomiting of the gastrointestinal tract and dysmetabolic disorders (disturbance of carbohydrate metabolism), the development of Autonomous neuropathy is important, which is simultaneously the cause of the progression of comorbid pathology and its consequence. The presence of Autonomous neuropathy makes it difficult to diagnose the disease and should be taken into account in the complex therapy of comorbid diseases.

Keywords: comorbid pathology, diseases of the gastrointestinal tract, disorders of carbohydrate metabolism, gastrocartography, pH-metry

Введение

К числу наиболее актуальных проблем современной медицины относятся проблемы диагностики, терапевтической тактики и научного прогнозирования при коморбидной патологии [1–4]. Изучаются как отдельные аспекты коморбидности, так и проблема в целом [5–8]. Российские ученые были первыми, кто представил клинические разработки в виде Национальных рекомендаций по диагностике и лечению коморбидных заболеваний [9].

Первичная диагностика и выбор оптимальной терапии для пациентов с высоким уровнем коморбидности действительно очень непростая задача для врача в каждом конкретном случае. Приходится учитывать большое количество дополнительных факторов, особенно, если соматическое заболевание сочетается с системным полиорганным, таким, например, как сахарный диабет или метаболический синдром. Одновременное

формирование у пациента системных поражений сосудистой и нервной ткани приводит к проявлению различных заболеваний на фоне нарушений углеводного обмена – артериальная гипертензия, атеросклероз, ИБС, хроническая болезнь почек [10–12]. За яркими проявлениями сосудистых заболеваний не всегда адекватно оцениваются признаки поражения других систем и органов, в частности – патология желудочно-кишечного тракта. При этом известно, что заболевания пищеварительной системы встречаются у пациентов с дисметаболическими расстройствами довольно часто [13, 14]. По данным разных авторов у 30–75% больных сахарным диабетом сопровождается патологией пищеварительной системы. Это могут быть изменения, связанные с развитием у больного вегетативной нейропатии (гастроинтестинальная форма) или сопутствующей патологии [15, 16]. Проявлениями диабетической автономной нейропатии автор классификации Kempler P. считает: вкусовую гиперсаливацию, гипо- и атонию желудка (гастропарез), атонию пищевода, гипомоторику кишечника, гипоацидоз, рефлюкс-эзофагит, дисфагию, «диабетическую энтеропатию», диарею, гипо- и атонию желчного пузыря и желчных путей, реактивный панкреатит, абдоминальный болевой синдром [17]. Клинические проявления гастроинтестинальной нейропатии определяются зоной поражения и уровнем функционирования вегетативной нервной системы. При поражении п. vagus нарушается моторика пищевода (дисфагия), желудка (гастропарез), кишечника (диарея или запоры), желчного пузыря (замедление опорожнения желчного пузыря, холестаз) [18, 19]. Любой вариант дисфункции трудно диагностировать из-за полиморфизма и «стертости» клинической карти-

ны. Нарушения моторно-эвакуаторной функции, которые могут возникать у больных сахарным диабетом, были описаны I. Voas еще в 1925 году. Он первым обратил внимание на снижение моторно-эвакуаторной функции желудка при сахарном диабете. Затем другие авторы в разное время также отмечали дисфункцию ЖКТ, вызванную сахарным диабетом [20]. Kassander P. (1958) ввел понятие “gastroparesis diabeticorum” (1958).

Понимание тесной связи поражений вегетативной нервной системы на фоне дисметаболических нарушений позволяет понять – насколько сложно использовать даже проверенные методы диагностики, опирающиеся на характеристики вегетативной регуляции в диагностике заболевания желудочно-кишечного тракта. Большинство методов, используемых для исследования вегетативных функций в желудочно-кишечной системе, основаны на изучении моторики [21]. А конкретно функциональное состояние парасимпатического отдела автономной нервной системы – методом оценки кислотности желудочного сока.

Насколько часто встречается патология желудочно-кишечного тракта у больных сахарным диабетом и насколько эта патология связана с фоновым нарушением углеводного обмена – вопрос, требующий дальнейшего изучения.

Поэтому основной целью исследования мы определили – изучение структуры заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов с дисметаболическими нарушениями, в частности, с сахарным диабетом 2 типа (СД2), взаимосвязи этих нарушений с показателями вегетативной регуляции и информативности некоторых методов диагностики при оценке функции желудка у этих пациентов.

Материал и методы

Дизайн исследования предусматривал госпитализацию пациентов с диабетом 2 типа (СД2) в терапевтическое или эндокринологическое отделение стационара с последующим динамическим наблюдением в среднем в течение 6–12 месяцев. Исследование проводилось с 2014 по 2017 год на трех клинических базах: эндокринологического отделения Городской клинической больницы имени Ерамишанцева (Москва), эндокринологического отделения Республиканской клинической больницы (Ижевск) и терапевтического отделения

ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД – медицина» г. Пермь».

Соответствие исследования нормам биомедицинской этики подтверждается заключениями Комитетов по биомедицинской этике: ИГМА – протокол № 468 (2014 г.) и МИ РУДН (протокол № 9 от 17 марта 2016 года). Пациенты были полностью ознакомлены с целями исследования, его важностью и методом отбора участников, правом отказаться от участия в любое время, преимуществами и рисками исследования.

Основные этапы исследования:

I. Изучение структуры и распространенности заболеваний желудочно-кишечного тракта у больных сахарным диабетом 2 типа (n=312), взаимосвязи с особенностями течения заболевания (наличием осложнений и достижением целевых показателей гликемического контроля). Тип диабета, показатели целевого значения гликированного гемоглобина (HbA1c) и осложнения сахарного диабета оценивали в соответствии с алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом

[Москва, 2015]. Средний возраст пациентов составил $57,3 \pm 6,7$ г.

II. Оценка значимости вегетативной диабетической невропатии как фактора риска развития патологии органов пищеварения у больных СД2 (n=49 больных). При этом все пациенты были разделены на три группы в зависимости от давности сахарного диабета: первая группа (до 5 лет) – 13 человек (27,27%), вторая (6–10 лет) – 15 (29,5%), третья (более 11 лет) – 21 человек (43,2%). Средний возраст пациентов составил $52,8 \pm 6,5$ года.

Инструменты и процедура сбора данных:

Уровень глюкозы контролировался в соответствии с рекомендациями ВОЗ: профиль гликемии; гликированный гемоглобин (HbA1c). Критерии достижения целевых значений гликемии определялись в соответствии с Европейской ассоциацией по изучению сахарного диабета [2015]. Контроль изменений показателей липидного обмена осуществлялся по уровню холестерина (ХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), высокой (ЛПВП) плотности, индекса атерогенности по общепринятым алгоритмам. Определение холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС ЛПВП колориметрическим тестом на анализаторах "Flefsor E", "ABX pentra 400".

Состояние регуляторных вегетативных механизмов оценивалось по уровню функционирования и тонуса. Для оценки тонуса (эйтония, гиперсимпатикотония, гиперпарасимпатикотония) анализировали данные спектрального анализа variability сердечного ритма по частотным характеристикам на аппарате Холтер ЭКГ Валента (Валента, Россия): TP (mc^2) – общую спектральную мощность нейрогуморальной регуляции (mc^2) в диапазоне 0,003–0,40 Гц; • ULF (mc^2) – ультранизкочастотный компонент спектра (ultra low frequency – ULF) – волны до 0,0033 Гц; • VLF (mc^2) – сверхнизкочастотная составляющая спектра (very low frequency – VLF), гуморально-метаболическая – 0,0033–0,04 Гц; • LF (mc^2) – низкочастотный компонент спектра (low frequency – LF) – волны 0,04–0,15 Гц (симпатический); • HF (mc^2) – высокочастотная составляющая спектра (high frequency – HF) – волны от 0,15 до 0,40 Гц (парасимпатический); • LF/HF – коэффициент ваго-симпатического баланса – соотношение низкочастотного компонента спектра к высокочастотному компоненту спектра. Индекс централизации – (LF + HF)/VLF (баланс между активностью сегментарного и надсегментарного управления).

Моторно-эвакуаторная функция желудка оценивалась методом гастросцинтиграфии с помощью сцинтилляционной гамма-камеры MB9200, «Микросегам» (Венгрия) с предварительным пробным завтраком (200 г сметаны+150 г белого хлеба+радионуклидная метка в виде коллоидного раствора In^{113} с общей активностью

4–7 МВк.). Величина дозы облучения желудка составляет 0,7 мГу. Исследование позволяло провести качественный и количественный анализ. Качественный – оценить форму, положение, размеры, тонус желудка, наличие препарата в тонкой кишке, протяженность ее визуализации и сделать предварительный вывод о скорости процесса опорожнения. Количественный анализ осуществляется путем компьютерной обработки полученных данных с вычислением времени половинного опорожнения желудка ($T_{1/2}$), что является объективным количественным показателем моторно-эвакуаторной функции желудка.

Исследование секреторной функции желудка: внутрижелудочная pH-метрия (аппарат «АГМИ-03», «Исток-система», Россия). Морфология: эзофагогастродуоденоскопия с использованием аппарата Olympus. Гормоны (инсулин, С-пептид) и оценка инсулинорезистентности по индексу HOMA-IR.

Обработка полученных данных проводилась с использованием программ Statistica 6,0 и Statistica 10,0 (Matemtica®, Matlab®, Harvard Graphics® Stat Soft). Базовыми методами статистического исследования были: линейная описательная статистика (Discriptive Statistics) с исчислением корреляции средних, стандартных отклонений (corr/means/SD), критерия Стьюдента (t-test for independent samples). Качественные переменные представлены в виде абсолютных и относительных частот встречаемости (%), сравнивались при нормальном типе распределения методом дисперсионного анализа ANOVA. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$. Относительный риск (RR) рассчитывали по формуле Вольфа:

$$RR = \frac{ad}{bc},$$

где a, b, c, d – значения в полях таблицы 2x2, a – наличие признака в опытной группе, b – отсутствие признака в опытной группе, c – наличие признака в контрольной группе, d – отсутствие признака в контрольной группе. RR = 1 рассматривали как отсутствие ассоциации, RR > 1 – как положительную ассоциацию («фактор риска») и RR < 1 – как отрицательную ассоциацию риска («фактор устойчивости»).

Результаты

По нашим данным распространенность заболеваний желудочно-кишечного тракта у пациентов, не достигших целевых значений показателя HbA1c составила 91,5% и оказалась значительно ниже у пациентов с хорошо контролируемым СД (уровень HbA1c соответствует целевым значениям) – ($Z=8,2$; $p < 0,001$) (табл. 1).

Наиболее часто фиксировались гастриты и гастродуодениты: 41,0% у пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии и 25,3% – у пациентов с хорошей, в том числе, медикаментозной компенсацией нарушений углеводного обмена (табл. 2). Мы предполагаем, что в эту группу лиц с патологией пищеварительной системы оказались включены и пациенты с проявлениями гастроинтестиналь-

ной формы диабетической автономной нейропатии, поскольку на уровне жалоб и физикальных данных проведение дифференциального диагноза задача очень сложная, а диагностические методы не всегда позволяют с достаточной точностью установить генез заболевания или расстройства функции пищеварительной системы.

Оценивая риск развития заболеваний пищеварительной системы у наших пациентов мы обратили внимание на то, что риск был выше у пациентов с множественными осложнениями СД2 (RR=1,21, $p < 0,001$; OR=2,09) и длительностью заболевания более 10 лет (табл. 3).

Резко увеличивались шансы на развитие гастропатологии при избыточной массе тела (OR=5,37;

	уровень НвА1с выше целевых значений (n=213)		уровень НвА1с соответствует целевым значениям (n=99)	
	n	%	n	%
Патология дыхательной системы	21	9,9	13	13,1
Патология желудочно-кишечного тракта	195	91,5	25	25,3
Урогенитальная патология	47	22	27	27,3
Другие эндокринные заболевания	189	88,7	44	44,4
Кардиоваскулярные заболевания	64	30,1	37	37,3
Артериальная гипертония	149	70	50	50,5

Таблица 1.

Структура соматической патологии в группе обследованных пациентов

Заболевания	Уровень НвА1с выше целевых значений гликемии (n=213)		Уровень НвА1с соответствует целевым значениям гликемии (n=99)	
	n	%	n	%
Гастриты, дуодениты	194	91,1	25	25,3
Энтериты. Колиты. СРК.	83	39,0	0	0
Язвенная болезнь	6	2,8	5	5,1
Холециститы. ПЭС.	101	47,4	7	7,1
Холелитиаз	37	17,4	2	2,0
Панкреатиты	112	52,6	2	2,0
НЖБП. Циррозы	156	63,2	2	2,0

Таблица 2.

Структура патологии органов пищеварения в группе обследованных в зависимости от достижения целевых значений показателей метаболических процессов

Примечания:

СРК – синдром раздраженного кишечника; ПЭС – постхолецистэктомический синдром; НЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени.

Параметры	Пациентов в данной группе (n)	КП+	КП-	RR	p	CI 95%	OR	p	CI 95%
Множественные осложнения	n=77	62/0,81	15/0,048	1,21	0,001	1,05;1,40	2,09	0,005	1,12;3,91
Давность СД ≥10л.	n=87	44/0,141	43/0,138	0,65	0,001	0,53;0,81	0,30	0,003	0,18;0,51
ИМТ ≥30	n=233	185/0,59	48/0,15	1,90	0,001	1,45;2,48	5,37	0,001	3,10;9,30
НвА1с ≥7%	n=213	195/0,62	18/0,06	3,94	0,001	2,75;5,65	35,3	0,001	18,3;70,0
Лабильное течение	n=11	10/0,032	1/0,0003	1,32	0,001	1,08;1,61	4,47	0,001	0,56;35,4
ИА ≥3	n=94	53/0,170	41/0,131	0,74	0,001	0,61;0,90	0,42	0,001	0,25;0,69

Таблица 3.

Риск развития коморбидных заболеваний желудочно-кишечного тракта у больных СД в зависимости от клинико-метаболических нарушений (n=312)

Примечание:

КП «+» наличие коморбидного заболевания; КП «-» отсутствует коморбидные заболевания; ИА – индекс атерогенности

$p < 0,001$) (табл. 3). Подтвердилось положение о значительном влиянии выраженности дисметаболических нарушений на риск развития сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта, который при неудовлетворительной компенсации нарушений углеводного обмена увеличивался многократно ($RR=3,94$, $p=0,001$; $OR=35,3$, $p<0,001$).

Нарушения липидного обмена опосредованно повышали риск формирования патологии органов пищеварения у наших пациентов, поскольку ожирение ($ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$) увеличивало риск почти в два раза, но непосредственно повышение индекса атерогенности ≥ 3 не приводило к увеличению риска развития патологии пищеварительного тракта у больных СД 2 ($RR < 1$, $p < 0,001$), что может быть одной из причин нарушений диеты у этой группы больных.

Особую сложность в диагностике заболеваний желудочно-кишечного тракта у пациентов с дисметаболическими расстройствами, как мы уже подчеркивали, представляет дифференциальная диагностика между органическими и функциональными нарушениями, поскольку генез нарушений пищеварения имеет принципиальное значение в выборе и, следовательно, эффективности проводимой терапии. Несомненно, что нарушения

в системе регуляции функции желудочно-кишечного тракта не могут быть тесным образом связаны с общими нарушениями в системе регуляции, поскольку автономная полинейропатия процесс системный и деление на клинические варианты – гастроинтестинальная, кардиоваскулярная, урогенитальная судомоторная и др. – достаточно условно и связано только с преобладанием определенных симптомов на момент исследования.

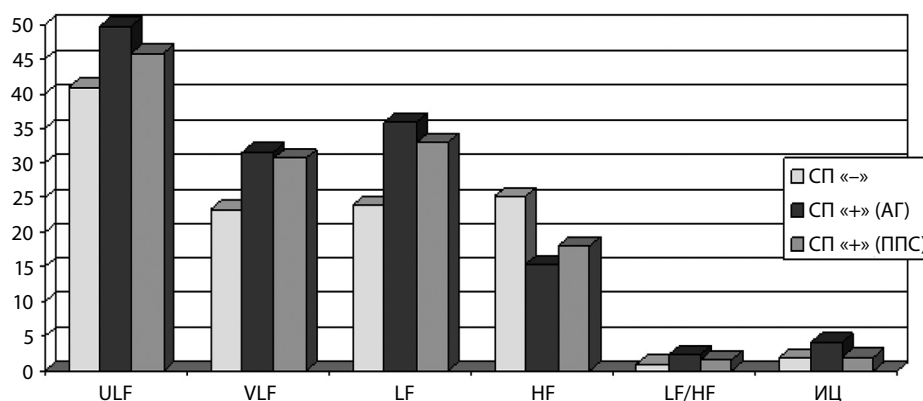
Сравнительный анализ спектральных характеристик проводился у больных СД2 с сопутствующей патологией. Гиперсимпатический тонус преобладал у больных СД, ассоциированным с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, а соотношение вагосимпатического баланса было выше нормы (1,5) (рис. 1).

В исследовании не было выявлено связи между дисметаболическими нарушениями и степенью выраженности клинических проявлений энтерального синдрома и между дисметаболическими нарушениями и копрологическими показателями ($r=0,15$, $p>0,05$ и $r=0,24$, $p>0,21$, соответственно), что наводит на мысль о приоритете нарушений вегетативной регуляции функции ЖКТ и формирование гастроинтестинальной формы диабетической автономной нейропатии.

Рисунок 1.

Спектр частотного диапазона при коморбидности СД 2-го типа.

СП «-» – группа больных СД без сопутствующих заболеваний; СП «+» (АГ) – группа больных с сопутствующей артериальной гипертензией; СП «+» (ППС) – группа больных с сопутствующей патологией пищеварительной системы.

**Таблица 4.**

Моторно-эвакуаторная и кислотообразующая функции желудка в группах обследованных

Примечание:

1 группа – пациенты с эйтоническим состоянием автономной нервной системы; 2 группа – пациенты с гиперсимпатикотонией.

Группы наблюдения	Группа 1 (n/%)	Группа 2 (n/%)
Кислотообразующая функция желудка (рН-метрия)		
рН<1,6	1/4,8	0
рН>1,8	12/57,1	17/60,7
с рН=1,6–1,8	8/38,1	11/39,3
Гастросцинтиграфия		
T1/2<30 мин	0	3/10,7
T1/2–40–50 мин	5/23,8	1/3,6
T1/2>50 мин	16/76,2	24/85,7

Таблица 5.

Корреляционная матрица между функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта по данным ГСГ (T1/2), рН-метрии и степенью гиперсимпатикотонии (г)

Критерии	Гиперсимпатикотония	ГСГ T1/2	рН
ИНРС	1,0	- 0,37	- 0,41
ГСГ T1/2	- 0,37	1,0	0,63
рН	- 0,41	0,63	1,0

Большое разнообразие заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также наличие вегетативной диабетической невропатии у больных создает серьезные проблемы, как для первичной, так и для дифференциальной диагностики всех этих заболеваний. Поиск оптимальных способов для дифференциальной диагностики привел к осуществлению второго этапа исследования.

Сходство клинических симптомов всегда затрудняет дифференциальную диагностику поражений ЖКТ у пациентов с дисметаболическими расстройствами, но одной из значимых характеристик, позволяющих заподозрить вегетативную дисфункцию как источник патологических проявлений со стороны гастроинтестинальной является низкая эффективность пероральных сахароснижающих препаратов.

Мы отобрали в исследование пациентов, которые были переведены на комбинированную (с добавлением инсулина) терапию именно по этой причине. При распределении больных (n=49) на втором этапе исследования в зависимости от состояния автономной нервной системы позволило сформировать две подгруппы. Нормальный тонус вегетативной нервной системы, что расценивалось, как эйтоническое состояние был отмечен у 21 человека (группа 1) и повышенная симпатическая активность (гиперсимпатикотония) – у 28 человек (группа 2). Далее

исследовали связь с моторно-эвакуаторной и кислотообразующей функцией желудочно-кишечного тракта именно с этих позиций (табл. 4).

Полученные данные были сопоставлены с результатами фиброгастроскопии.

По уровню кислотности распределение пациентов в группах было примерно одинаковым, а по данным динамической сцинтиграфии у пациентов с гиперсимпатикотонией нарушения были более выражены, причем у 10% пациентов наблюдалась ускоренная эвакуация, что было расценено как проявление диабетической энтеропатии, что совпадало с клиническими и лабораторными данными.

По данным фиброгастроскопии во всех случаях выявлена тенденция к формированию субатрофических изменений слизистой желудка. В 4-х случаях зарегистрированы признаки истинного атрофического гастрита.

Гастросцинтиграфия позволила практически в 100% случаев подтвердить участие в патогенезе выявленных нарушений автономной нервной системы и объяснить низкую эффективность таблетированной терапии у обследованных групп пациентов (табл. 4). Метод гастросцинтиграфии, несомненно, зарекомендовал себя как более чувствительный и ранний, но мы не можем не признать трудоемкость этого метода диагностики и определенный уровень лучевой нагрузки, что конечно

ограничивает его применение в рутинной практике, но делает незаменимым для научных исследований.

При сопоставлении с частотой сосудистых осложнений была выявлена слабая корреляция рН с диабетической нефропатией ($r=0,35$), диабетической ретинопатией ($r=0,30$) и синдромом диабетической стопы ($r=0,23$).

Зарегистрированная нами отрицательная корреляция между гиперсимпатикотонией и замедле-

нием моторно-эвакуаторной функции желудка, объяснимо с позиции того, что поражаются обе части ВРС (табл. 5). Развивается денервационный эффект (эффект Орбели), который проявляется не увеличением мощности функции автономной нервной системы (АНС), а повышением ее тонуса, что подтверждается положительной корреляцией между рН и Т1/2 в нашем исследовании ($r=0,52$).

Обсуждение

Доказано, что развитие и прогрессирование коморбидной патологии меняет общую клиническую картину течения каждого из зарегистрированных заболеваний и затрудняет как первичную, так и дифференциальную диагностику. Заболевания желудочно-кишечного тракта на фоне сахарного диабета развивались на фоне прогрессирования заболевания и были связаны с давностью. У пациентов, с СД2 диагностированным более 10 лет назад, нарушения со стороны ЖКТ отмечены в 100% наблюдений. Определяющую роль в нарушениях моторно-эвакуаторной функции желудка имело снижение симпатической иннервации с формированием гиперсимпатикотонии – эффекта Орбели (денервационной гиперчувствительности), а в нарушении кислотообразующей функции – наличие и степень снижения парасимпатического тонуса АНС. При установлении диагноза гастроинтестинальной формы автономной нейропатии наиболее точным методом для дифференциальной диагностики является гастросцинтиграфия, что позволило выявить нарушения функции ЖКТ у значительного числа пациентов. Опираясь на опубликованные в литературе данные о частоте распространения диабетической нейропатии и нашим данным можно думать о сочетании нарушений регуляторного и эффекторного звена одновременно. В свою очередь состояние органов пищеварительной системы может иметь определяющее значение для течения СД у конкретного пациента, т.к. имеет непосредственное отношение к развитию инсулинорезистентности и сахарного диабета.

Для врача имеет приоритетное значение нарушение моторно-эвакуаторной функции при

назначении медикаментозной или комбинированной терапии. Пациенту с замедленной или ускоренной желудочной эвакуацией невозможно оптимизировать терапию и добиться целевого уровня показателей гликемии назначением таблетированных препаратов, а безуспешность пероральной сахароснижающей терапии требует выполнения целого ряда исследований для исключения органических причин гастроэнтерологической патологии.

Оценка коморбидности у пациентов с дисметаболическими нарушениями является важной составляющей клинического прогноза. Анализ рисков тяжелого течения и неудовлетворительной компенсации сахарного диабета показал, что для больных СД 2 тип важное значение имеет наличие заболевания пищеварительного тракта ($RR=2,1$). Патология желудочно-кишечного тракта протекающая на фоне сахарного диабета проявляется прогрессирующей гипо-ахлоргидрией, гипомоторикой желудка и кишечника. Несомненно, что микроангиопатия слизистой оболочки желудка уменьшает ее кровоснабжение, способствует развитию дистрофически-атрофических изменений, а также является фоном для патологии желудочно-кишечного тракта. Наличие вегетативной дисрегуляции проявлялось нарушением моторно-эвакуаторной функции, атрофическими процессами в слизистой оболочке желудка, формированием потребности в назначении препаратов инсулина в комплексной терапии. Несомненно, что сформировавшийся «замкнутый круг» – СД стимулирует моторно-эвакуаторные нарушения в пищеварительной системе, а патология ЖКТ – способствует прогрессированию СД.

Литература | References

1. Лазебник Л. Б., Конев Ю. В., Ефремов Л. И. Количественная и качественная оценка полиморбидности в гериатрической практике // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 9. – С. 3–8
Lazebnik L. B., Konev Yu. V., Efremov L. I. Quantitative and qualitative assessment of polymorbidity in geriatric practice. Experimental and clinical gastroenterology. 2013, № 9, pp. 3–8.
2. Белялов А. В. Тезисы психосоматической медицины // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017. – № 13(2) – С. 221–228. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-221-228>
Belyalov A. B. Theses of psychosomatic medicine. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017, № 13(2), pp. 221–228. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-221-228>
3. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития. Методические рекомендации. Под ред. С. А. Бойцова и А. Г. Чучалина. М.: 2014. 112 с. Интернет-ресурс: <http://www.gnicpm.ru>. ISBN978-5-9905774-0-4.
Boytsov S. A., Chuchalin A. G. Dispensary monitoring of patients with chronic non-communicable diseases and patients at high risk of their development. Methodical recommendation. Moscow. 2014. 112p. <http://www.gnicpm.ru>. ISBN978-5-9905774-0-4.
4. Du Goff EH, Canudas-Romo V, Buttorff C, et al. Multiple chronic conditions and life expectancy: a life table

- analysis. *Med Care*. 2014, V.52(8), pp.688–94. doi:10.1097/MLR.0000000000000166.
5. Лазебник Л. Б., Лычкова А. Э., Михайлова З. Ф. Полиморбидность при воспалительных заболеваниях кишечника // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 153, № 1. – С. 35–38
Lazebnik L. B., Lychkova A. E., Mikhailova Z. F. Polymorbidity in inflammatory bowel diseases // *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2012, V. 153, № 1, pp. 35–38
 6. Ефремов Л. И., Лазебник Л. Б., Конев Ю. В. Диагностическая тактика при полиморбидности и логистика формулирования диагноза // Клиническая геронтология. – 2013. – Т. 19. № 3–4. – С. 36–39.
Efremov L. I., Lazebnik L. B., Konev Yu. V. Diagnosticheskaya taktika pri polimorbidnosti i logistika formulirovaniia diagnoza. *Klin. gerontologiya*. 2013; 3–4: 36–9 (in Russian)
 7. Недогода С. В., Вёрткин А. Л., Наумов А. В., [и др.] Ожирение и коморбидная патология в практике поликлинического врача. Часть III: лечение ожирения и коморбидной патологии // Амбулаторный прием. – 2016. – Т. 2. № 3 (6). – С. 31–42.
Nedogoda S. V., Vertkin A. L., Naumov A. V., et al. Obesity and comorbid pathology in the practice of a polyclinic doctor. Part III: treatment of obesity and comorbid pathology. *Outpatient reception*. 2016, Vol. 2, No. 3 (6), pp. 31–42.
 8. Fortin M., Stewart M., Poitras M.-E. et al. Systematic Review of Prevalence Studies on Multimorbidity: Toward a More Uniform Methodology. *Ann. Fam. Med.* 2012, № 10 (2), pp. 142–151.
 9. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Клинические рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18(1). – С. 5–66 <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>.
Comorbid pathology in clinical practice. Algorithms for diagnosis and treatment. Clinical recommendations. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2019, V18(1), pp. 5–66. <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>
 10. Климентьева Г. И., Курникова И. А., Кузнецова И. А. и др. Сахарный диабет 2 типа и проблемы коморбидной патологии // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 1 (130). – С. 81–85.
Klimenteva G. I., Kurnikova I. A., Kuznetsova I. A. et al. Type 2 diabetes mellitus and problems of comorbid pathology. *Kuban scientific medical Bulletin*. 2012, № 1 (130), pp. 81–85.
 11. Cardiovascular Disease and Risk Management. ADA Position statement. 2014. *Diabetes Care*. 2015, № 38 (Suppl. 1), pp. S49–S57. DOI: 10.2337/dc15-S011.
 12. Fitchett D., Zinman B, Wanner Ch. et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur. Heart J*. 2016. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv728.
 13. Осипенко М. Ф., Воронцова Е. С., Жук Е. А. Гастроэнтерологические симптомы при сахарном диабете 2 типа // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 115(3). – С. 84–89
Osipenko M. F., Vorontsova E. S., Zhuk E. A. Gastroenterological symptoms in type 2 diabetes. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2015;115(3):84–89
 14. Chang J, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Diabetic gastroparesis-backwards and forwards. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011. 26(Suppl 1), pp.46–57. doi:10.1111/j.1440-1746.2010.06573.
 15. Chandrasekharan B, Srinivasan S. Diabetes and the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil*. 2007. V.19, pp. 951–960. doi:10.1111/j.1365-2982.2007.01023.
 16. Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H. Diabetic neuropathy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013. V. 42, pp.747–87. doi:10.1016/j.ecl.2013.06.00130.
 17. Vinik AI, Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy. *Handb Clin Neurol*. 2013, V.117, pp.279–294. doi:10.1016/B978-0-444-53491-0.00022-531.
 18. Thornalley P. J., Kempler P. Diabetic neuropathy: Clinical problems and potential therapeutic approaches. Complications of diabetes mellitus: Pathophysiology and pathogenetically-based treatment option. Thieme Stuttgart. 2009, pp.36–44.
 19. Vinik AI, Maser RE, Ziegler D. Autonomic imbalance: prophet of doom or scope for hope? *Diabet Med*. 2011, V.28, pp. 643–51. doi:10.1111/j.1464-5491.2010.03184.x
 20. Chang J, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Diabetic gastroparesis-backwards and forwards. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011. 26(Suppl 1), pp.46–57. doi:10.1111/j.1440-1746.2010.06573.x
 21. Саблин О. А., Гриневич В. Б., Успенский Ю. П., Ратников В. А. Функциональная диагностика в гастроэнтерологии. Учебно-методическое пособие. – СПб. – 2002. – 88 с.
Sablin O. A., Grinevich V. B., Uspenskiy Yu. P., Ratnikov V. A. Functional diagnostics in gastroenterology. Educational and methodological guide. Saint Petersburg, 2002, 88 p.