

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ЭНТЕРОПАТИЯ

В.Г. Авдеев

Кафедра внутренних болезней, МГУ им. М.В. Ломоносова,
Москва

Диабетическая энтеропатия является нечастым, но тяжелым и резистентным к лечению проявлением сахарного диабета. Обсуждаются патогенез диабетического поражения кишечника, в т. ч. невропатии, клинические проявления, методы диагностики и подходы к лечению. При диабетической полиневропатии основной лечебной стратегией является этиотропная терапия (достижение нормогликемии), широко применяют различные препараты альфа-липоевой кислоты (Тиогамма) и бенфотиамина (Мильгамма композитум), которые отличаются высокой биодоступностью и нейротропным действием.

Ключевые слова: диабетическая энтеропатия, диарея, стеаторея, патогенез, лечение

Диабетическая диарея и стеаторея являются нечастыми, но тяжелыми и резистентными к лечению проявлениями сахарного диабета (СД). В 1926 г. Bowen B.D. и Aaron A.H. [1] в исследовании, посвященном состоянию желудочной секреции при СД, впервые описали 10 случаев диабета в сочетании с тяжелой диареей. В 1936 г. Vargen J.A. и соавт. [2] сообщили о безуспешной попытке лечения диареи панкреатическим экстрактом у двух больных СД. Это позволило предположить, что диарея при диабете имеет особую, относительно специфичную природу, не обусловленную непосредственно только снижением внешнесекреторной функции поджелудочной железы.

В 1945 г. Rundles R.W. [3] впервые связал кишечные проявления СД с диабетической невропатией. Анализируя клинические манифестации у 125 больных диабетом и невропатией, он определил частоту появления диареи, запора, чередования запора с диареей, спастической боли в животе.

Год спустя Sheridan E.P. и Bailey C.C. [4] у 40 больных СД с невропатией и плохим контролем гликемии описали развитие ночной диареи с водянистым коричневым стулом, которая в 75 % случаев сопровождалась недержанием кала.

Стеаторея как одно из ключевых проявлений диабетической энтеропатии, связанное с невропатией, была описана Berge K.G. и соавт. в 1956 г. [5]. Примечательным было то, что,

несмотря на значительную потерю жира с калом, достигавшую 70 г в сутки, эта форма стеатореи не сопровождалась зловонным стулом в большом объеме, потерей массы тела, истощением и изменениями биохимических показателей крови, характерными для мальабсорбции. Попытки лечения больных диабетической стеатореей панкреатическими ферментами, антихолинэргическими средствами и глюкокортикостероидами закончились безрезультатно.

В настоящее время считается, что диабетическая диарея возникает примерно у одного из ста больных СД, как правило типа 1. Она чаще развивается у мужчин, несмотря на то что диабет более распространен среди женщин. Типичный возраст больных, в котором развивается диабетическая энтеропатия, составляет 36–42 года при средней продолжительности диабета 8 лет.

Диарея, возникающая у больных СД, характеризуется частой дефекацией (до 15 раз в сутки, в типичных случаях – 10–13 раз в сутки) – преимущественно в ночное время или в период подготовки ко сну, а также после еды (постпрандиальная диарея), жидким, водянистым, коричневым стулом, нередко с тенезмами, постоянным или рецидивирующим течением. Мучительные симптомы могут без видимой причины внезапно сменяться периодами покоя. Как правило, диабетическая диарея не сопровождается потерей массы тела и истощением. Характерным в кли-

нической картине заболевания является сочетание диареи и симптомов диабетической невропатии (ортостатической гипотензии, импотенции, ретроградной эякуляции, недержания мочи, ангідроза, ночного гипергидроза, мышечных судорог, парестезий, снижения рефлексов и вибрационной чувствительности) [6].

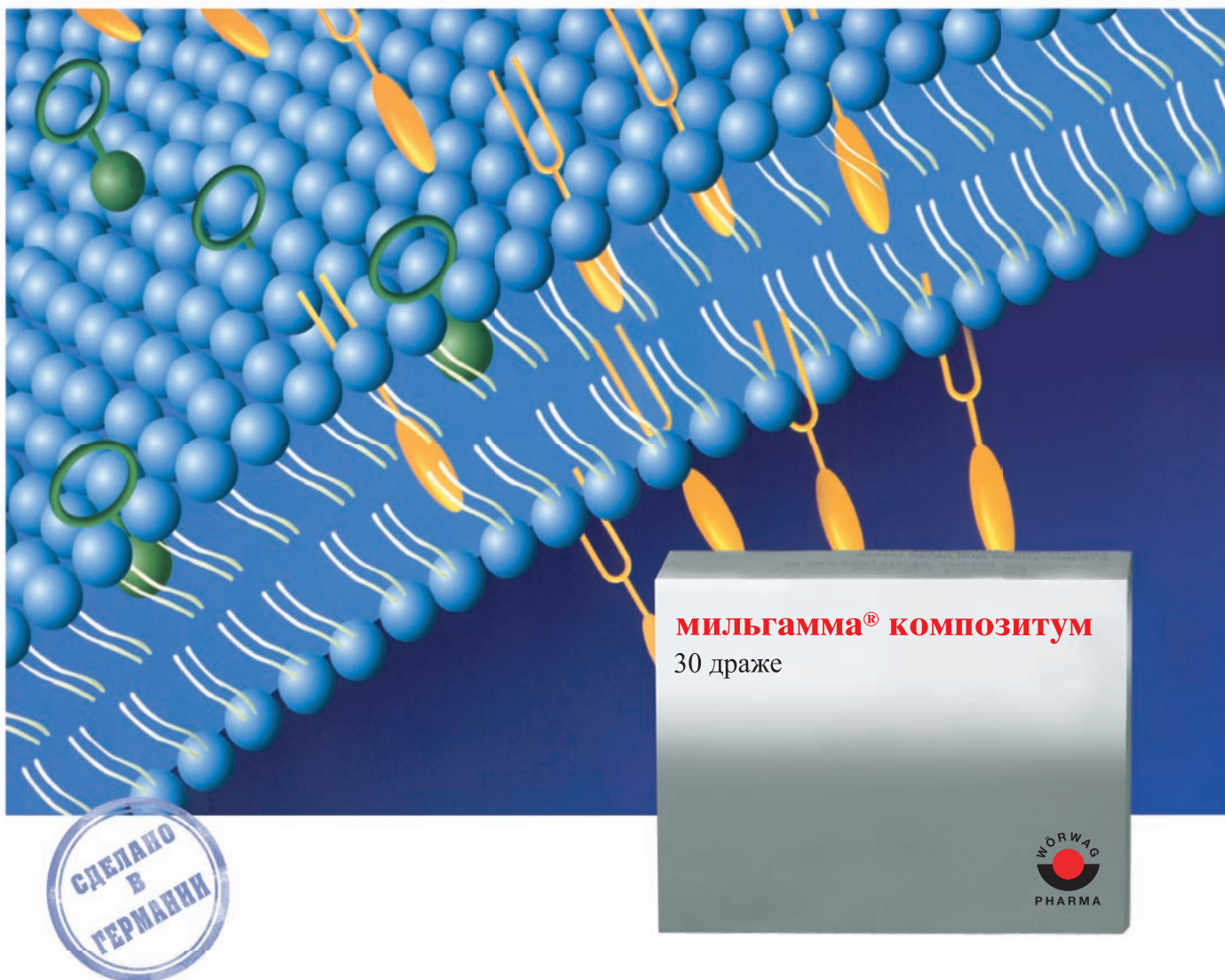
При гистологическом исследовании тонкой кишки у больных диабетической диареей зачастую не удается обнаружить изменений слизистой оболочки, а также признаков ангиопатии, ишемии кишки [7, 8]. Диарея развивается при заболеваниях и состояниях, вызывающих поражение автономной нервной системы, в частности после ваготомии, симпатэктомии, при амилоидозе, феохромоцитоме, приеме ганглиоблокаторов. Клиническая ассоциация диареи и признаков диабетической невропатии является очевидным свидетельством важной роли автономной нервной системы в ее патогенезе. У больных диабетической диареей при гистологическом исследовании обнаруживали неспецифические дегенеративные изменения в симпатических ганглиях и межнейрональных путях [9]. Эти ганглии важны для интеграции нервных импульсов в различных частях кишечника и могут играть роль в нарушении контроля моторной функции желудочно-кишечного тракта у больных диабетом.

Исследования моторной функции тонкой кишки у пациентов с периферической невропатией показали

С самого начала...

Мильгамма® КОМПОЗИТУМ

сохраняет нервные волокна



- Мильгамма® композитум содержит бенфотиамин, который блокирует основные молекулярные механизмы гипергликемического повреждения клеток¹⁾
- Мильгамма® композитум улучшает вибрационную и общую чувствительность, увеличивает скорость проведения по нерву^{2,3)}
- Предотвращает развитие микро- и макроангиопатии²⁾



Литература:

1. Hans-Peter Hammes et al., Nature Medicine, 2003(3); 294-299 2. Stracke et al., A Benfotiamine-Vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 104 (1996): 311-316
3. Stracke H, Gaus W, Achenbach U et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2008 Nov; 116(10): 600-5.

повышение кишечного тонуса, увеличение частоты и амплитуды больших перистальтических волн, снижение моторного ответа на растяжение кишки при сохранении нормальной реакции на введение катехоламинов и холинергических средств [10, 11]. При этом время продвижения содержимого по тонкой кишке, которое определяли с помощью рентгенологического метода или дыхательных тестов, было увеличено [12, 13] в пределах нормы [14, 15] или уменьшено [16]. В более позднем исследовании с использованием радиоизотопного метода, у больных СД типа 1 с признаками автономной невропатии отмечено ускорение пассажа жидкой пищи по тонкой кишке, нарушения кишечного транзита коррелировали с развитием диареи, а также ортостатической гипотензии [17].

Если ускоренный тонкокишечный транзит вызывает диарею, следствием замедленного транзита скорее могут явиться тонкокишечная (интестинальная) псевдообструкция и избыточный рост бактерий в тонкой кишке. Хроническая интестинальная псевдообструкция – термин, определяющий совокупность достаточно редких состояний, имитирующих приступы механической обструкции в отсутствие ее источника. Чаще всего она сопровождается заболеваниями, вызывающие патологию гладкой мускулатуры или нервного аппарата тонкой кишки, в т. ч. эндокринные расстройства (СД, микседему, гипопаратиреоз и феохромоцитому) [18, 19].

В свою очередь следствием хронической интестинальной псевдообструкции может быть синдром избыточного роста бактерий в тонкой кишке с развитием диареи и стеатореи. Однако попытки использования антибиотиков широкого спектра действия при диабетической диарее оказались успешными лишь в некоторых случаях [16, 20]. Результаты диагностических тестов (культурирование тонкокишечного аспирата, дыхательные тесты) показали отсутствие избыточного бактериального роста в тонкой кишке у большинства больных диабетической диареей [21, 22].

В исследованиях с использованием секретин-панкреозиминового теста выявлено снижение экзокринной функции поджелудочной железы у 12–14 % пациентов с диабетом, однако ее выраженность была недостаточной для того, чтобы вызывать стеаторею [23, 24].

Предполагали, что у больных диабетической невропатией в толстую кишку попадает избыточное количество солей желчных кислот, ингибирующих всасывание и усиливающих секрецию воды и электролитов (холагенная диарея). Однако в других исследованиях, проведенных у больных диабетической диареей, повышение экскреции с фекалиями желчных кислот обнаружено не было. Не дало положительного результата у большинства больных и использование в терапии диабетической диареи холестирамина [22, 25].

СД нередко сочетается с целиакией (3,5–6,0 % случаев у взрослых), основными проявлениями которой являются диарея и стеаторея. Однако целиакия при диабете, как правило, отличается скрытым, бессимптомным течением [26].

При появлении диареи у больных СД следует проводить дифференциальную диагностику с кишечными инфекциями и другими заболеваниями, протекающими с диареей. Кроме того, следует помнить, что больные диабетом могут с пищей потреблять большое количество сахарозаменителей, многие из которых обладают свойствами осмотических слабительных.

При наличии стеатореи в первую очередь необходимо исключить панкреатическую недостаточность, целиакию и синдром избыточного роста бактерий в тонкой кишке. Если диабет не сопровождается выраженным нарушением внешнесекреторной функции поджелудочной железы, хронический панкреатит с внутри- и внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы не является редкостью. Диагноз целиакии может быть исключен с помощью серологических тестов на целиакию (исследование антител к эндомизию, трансглутаминазе) и морфологического исследования биоптатов тон-

кой кишки. Наконец, применение аглютенной диеты никогда не бывало успешным при истинной диабетической диарее. Для определения избыточного роста бактерий в тонкой кишке в настоящее время применяют ряд неинвазивных и достаточно информативных дыхательных тестов (водородный дыхательный тест с глюкозой, с лактулозой и др.).

Этиотропная терапия (достижение нормогликемии) является основной лечебной стратегией при диабетической полиневропатии. Многочисленные исследования, проведенные в последние годы, убедительно доказали, что достижение оптимального уровня глюкозы в крови препятствует ее развитию. Самые современные средства лечения невропатии будут неэффективными без стойкой компенсации СД. Однако проведение только этиотропной терапии на стадии клинических проявлений не приводит к регрессу клинической симптоматики, что делает необходимым применение средств патогенетической и симптоматической терапии.

В лечении диабетической полиневропатии широко применяют препараты бенфотиамина (Мильгамма композитум) и альфа-липоевой кислоты (Тиогамма) [27]. В настоящее время отсутствуют достоверные данные, подтверждающие целесообразность перорального использования водорастворимых форм тиамин в терапии диабетической невропатии. Тогда как бенфотиамин (Мильгамма композитум) отличаются высокой биодоступностью и нейротропным действием. В последнее время накоплены данные, свидетельствующие о способности бенфотиамина подавлять образование конечных продуктов гликирования. Процессы гликирования и накопления конечных продуктов гликирования приводят к ряду патологических изменений, в т. ч. к усилению оксидативного стресса, что делает актуальным применение бенфотиамина в лечении диабетической полиневропатии [28, 29].

Альфа-липоевая кислота (Тиогамма) является коферментом ключевых ферментов цикла Кребса, что позволяет

восстановить энергетический баланс нервных структур, и антиоксидантом, что дает возможность предотвратить дальнейшее повреждение нервных структур и защитить нервную ткань от воздействия свободных радикалов.

Таким образом, комплексный подход к лечению диабетической энтеропатии включает:

- контроль уровня гликемии;
- этиотропную терапию препаратами Мильгамма композитум и Тиогаμμα;
- симптоматическую терапию: при

интестинальной псевдообструкции цизаприд, метоклопрамид, домперидон, эритромицин;

- при синдроме избыточного роста бактерий — антибиотика широкого спектра действия;
- при диарее — лоперамид [6, 19].

ЛИТЕРАТУРА

1. Bowen BD, Aaron AH. Gastric secretion in diabetes mellitus. *Arch Int Med* 1926; 37:674–84.
2. Bagen JA, et al: Diarrhea of diabetes and steatorrhea of pancreatic insufficiency. *Mayo Clin Proc* 1936;2:737–42.
3. Rundles RW. Diabetic neuropathy: General review with report of 125 cases. *Medicine* 1945;24:111–60.
4. Sheridan EP, Bailey CC. Diabetic nocturnal diarrhea. *JAMA* 1946;130:632–34.
5. Berge KG, et al: Steatorrhea complicating diabetes mellitus with neuropathy. Report of cases without apparent external pancreatic insufficiency. *Diabetes* 1956;5:25–31.
6. Gould M, Sellin JH. Diabetic diarrhea. *Curr gastroenterol Rep* 2009;11(5):354–59.
7. Berge KG, et al. The intestinal tract in diabetic diarrhea. A pathological study. *Diabetes* 1956;5:289–94.
8. Midtgaard K. Diabetic visceral neuropathy. *Diabetes* 1966;15:93–96.
9. Hensley GT, Soergel KH. Neuropathologic findings in diabetic diarrhea. *Arch Path* 1968; 85:587–97.
10. McNally EF, et al. Small bowel motility in diabetics. *Am J Dig Dis* 1969;14:163–69.
11. Whalen GE, Soergel KH, Geenen JE. Diabetic diarrhea. *Gastroenterology* 1969; 56:1021–32.
12. Dooley CP, El Newhh HM, Zeidler A, et al. Abnormalities of the migrating motor complexes motor complex in diabetics with autonomic neuropathy and diarrhea. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:217–23.
13. Scarpello JHB, Greaves M, Sladen GE. Small intestinal transit in diabetics. *BMJ* 1976;2:1225–26.
14. Wegener M, Borsch G, Schaffstein J, et al. Gastrointestinal transit disorders in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Dig Dis* 1990;8:23–26.
15. Werth B, Meyer-Wyss B, Spinass GA, et al. Non-invasive assessment of gastrointestinal motility disorders in diabetic patients with and without cardiovascular signs of autonomic neuropathy. *Gut* 1992;33:1199–03.
16. Malins JM, French JM. Diabetic diarrhoea. *Q J Med* 1957;26:467–80.
17. Rosa-e-Silva L, Troncon LEA, Oliveria RB, et al. Rapid distal small bowel transit associated with sympathetic denervation in type I diabetes mellitus. *Gut* 1996;39:748–56.
18. Faulk DL, Anuras S, Christensen J. Chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gastroenterology* 1978;74:922–31.
19. Antonucci A, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction. *World J Gastroenterol*. 2008;14(19):2953–61.
20. Green PA, et al. Control of diabetic diarrhea with antibiotic therapy. *Diabetes* 1968;17:385–87.
21. Goldstein F, et al: Diabetic diarrhea and steatorrhea. Microbiologic and clinical observations. *Ann Int Med* 1970;72:251–18.
22. Scarpello JHB, et al. The ¹⁴C-glycocholate test in diabetic diarrhea. *Br Med J* 1976;2:673–75.
23. Blumenthal HT, et al. Interrelationships of diabetes mellitus and pancreatitis. *Arch Surg* 1963;87:844–50.
24. DiMaggio EP, et al. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *New Eng J Med* 1973;288:813–15.
25. Molloy AM, Tomkin GH. Altered bile in diabetic diarrhea. *Br Med J* 1978;2:1462–63.
26. Galichka-Zatala D, et al. The role of celiac disease and type 1 diabetes coexistence. *Przedl Lek* 2009;6(4):170–75.
27. Kempler P. Neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy. Springer, 2002.
28. Stracke H, et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENPID): results of a randomized, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol. Diabetes* 2008;116(10):600–5.
29. Schmid U, et al. Benfotiamine exhibits direct antioxidative capacity and prevents induction of DNA damage in vitro. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24(5):371–77.

Информация об авторе:

Авдеев Владимир Георгиевич — доцент кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова.

E-mail: avdeevvg@gmail.com