



ПАТОМОРФОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ГАСТРОПАТИИ: ИШЕМИЧЕСКАЯ, ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ И НЕЙРОГЕННАЯ ТЕОРИИ РАЗВИТИЯ

А.М. СТОЯКОВ¹, С.И. ПИМАНОВ¹

З.В. ЗАБОРОВСКАЯ²

А.А. БОЛЬШАКОВ³, С.У. МУРСАЛОВ³

¹Витебский государственный
медицинский университет

²Белорусский государственный
медицинский университет

³Санкт-Петербургский институт
биорегуляции и геронтологии СЗО
РАМН

e-mail: stojakov-a@mail.ru

В статье представлена история и современные воззрения на развитие гастропатии при сахарном диабете. Уделено внимание взаимосвязи патоморфологических, патофизиологических и клинических аспектов данной патологии. Представлены ишемическая, иммунологическая и нейрогенная теории развития данного заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет, гастропатия.

Введение. Сахарный диабет (СД) в настоящее время является наиболее часто встречающимся эндокринным заболеванием. В промышленно развитых странах распространенность СД составляет 5-6% и имеет устойчивую тенденцию к увеличению [1, 2]. Всемирная организация здравоохранения, начиная с 1988 года, ведет сбор стандартизованных данных о распространенности заболевания, принимая во внимание огромную медицинскую и социально-экономическую значимость проблемы. В начале XXI столетия в Российской Федерации насчитывалось более 8 млн. больных, в США – более 12 млн. пациентов, страдающих различными формами СД. В Республике Беларусь в 90-х годах прошлого столетия заболеваемость СД составляла около 1200 на 100 тысяч населения. Анализ результатов эпидемиологических исследований, проводимых в различных регионах мира, позволяет сделать вывод, что показатели заболеваемости СД удваиваются каждые 12-15 лет.

Одним из наиболее значимых осложнений СД, которые оказывают существенное влияние не только на уровень качества жизни пациента, но и на показатели летальности, является диабетическая нейропатия. По мнению С.В. Котова и соавторов [4], различного рода нарушения в работе нервной системы встречаются у каждого пациента, страдающего СД, однако, клинические проявления заболевания отмечаются несколько реже и зависят в первую очередь от длительности диабетического процесса. В структуре неврологических осложнений СД важное место занимает автономная (висцеральная) диабетическая нейропатия. Согласно общепринятым классификациям выделяют несколько клинических форм висцеральной диабетической нейропатии [1, 2, 7]:

- Нейропатия органов кровообращения
- Нейропатия органов пищеварения
- Нейропатия органов дыхания
- Урогенитальная нейропатия
- Нарушения функции зрачка
- Нарушение потоотделения
- Нейропатия периферических эндокринных желез

Среди перечисленных видов автономной диабетической нейропатии имеет важное значение в клинической практике и вместе с тем остается относительно малоизученной ее гастроинтестинальная форма. Она включает в себя несколько вариантов.

Варианты автономной диабетической нейропатии органов кровообращения. Одним из вариантов диабетической нейропатии органов пищеварения является атония пищевода, выражающаяся нарушениями функции глотания. При кон-

трастной рентгеноскопии определяется расширение пищеводной тени. При эзофагоскопии часто регистрируются изъязвления слизистой оболочки нижних отделов пищевода. Генез изъязвлений объясняется нарушением клапанной функции желудочно-пищеводного сфинктера, когда создаются условия попадания на слизистую оболочку пищевода агрессивного желудочного содержимого.

У ряда больных обнаруживается диабетическая энтеропатия, которая наиболее часто проявляется диареей, возникающей либо после еды, либо ночью, носящей изнурительный характер (частота стула достигает 20-30 раз в сутки). Отмечено также и развитие стойких запоров у диабетических больных, что связано с имеющейся гипотонией кишечника.

Среди клинических вариантов гастроинтестинальной формы диабетической автономной нейропатии выделяют также и атонию желчного пузыря, проявляющуюся тупыми давящими болями в области правого подреберья. Исследования показывают, что у пациентов, страдающих СД, сокращения желчного пузыря, вызванные внутривенным введением холецистокинина, достоверно ослабляются по мере роста гликемии.

Основное внимание большинство авторов уделяет исследованию нарушений моторно-эвакуаторной функции желудка (МЭФЖ) у больных СД. Наблюдения последних лет показали, что жесткий контроль тощаковой гликемии у данной категории больных несомненно необходим, но недостаточен для профилактики сосудистых осложнений и длительного поддержания высокого уровня качества жизни. Существенную роль играет стабильность уровня глюкозы в течение дня и исключение острых постпрандиальных гипергликемий. В реализации этой цели чрезвычайно важен контроль желудочной моторики. Достижение стабильного уровня гликемии невозможно без полной координации во времени периодов максимального поступления в кровоток нутриентов из тонкой кишки и пика действия введенного извне инсулина.

Поступление питательных веществ в тонкую кишку в значительной степени контролируется состоянием желудочной эвакуации. Еще в 30-40-е годы XX столетия исследователи обратили внимание на обилие жалоб диспептического характера, предъявляемых больными СД. С современных позиций эти жалобы можно рассматривать как проявление дисмоторной диспепсии, так как они чаще всего сопровождались доказанным рентгенографически замедлением пассажа пищи по желудку и кишечнику. Для обозначения выраженных нарушений МЭФЖ у пациентов, страдающих СД, в 1958 году П. Кассандером был введен термин «диабетический гастропарез» широко используется в специальной литературе до сегодняшнего дня. Однако, нарушения МЭФЖ существенным образом влияют на достижение устойчивой компенсации диабетического процесса не только на этапе развития гастропареза. Такое влияние существует также на ранних стадиях развития моторной дисфункции желудка, однако оно детально не изучено, а технология контроля и коррекции желудочной эвакуации нуждаются в дальнейшем совершенствовании [3, 5, 8, 13, 14].

Патогенез диабетической гастропатии. В настоящее время полагают, что основным механизмом повреждения нервной ткани является нарушение микроциркуляции в *vasa nervorum*. В препаратах нервов больных СД выявлено истончение стенок эндоневральных капилляров и различные патологические изменения сосудистой стенки. Исследователи отмечают у пациентов, страдающих СД, накопление в сосудистой стенке липопротеидов низкой плотности, интенсификацию свободнорадикального окисления липидов при угнетении синтеза простагландинов, обладающих антиагрегантным и вазодилаторным действием. М. Ferguson и соавторы (1996) наблюдали у диабетических больных деструкцию внутренней эластической мембраны, гиперплазию интимы, фиброз медиа, накопление фибрина, коллагена и других белковых продуктов в толще сосудистой стенки, а в отдельных сосудах можно было отметить полную окклюзию просвета с выраженной гипертрофией адвентициальной оболочки.

Обращает на себя внимание и то обстоятельство, что многие авторы не выявляют устойчивой корреляции между давностью диабетического процесса, качеством контроля гликемии или выраженностью диспептических жалоб с одной стороны и степенью выраженности диабетической гастропатии с другой. Логично было предполагать, что если бы основную роль в генезе автономной диабетической нейропатии играли по-



следствия метаболических нарушений, которые тесно связаны с вышеприведенными факторами, то указанные корреляции были бы более жесткими. Неубедительность подобных взаимосвязей, возможность внезапного развития нейропатии или ее существенного прогрессирования за сравнительно короткий промежуток времени может служить косвенным доказательством того, что именно ангиопатия вносит наиболее весомый вклад в формирование дисфункции автономной нервной системы при СД.

Возникающие в нервной ткани повреждения ишемического характера усиливаются развивающейся гипоксией. Tuck R. и соавторы (1984) показали, что при экспериментальном СД пропорционально снижению уровня сосудистого кровотока уменьшается напряжение кислорода. При этом в нейронах существенно понижается концентрация фосфокреатинина, возрастает содержание лактата. В этих условиях даже последующее насыщение ишемизированной ткани кислородом не способно нормализовать истощенный запас энергоемких соединений.

Установлено, что в нервных окончаниях у больных СД запасы гликогена и моносахаров в 5-15 раз превышают показатели, характерные для здоровых лиц, при том, что интенсивность кровотока снижена в два раза. С одной стороны это обеспечивает кажущуюся устойчивость нервной ткани к ишемическим повреждениям и является своеобразной приспособительной реакцией, с другой стороны – создает условия для развития аномальных вариантов окисления углеводов. Одним из таких путей является так называемый полиоловый шунт. В условиях устойчивой или транзиторной гипергликемии в нервной ткани под воздействием фермента альдозазредуктазы с участием другого фермента сорбитолдегидрогеназы синтез сорбитола из глюкозы повышается в 7-10 раз. Подобный вариант окисления глюкозы встречается и в условиях физиологической нормы, его роль до конца не ясна, но его активность составляет не более 1-2% от всего количества реагирующей глюкозы. Активизация полиолового пути приводит к истощению миоинозитола, эндогенных антиоксидантов и к аутоокислению глюкозы, в конечном итоге способствует развитию окислительного стресса.

Истощение запасов миоинозитола и нарушение гликолиза приводит к замедлению или прекращению передачи нервного импульса, а также к нарушению нейротрофики и периферическому нейротоксикозу. Активизация полиолового шунта приводит к гипоксии нервной ткани. Одновременно развивается внутриклеточная псевдогипоксия (нарушение соотношения НАД⁺/НАД⁻), снижение уровня глутатиона и антиоксидантов, уменьшение продукции окиси азота, интенсификация гликозилирования белков. Молекула оксида азота играет ключевую роль в передаче нервного импульса в том числе и в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), а снижение синтеза NO является, как полагают современные авторы, одной из основных причин нарушения микроциркуляции в нервных элементах. По мнению ряда авторов, функции желудочной аккомодации и расслабления привратника контролируются NO-эргическими нервами. Кроме того, на уровень оксида азота и активность NO-синтазы существенное значение у диабетических пациентов оказывает эндотоксемия, обусловленная кетоацидозом, а также накоплением иных токсических продуктов. При гистологическом исследовании ткани стенки тонкой кишки от больных с диабетическим гастропарезом установлено значительное понижение активности интерстициальных клеток Cajal. Эти клетки расположены в мышечной оболочке желудка и кишечной трубки и обеспечивают автономную регуляцию пейс-мейкерной активности ЖКТ.

Доказано влияние иммунологических факторов в генезе диабетической гастропатии. Установлено, что аутоантитела к фосфолипидам нейролеммы встречаются более часто у больных СД и их количество тесно коррелирует с выраженностью нейропатии. У диабетических больных с проявлениями нейропатии определяются аутоантитела к нейронам симпатических ганглиев и к структурным элементам блуждающего нерва.

Существенное значение в патогенезе диабетической гастропатии придают дефициту нейротрофинов. Их недостаток приводит к нарушению синтеза жизненно важных компонентов аксоплазмы, к аксональной дегенерации и апоптозу (запрограммированная гибель) нейронов. В конечном итоге вышеперечисленные факторы приводят к нарушению вегетативной нервной регуляции тонуса и моторики гладкой мускулатуры желудка.



Наиболее значимый признак диабетической гастропатии – изменение моторно-эвакуаторной функции желудка. Встречаются сообщения, где авторы не находят корреляции между выраженностью автономной нейропатии и степенью нарушения МЭФЖ или расценивают ее как сомнительную. Но подавляющее большинство исследователей усматривают тесную взаимосвязь указанных характеристик, причем в качестве критерия степени развития автономной нейропатии используют выраженность ее кардио-васкулярной формы. Тяжесть кардиоваскулярной автономной нейропатии статистически значимо коррелирует со степенью нарушений МЭФЖ.

Вместе с тем, проявления диабетической гастропатии не исчерпываются исключительно нарушениями МЭФЖ. С диабетической гастропатией связаны нарушения желудочной секреции, состояние антродуоденальной моторики и состояние гастроэзофагеального сфинктера. У больных СД с признаками кардиоваскулярной автономной нейропатии эпизоды антродуоденальной дискоординации (длительность и интенсивность ретроградного транспилорического потока) встречаются значительно чаще, чем у здоровых лиц. Установлено, что у данной категории больных отмечается достоверно более низкий желудочный секреторный ответ на пробный завтрак, чем у тех из них, у которых признаки кардиоваскулярной нейропатии отсутствуют, в то же время базальный уровень секреции и секреторный ответ на пентагастрин в обеих группах не различаются. Ослабленный ответ только на пробный завтрак, по мнению Feldman M. Et al. (1979), косвенно доказывает нарушение парасимпатической иннервации желудка. Lluch I. et al. (1999) сообщают, что среди больных СД с признаками кардиоваскулярной нейропатии значительно чаще встречается гастроэзофагеальный рефлюкс, чем у диабетических пациентов без указанного осложнения. По мнению Stacher G. (2001), установлению четких коррелятивных связей между развитием автономной нейропатии у больных СД с одной стороны а также нарушениями МЭФЖ и/или секреторной функции желудка с другой мешает отсутствие приемлемых в клинической практике методик выявления гастроинтестинальной формы диабетической автономной нейропатии. Отдельные исследователи полагают, что нарушения МЭФЖ могут происходить не только вследствие диабетического поражения нервных структур, но и иметь миопатическую природу, проявляющуюся фиброзом и дегенерацией гладкомышечной ткани внутренних органов. Одним из наиболее существенных возражений против этой точки зрения является противоположное влияние гипергликемии на одинаковую по строению и функции гладкомышечную ткань в различных отделах желудка: в одних участках гипергликемия ее стимулирует (привратник), в других – тормозит (анtrum) [9, 10, 11, 12, 15, 16].

Заключение. Сахарный диабет является важной причиной развития гастропатии. Это диктует необходимости при наличии у пациента жалоб диспептического характера, таких как тошнота, рвота, чувство раннего насыщения, чувство переполнения желудка должно быть основанием для фиброгастродуоденоскопии и при необходимости биопсийного исследования с целью исключения у больного морфологических изменений стенки желудка, а также исследования состояния моторно-эвакуационной функции желудка [6, 17, 18].

Литература

1. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. – М.: Медицина, 1994. – 384 с.
2. Балаболкин М.И. Эндокринология. – М.: Медицина, 1998. – С. 438-470.
3. Кветной И.М., Рапопорт С.И., Прощаев К.И. и др. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки: морфофункциональные, нейроэндокринные и клинические параллели // Клиническая медицина. – 2008. – №5. – С. 28-30.
4. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. – М.: Медицина, 2000. – 232 с.
5. Пиманов С.И. Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь. – М.: Медицинская книга, Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2000. – 378 с.
6. Пиманов С.И., Сатрапинский В.Ю., Гордеев В.Ф. Ультразвуковая диагностика моторно-эвакуаторных нарушений желудка // Сов. медицина. – 1991. – №. 2. – С. 5–8.



7. Прихожан В.М. Поражение нервной системы при сахарном диабете. – М.: Медицина, 1981. – 296 с.
8. Чернякевич С.А., Файн А.С. Диагностика и лечение дуоденогастрального рефлюкса и рефлюкс-гастрита // Хирургия. – 1985. – № 10. – С. 109-114.
9. Alexander-Williams J., Wolverson R. Pathogenesis and pathophysiology of gastric ulcer // Clin. Gastroenterol. – 1984. – Vol.13, № 2. – P. 601-619.
10. Camilleri M. Gastrointestinal motor mechanisms and motility: hormonal and neural regulation / Gastrointestinal Tract and Endocrine System. / Ed. M.V. Singer. – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1995. – P.237-253.
11. Chaudhuri T.K., Fink S. Gastric emptying in human disease states // Amer. J. Gastroenterol. – 1991. – Vol.86, № 5. – P. 533-540.
12. Chaudhuri T.K., Fink S. Update: pharmaceuticals and gastric emptying // Amer. J. Gastroenterol. – 1990. Vol.85, № 3. – P. 223-230.
13. King P.M., Heading R.S., Pryde A. Coordinates motor activity of the human gastroduodenal region // Dig. Dis. Sci. – 1985. – Vol. 30, № 3. – P. 219-224.
14. Kleibeuker J.H., Lamers C.B. Gastric emptying in man: physiology and effects of medical and surgical therapy. An update // Netherl. J. Med. – 1988. – Vol.32, № 1-2. – P. 90-100.
15. Koch K.L. Diabetic gastropathy: gastric neuromuscular dysfunction in diabetes mellitus: a review of symptoms, pathophysiology and treatment. // Dig. Dis. Sci. – 1999. – Vol. 44, № 6. – P. 1061-1075.
16. Konturek S., Konturek J. Gastric adaptation: Basic and clinical aspects // Digestion. – 1994. – Vol. 55, № 3. – P. 131-138.
17. Varas M.J., Garcia F., Lopez A. Vaciado gastrico de liquidos medido por ultrasonografia en la dispepsia funcional idiopatica y en la ulcera gastroduodenal // Rev. Esp. Enferm. Apar. Digest. – 1988. – Vol. 74, № 4-1. – P. 318-322.
18. Walker D.A., Nimmo W.S. New non-invasive methods for measuring gastric emptying // Br. J. Anaesth. – 1988. – Vol. 60, № 5. – P.483-485.

PATOMORFOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY OF DIABETIC GASTROPATHIES: ISCHEMIC, IMMUNOLOGICAL AND NEUROGENIC DEVELOPMENT THEORIES

**A.M. STOJAKOV¹, S.I. PINANOV¹
Z.V. ZABOROVSKAJA²
A.A. BOL'SHAKOV³, S.U. MURSALOV³**

¹*Vitebsk State Medical University*

²*Belarusian State Medical University*

³*Institute of Bioregulation and Gerontology, S.-Petersburg*

e-mail: stojakov-a@mail.ru

The article presents the history and contemporary views on development of gastropathies at diabetes mellitus. The article addresses the relationship between the pathomorphological, clinical and pathophysiological aspects of this pathology. Ischemic, immunological and neurogenic theory of development of the disease are presented in this review of the literature.

Keywords: diabetes mellitus, gastropathies.