

Баирова Кермен Ивановна

**Морфо-функциональные изменения желудка у  
больных сахарным диабетом 2 типа**

14.01.02 – эндокринология

14.01.28 – гастроэнтерология

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Москва - 2010**

Работа выполнена в ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор  
доктор медицинских наук, профессор

**Мкртумян Ашот Мусаелович**  
**Маев Игорь Вениаминович**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор  
доктор медицинских наук, профессор

**Демидова Татьяна Юльевна**  
**Бурков Сергей Геннадьевич**

**Ведущая организация:**

ГОУ ВПО Российский Государственный Медицинский университет Росздрава

Защита состоится «15» апреля 2010 года в «10.00» часов на заседании диссертационного совета Д.208.071.05 при ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава» по адресу: 123995, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ГОУ ДПО Российской медицинской академии последипломного образования Росздрава (125445, Москва, ул. Беломорская, 19)

Автореферат разослан «12» марта 2010 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Пыков М.И.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы**

В настоящее время сахарный диабет (СД) является одной из наиболее важных проблем здравоохранения, бросающий вызов в равной степени, как эндокринологам, так и врачам других специальностей. Распространенность СД во всем мире достигла эпидемических уровней и продолжает неуклонно возрастать.

Патогенетические механизмы СД обуславливают то, что его сосудистые осложнения протекают в наиболее трудно диагностируемых, агрессивных и высокоинвалидизирующих формах.

Интенсивно исследуют состояние различных органов и систем при данной патологии, так как патологические проявления в них во многом определяют тяжесть течения заболевания и продолжительность жизни больного.

Несомненный интерес представляет вопрос о сочетании СД 2 типа и патологии желудка. Несмотря на то, что история изучения патологии желудка при СД берет свое начало с 40-х годов прошлого века, многие вопросы, касающиеся особенности клиники и морфофункционального состояния до настоящего времени являются мало исследованными. С течением времени, в разные периоды изучения патологии желудка менялись представления о частоте встречаемости, причинах и последствиях патологии желудка у больных СД. Литературных данных, как иностранных, так и отечественных, посвященной этой проблеме не много. Последние 10 лет проводились лишь единичные исследования, касающиеся данной темы (Федорченко Ю.Л. с соавт., 2007, Гребенева С.Л. с соавт., 2000), хотя, как было уже отмечено выше, в настоящее время растет число больных СД, и само заболевание стоит в разряде глобальных неинфекционных эпидемий (Дедов И.И. с соавт., 2007).

Многие клиницисты отмечают безболевого течение патологии желудка, что в свою очередь ухудшает контроль метаболической компенсации.

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных изучению хеликобактериоза, подобных исследований у пациентов с диабетом в отечественной и зарубежной литературе встречается исключительно мало. Данные этих исследований разноречивы. Соответственно, имеется небольшое количество работ, посвященных изучению эффективности антихеликобактерной терапии у больных СД 2 типа, результаты которых также противоречивы. Год за годом продолжает снижаться эффективность эрадикационной терапии первой линии, на фоне постоянно увеличивающейся резистентности к метронидазолу и кларитромицину.

Сегодня уже очевидно, что потенциальные причины низкой эффективности эрадикации должны рассматриваться не только с позиций особенностей микроорганизма, но и с учетом метаболических нарушений при СД 2 типа. Подобная неоднозначность данных в инфицированности *H.pylori* и эффективности эрадикационной терапии, небольшое число исследований

требует дальнейшего изучения данной проблемы с позиции доказательной медицины.

Широко обсуждается роль биогенных аминов и пептидных гормонов, вырабатываемых диффузной эндокринной системой (ДЭС) в регуляции функции пищеварительной системы. Особое внимание исследователей в последние годы привлекают изучение эпителиоцитов слизистой оболочки желудка (СОЖ), продуцирующих соматостатин, гастрин. Сведения об участии соматостатина, гастрина в развитии патологии желудка немногочисленны, а результаты их противоречивы. Данные о количественной плотности эпителиоцитов в СОЖ, продуцирующих соматостатин и гастрин, об их связи с клинико-эндоскопическими вариантами патологии желудка при СД отсутствуют.

Учитывая недостаточную освещенность проблемы патологии желудка у больных СД 2 типа, противоречивость имеющихся сведений, следует признать своевременным проведение клинического и морфофункционального исследования желудка у больных с диабетом.

### **Цель исследования**

Изучение морфо-функционального состояния желудка с учетом количественной плотности эндокринных клеток, продуцирующих соматостатин и гастрин, у больных СД 2 типа, и оценка эффективности антихеликобактерной терапии.

### **Задачи исследования**

1. Оценить связь длительности течения, степени тяжести СД 2 типа и особенностей клинического проявления патологии желудка у данных пациентов.
2. Провести сравнительное изучение эндоскопических и морфологических изменений с определением степени инфицированности *H. pylori* слизистой оболочки желудка у больных в зависимости от наличия или отсутствия диабета и особенностей его течения.
3. Исследовать количественную плотность эпителиоцитов, иммунопозитивных к соматостатину и гастрину у пациентов с патологией желудка в сочетании с СД 2 типа и без него.
4. Определить частоту инфицирования *H. pylori* и его роль в патогенезе патологии желудка у пациентов СД 2 типа и степень эрадикации в зависимости от наличия или отсутствия диабета.
5. Оценить функциональное состояние желудка у больных СД 2 типа.

## **Научная новизна работы**

Определены частота встречаемости и клинические особенности патологии желудка при СД 2 типа.

Впервые выявлено прогностическое значение количественной плотности эпителиоцитов СОЖ, иммунореактивных к соматостатину и гастрину, *H.pylori* – статуса в развитии различных клинико-морфологических вариантов патологии желудка у данной категории больных.

Выявленные особенности количественной плотности G- и D-клеток, снижение их функциональной активности, изменения их соотношения, позволили раскрыть механизмы формирования и прогрессирования патологии желудка у больных СД 2 типа.

Доказан высокий риск инфицированности *H.pylori* у пациентов СД 2 типа, коррелирующий с длительностью заболевания более 5 лет и степенью тяжести диабета.

Определено, что эрадикационная терапия первой линии демонстрирует меньшую эффективность, вследствие подверженности пациентов с диабетом к различным инфекциям, которые ведут к частому использованию антибиотиков и формированию резистентности к данным антибиотикам.

Впервые выявлена тенденция развития атрофического гастрита у пациентов СД 2 типа с последующим снижением желудочной секреции, высокой степенью инфицированности *H.pylori*, что имеет существенное значение в мероприятии канцеропревенции.

## **Практическая значимость**

Результаты проведенного исследования расширяют представление о характере поражений желудка у больных СД 2 типа в сочетании с язвенной болезнью желудка (ЯБЖ) и хроническим гастритом (ХГ), позволяют правильно оценить состояние больного при сочетанной патологии, осуществлять своевременный контроль за лечебными мероприятиями, направленными на нормализацию углеводного обмена и выявленных нарушений со стороны желудка.

Практическому врачу предложены оригинальные критерии диагностики патологии желудка при СД типа 2 на основе характеристики ее клинических, эндоскопических, морфологических, гистобактериоскопических особенностей, морфометрических показателей эпителиоцитов СОЖ, иммунореактивных к гастрину и соматостатину.

Высокий риск инфицированности *H.pylori* у больных СД 2 типа предполагает внедрение в протокол исследования методик выявления хеликобактериоза, с определением чувствительности к антибиотикам эрадикационной терапии.

Полученные результаты позволяют выделить группу пациентов с риском развития бессимптомного течения эрозивно-язвенных изменений СОЖ для ранней диагностики и профилактики осложнений.

## **Личный вклад автора**

Автором лично проведено полное клиническое обследование пациентов; составлены протоколы клинического, эндоскопического, морфологического

обследования пациентов; оценка эффективности эрадикационной терапии *H. pylori* в зависимости от наличия СД 2 типа.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Болезни желудка у пациентов СД 2 типа имеют свои особенности клиники и течения патологического процесса. Обострение ЯБЖ и ХГ протекает нередко бессимптомно или с минимальными клиническими проявлениями и почти в 1/3 случаях язвенный дефект в желудке является диагностической находкой. Клиническая картина патологии желудка зависит от длительности и тяжести диабета.
2. Высокая частота и степень инфицированности *H. pylori* у пациентов с патологией желудка в сочетании с СД 2 типа, зависят от длительности и тяжести диабета. Неэффективность первой линии эрадикационной терапии ассоциировано с резистентностью к антибиотикам.
3. Кислотопродуцирующая функция желудка у больных СД 2 типа зависит от длительности и степени тяжести диабета. Установлена прямая корреляционная зависимость частоты встречаемости гипоацидного состояния с увеличением длительности заболевания сахарным диабетом ( $r=0,64$  при  $p<0,05$ ).
4. При СД 2 типа с патологией желудка наблюдается снижение количественной плотности эпителиоцитов, иммунореактивных к гастрину и соматостатину в сравнении с пациентами с изолированной патологией желудка. Количественная плотность исследуемых эпителиоцитов желудка зависит от длительности диабета, степени инфицированности *H. pylori*.
5. У пациентов с диабетом, получающих пероральные сахароснижающие препараты по сравнению с пациентами на инсулине, отмечается низкая эффективность, как эрадикационной терапии *H. pylori*, так и степень рубцевания язвенных дефектов. Перевод пациентов с таблетированных препаратов на инсулин оказывает благоприятное действие на результаты лечения обострения патологии желудка у пациентов СД 2 типа.

### **Внедрение в практику**

Основные положения работы внедрены в лечебно-диагностическую работу ГКБ №63, в педагогический процесс кафедры диабетологии, где используются при чтении лекций и проведении практических занятий со студентами, интернами и клиническими ординаторами.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 2 печатные работы в журнале, рекомендованном ВАК Минобразования.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста, состоит из оглавления, введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы, который включает в себя 174 источника, в том числе 78 отечественных и 96 иностранных. Диссертация иллюстрирована 20 рисунками, 18 таблицами.

## Материалы и методы исследования

В период с 2006 года по 2008 год на базе отделения эндоскопии ГКБ№ 67 было проведено исследование с целью оценки эффективности первой линии антихеликобактерной терапии у больных с ЯБЖ и ХГ в сочетании с СД 2 типа; морфо-функциональное состояние желудка с учетом количественной плотности эпителиоцитов, продуцирующих соматостатин и гастрин.

Для решения имеющихся задач был проведен ЭГДС – скрининг. Оценка состояния слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта проводилась с помощью гастрофибродуоденоскопа фирмы «Olympus» типа GIF PQ-30 и GIF PQ-20 (Япония). Исследование осуществлялось утром строго натощак. Было обследовано 320 пациентов СД 2 типа. С учетом критериев включения и невключения 78 пациентов составили исследуемые группы. В соответствии с целью и задачами исследования пациенты с СД 2 типа были распределены в две группы – 38 пациентов с ЯБЖ в сочетании с СД 2 типа - 1А (ЯБЖ+СД) группа и 40 пациентов с ХГ в сочетании с СД 2 типа – 1Б (ХГ+СД) группа. Группы сравнения были представлены больными без нарушений углеводного обмена – 22 пациента с ЯБЖ – 2А группа и 20 больных с ХГ – 2Б группа. Контрольную группу составили 18 практически здоровых лиц обоего пола.

*Критерии включения в исследование:* наличие СД 2 типа с длительностью заболевания более 5 лет; ЯБЖ в сочетании с СД 2 типа и без него; ХГ в сочетании с СД 2 типа и без него.

*Критерии невключения в исследование:* наличие полипов в желудке, онкологические заболевания желудка, наличие в анамнезе указаний на оперативные вмешательства на желудке, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний различных органов и систем (сердечная, почечная, печеночная, дыхательная недостаточность), злоупотребление алкоголем, психические расстройства.

Для обследования пациентов использовали следующие методы: клинические: (сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, объективный осмотр), гликемический, скрининг сосудистых осложнений, иммуногистохимический (ИГХ) метод, оценка контаминации *H. pylori*, инструментальные методы исследования, согласно стандартам обследования гастроэнтерологических больных.

Больные СД 2 типа с патологией желудка имели различную степень тяжести\* и длительности СД (табл. 2).

Таблица 1

Распределение больных по степени тяжести и длительности СД 2 типа

Группы	Степень тяжести		Длительность СД	
	среднетяжелая	тяжелая	менее 10 лет	более 10 лет
1А	23 (61%)	15 (39%)	12 (32%)	26 (68%)
1Б	30 (74%)	10 (26%)	33 (82%)	7 (18%)

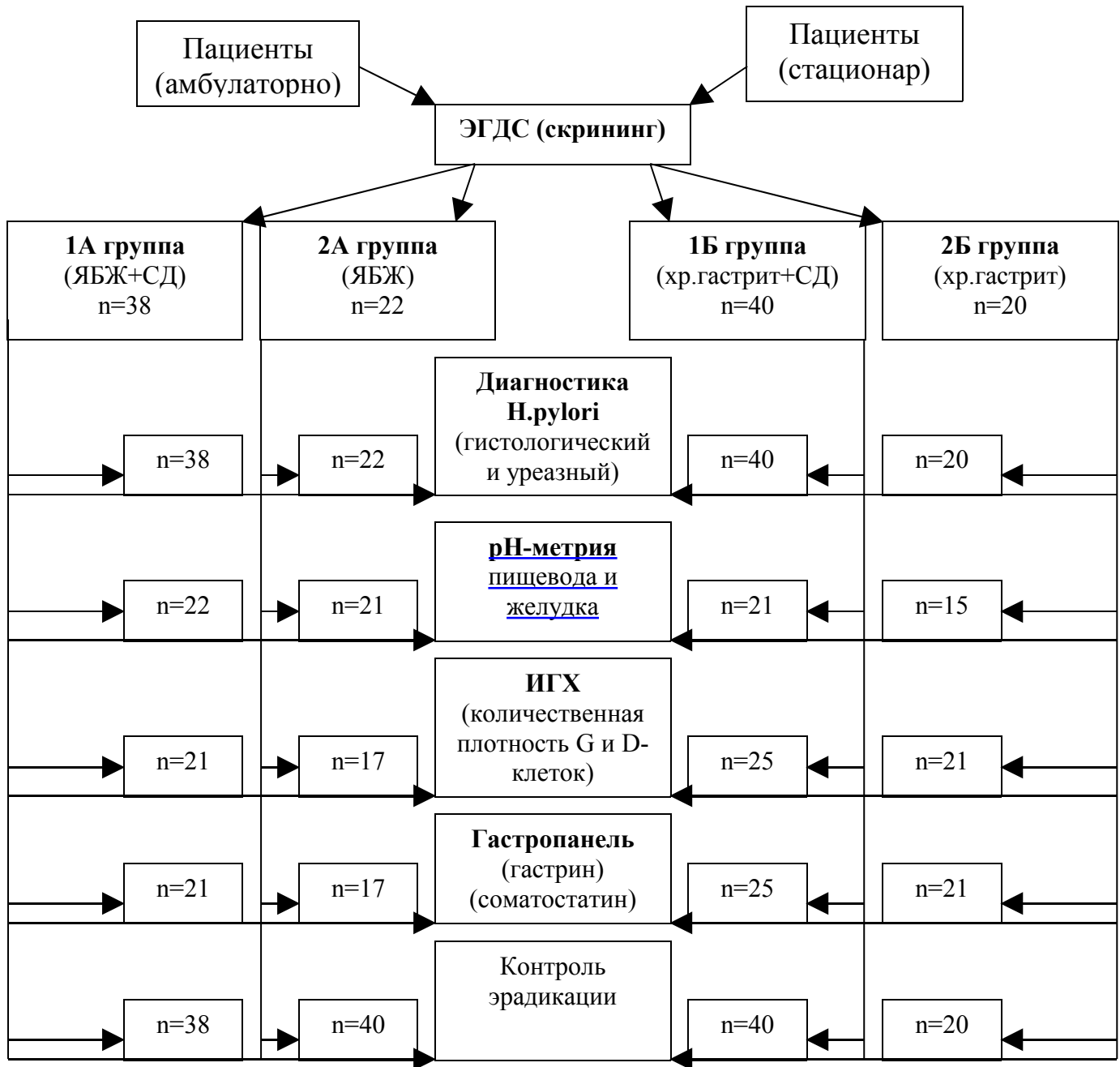
\*Согласно классификации Федеральной программы «Сахарный диабет 2006г»

Как видно из табл.1, в обеих группах преобладают пациенты со среднетяжелой формой СД 2 типа.

Дизайн исследования предусматривал 5 этапов (табл.2)

Таблица 2

**Дизайн исследования**



Средний уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) в группе 1А составил  $10,2 \pm 0,58\%$ , в группе 1Б –  $9,8 \pm 0,7\%$ .

Кислотообразующую функцию желудка оценивали при помощи суточного рН-мониторирования, с использованием аппарата «Гастроскан-24» (ГНПП «Исток-Система», Россия).



Для диагностики *H.pylori* использовали уреазный тест с мочевиной, меченной  $^{13}\text{C}$ . Для полуколичественной оценки степени контаминации *H.pylori* желудка применяли гистологический метод. В случае обнаружения *H.pylori* в гистологических препаратах полуколичественную характеристику обсеменения бактериями СОЖ проводили следующим образом: при наличии не более 20 микробных тел в поле зрения микроскопа при увеличении  $\times 400$ , выделяли слабую степень обсеменения (1+), средняя степень обсеменения (2+) имело место при количестве *H.pylori* до 50 в поле зрения, высокую степень контаминации (3+) определяли при количестве *H.pylori*  $> 50$  в поле зрения.

Морфологическое исследование биопсийного материала проведено в морфологической лаборатории МОНИКИ.

Исследование количественной плотности эпителиоцитов, продуцирующих соматостатин и гастрин проводили с помощью ИГХ метода с использованием следующего набора маркеров: синаптофизин, хромогранин А, соматостатин и гастрин. Исследование проводили в соответствии с методикой С.Р. Taylor., R Cote [1994].

Уровень гастрин крови определяли с помощью тестовой панели «Гастропанель». Этот набор предназначен для количественного определения гастрин-17 (G-17) в образцах сыворотки (S-G-17) или плазмы (P-G-17) крови человека. Уровень соматостатина определяли с помощью стандартных тест-наборов реактивов фирмы "Sorin" (Франция).

Всем пациентам назначалась эрадикационная терапия первой линии в течение 7 дней, включающая:

1. Омепразол 20 мг  $\times$  2 раза в день за полчаса до еды (утро, вечер)
2. Амоксициллин 1000 мг  $\times$  2 раза в день во время еды (утро, вечер)
3. Кларитромицин 500 мг  $\times$  2 раза в день во время еды (утро, вечер)

Контроль эффективности эрадикации *H.pylori* проводился этими же методами через 6-8 недель после приема последней таблетки, включенной в схему лечения.

Статистическая обработка результатов проводили с использованием статистического пакета программы Statistica vers. 6 и электронных таблиц MS EXCEL версия 2003 с применением стандартных параметрических методов вариационной статистики. Статистические данные приведены как средняя арифметическая  $M \pm \delta$ , где  $\delta$ -среднеквадратичное отклонение. В случае нормального распределения признака о достоверности различий средних величин судили по критерию Стьюдента  $t$ . Различия считали достоверными при  $p \leq 0,05$  (95% уровень значимости) и  $p \leq 0,01$  (99% уровень значимости). При не выполнении условия нормальности распределения признака применяли непараметрические критерии Уилкоксона (для сравнения признака до и после лечения), Фишера (для сравнения признака между группами) и критерий Спирмена ( $r$ ) (для расчета коэффициента корреляции).

## Обсуждение полученных клинико-эндоскопических данных

При целенаправленном расспросе пациентов с СД 2 типа отмечается малосимптомность поражения СОЖ. Анализ полученных данных показал, что пациенты с СД 2 типа чаще отмечали безболевое течение патологии желудка (26,9%). У пациентов с СД 2 типа в сочетании с ЯБЖ, в отличие от группы сравнения, достоверно чаще наблюдалось отсутствие болей в эпигастрии (34,2% против 9,1% в группе сравнения,  $p < 0,01$ ). При наличии болевого абдоминального синдрома, в 31,6% боли были слабоинтенсивными ( $p < 0,05$ ).

В группе больных с ХГ в сочетании с СД 2 типа бессимптомное течение наблюдалось в 19%, в то время как у пациентов без диабета безболевое течение ХГ не встречалось (рис.1).

У пациентов с длительностью СД 2 типа более 10 лет болевой синдром отсутствовал достоверно чаще, чем в группе с длительностью СД 2 типа менее 10 лет.



Рис. 1 Болевой абдоминальный синдром

Для выделения причин, способствующих развитию и распространению воспаления, проведен сравнительный анализ эндоскопических, морфологических признаков заболевания.

При сравнительном анализе результатов эндоскопического исследования, у пациентов СД 2 типа, по сравнению с больными без диабета, в антральном отделе язвы встречались в 2 раза чаще, чем в теле (44,6% и 28,3% соответственно,  $p > 0,05$ ), средние размеры язв желудка не отличались от группы сравнения ( $1,2 \pm 0,3$  см и  $1,4 \pm 0,2$  см соответственно,  $p > 0,05$ ).

В ходе исследования, обращало на себя внимание, что у части больных ЯБЖ была выявлена при ЭГДС, ранее не было ни клинических, ни анамнестических данных за наличие у них данной патологии. Язва желудка в этой ситуации была диагностической находкой и расценивалась как «немая» (рис. 2).

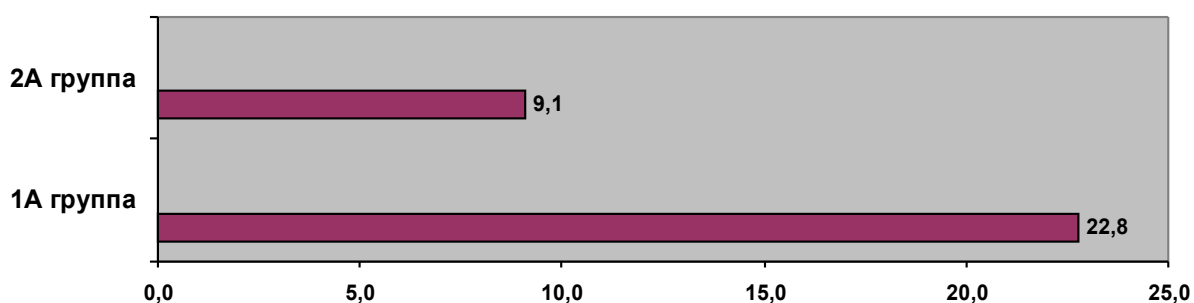


Рис.2 Частота встречаемости « немых» язв

При сравнении сроков рубцевания язвенных дефектов нами установлено, что заживление язвенных дефектов отмечалось с большей скоростью у пациентов без диабета ( $16,8 \pm 1,2$  против  $23,1 \pm 1,2$  дней соответственно,  $p < 0,01$ ), что указывает на более тяжелое обострение ЯБЖ у пациентов СД 2 типа. Соответственно выявлена умеренная положительная корреляция сроков рубцевания и длительности диабета ( $r = 0,47$ ,  $p < 0,05$ ).

Заживление язвенных дефектов отличались с большей скоростью у пациентов, получающих инсулинотерапию в сравнении с пациентами на пероральных сахароснижающих препаратах (ПССП). Частота заживления язвенных дефектов в группе на инсулинотерапии в сравнении с группой на ПССП к концу 3 недели составили 30% против 16,7% соответственно,  $p < 0,01$ . В последующем на 6-й неделе разница в скорости рубцевания язвенных дефектов была также столь заметна ( $p < 0,01$ ).

Среди пациентов с СД 2 типа изменение СОЖ в виде поверхностного гастрита обнаружен в сравнении с контрольной группой реже (21% < 32%), достоверно чаще встречался очаговый атрофический гастрит (16% против 45%,  $p < 0,05$ ) и диффузный атрофический гастрит (63% > 23%).

Рубцовая деформация желудка обнаружена при обследовании у пациентов с ЯБЖ в 32% случаев, что было достоверно чаще, чем в группе пациентов с СД 2 типа – в 8% ( $p < 0,05$ ).

У пациентов СД 2 типа в отличие от группы сравнения достоверно чаще наблюдался гастрит с поражением желез и атрофией (47,4% против 18,2% соответственно,  $p < 0,05$ ), в то время как поверхностный гастрит выявлялся существенно реже (10,5% против 36,4% соответственно,  $p < 0,05$ ). При анализе зависимости характера поражений СОЖ выявлено, что атрофический гастрит выявлялся чаще у пациентов с длительностью диабета более 10 лет, что достоверно выше, чем в группе пациентов с длительностью диабета менее 10 лет (65,4% против 25% соответственно,  $p < 0,05$ ). Для пациентов СД 2 типа с длительностью заболевания менее 10 лет был характерным поверхностный гастрит в 33,3% случаев, что достоверно чаще, чем в группе пациентов с длительностью диабета более 10 лет ( $p < 0,05$ ). Подобные данные ассоциируются с результатами интрагастральной рН-метрии, подтверждая, что снижение секреции у больных СД 2 типа имеет не функциональный характер, а обусловлен атрофическими изменениями СОЖ.

У пациентов со средней степенью тяжести СД 2 типа достоверно чаще выявлялся поверхностный гастрит (17,4% > 6,7%), гастрит с поражением желез без атрофии СОЖ (21,7% > 13,3%) и гастрит с поражением желез с субатрофией (30,4% > 13,3%). У больных с тяжелой степенью тяжести СД 2 типа при поступлении в стационар достоверно чаще выявлялся гастрит с поражением желез с атрофией СОЖ (66,7% против 30,4% соответственно,  $p < 0,05$ ).

Дуоденогастральный рефлюкс обнаруживался у пациентов с СД 2 типа чаще, чем в контрольной группе, однако достоверных различий не выявлено с этим показателем у пациентов контрольной группы.

Тяжесть структурных изменений СОЖ зависит у больных СД 2 типа с ХГ также от длительности диабета. При давности заболевания менее 10 лет достоверно чаще встречается поверхностный гастрит в фундальном и антральном отделах (15,2% и 15,2% соответственно), в сравнении с пациентами, длительность диабета которых более 10 лет (0% и 0% соответственно). При давности заболевания более 10 лет атрофический антральный гастрит с поражением желез, встречался более чем в 2,5 раза чаще, чем у больных, продолжительность СД которых не превышала 10 лет (57,1% против 18,2% соответственно,  $p < 0,05$ ).

По результатам суточной рН-метрии пищевода значительно чаще обнаружен гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) в 1А и 1Б группе с длительностью СД 2 типа более 10 лет по сравнению со 2А и 2Б группами и пациентами с заболеванием до 10 лет (46,4% против 29% и 24% соответственно в группе пациентов с ЯБЖ,  $p < 0,05$ ), (32,4% против 9,2% и 12,3% соответственно в группе пациентов с ХГ,  $p < 0,05$ ). На основании полученных данных можно сделать вывод, что при длительном течении диабета происходит частое нарушение работы нижнего пищеводного сфинктера. Для уточнения состояния кислотообразующей функции желудка мы исследовали 2 основных показателя рН-метрии желудка: рН-тела желудка и антрального отдела. Данные полученных результатов представлены на рис. 3,4.

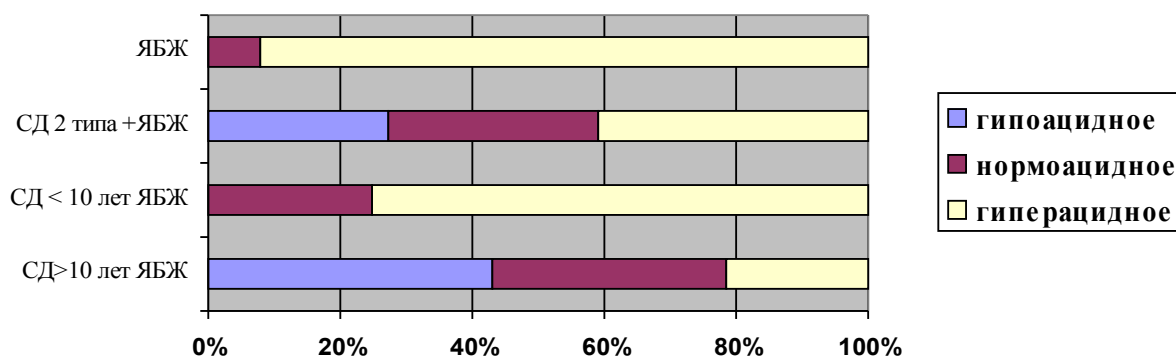


Рис. 3 Типы желудочной секреции НСЛ у больных ЯБЖ и СД 2 типа в зависимости от длительности диабета

Как видно из рис. 3, у лиц ЯБЖ с продолжительностью СД 2 типа более 10 лет частота гипоацидных состояний при суточной рН-метрии желудка выявлялась значительно чаще, чем у пациентов с длительностью СД 2 типа менее 10 лет (42,9% против 0%), а число больных с гиперацидным состоянием было достоверно меньше, чем у пациентов с длительностью СД 2 типа, не превышающей 10 лет (21,4% против 75% соответственно,  $p < 0,01$ ).

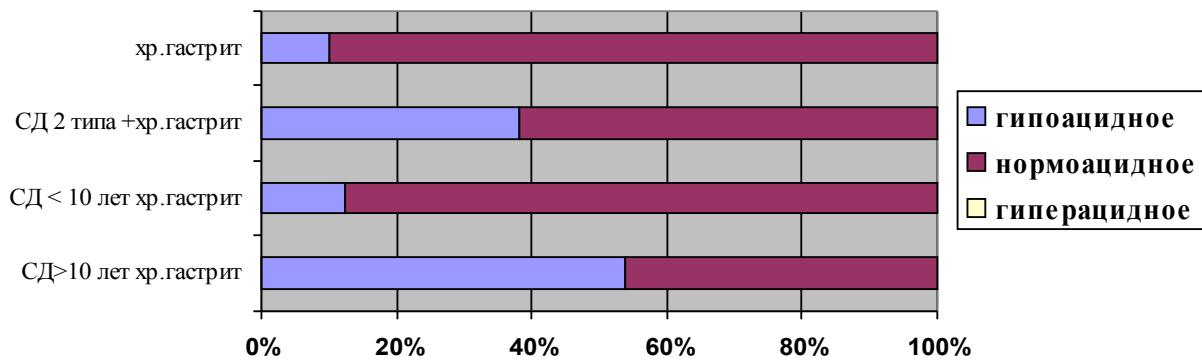


Рис.4 Типы желудочной секреции HCL у больных ХГ и СД 2 типа в зависимости от длительности диабета

Как видно из рис 4. частота гипоацидных состояний была достоверно выше в группе пациентов с ХГ и длительностью СД 2 типа более 10 лет в сравнении с пациентами ХГ, длительность диабета которых не превышала 10 лет (53,8% против 12,5% соответственно  $p < 0,05$ ).

При анализе зависимости интрагастральной кислотности от степени тяжести диабета, выявлено, что у пациентов с тяжелой степенью диабета А группы достоверно чаще встречался гипоацидный вариант желудочной секреции, чем в случае пациентов со средней степенью тяжести (50% против 8,3% соответственно,  $p < 0,05$ ). Такая же зависимость определена в группе Б, где у больных с ХГ в сочетании с СД 2 типа, гипоацидный тип желудочной секреции встречался в 55,6% случаев при тяжелой степени и лишь в 16,7% случаях при среднетяжелой степени диабета.

Степень инфицированности (1+) достоверно была ( $p < 0,01$ ) чаще диагностирована у пациентов 2А группы – 68,2% против 18,4% у больных 1А группы. В тоже время степень инфицированности (2+) *H.pylori* у пациентов СД 2 типа была ( $p < 0,01$ ) выше – 47,4% в 1А группе, чем 18,2% в 2А группе. В то же время, степень инфицированности (3+) более чем в 5 раз ( $p < 0,01$ ) чаще обнаружена у пациентов 1А группы – 28,9% по сравнению с группой 2А в 4,6% .

У пациентов СД 2 типа в сочетании с ХГ частота инфицированности *H.pylori* составила 92,5%, у пациентов без диабета – 90%. Степень инфицированности (1+) достоверно ( $p < 0,05$ ) была чаще диагностирована у пациентов 2Б группы – 55% против 27,5% у больных 1Б группы. Степень инфицированности (3+) более чем в 3 раза ( $p < 0,01$ ) чаще обнаружена у пациентов 1Б группы – 37,5% – и лишь в 10% случаев у больных с ХГ без СД 2 типа. Степень инфицированности (2+) у пациентов с СД 2 типа и без него не различалась.

Мы провели анализ ассоциации степени инфицированности *H.pylori* и длительности диабета у пациентов с патологией желудка в сочетании с СД 2 типа. Полученные данные позволяют сделать вывод, что с увеличением длительности заболевания диабетом возрастает число больных с высокой степенью инфицированности *H.pylori*. Нами выявлена сильная положительная корреляционная зависимость степени обсеменения *H.pylori* от длительности диабета ( $r = 0,84$ ,  $p < 0,05$ ).

Исследование инфицированности *H.pylori* у больных с патологией желудка с различной степенью тяжести выявило определенные особенности: у пациентов СД 2 типа тяжелой степени тяжести в сочетании с ЯБЖ достоверно чаще наблюдалась более высокая степень инфицированности *H.pylori*, по сравнению с больными со средней степенью тяжести диабета. Подобная тенденция наблюдалась и в группах с ХГ.

Задачей проводимого ИГХ исследования на втором этапе являлась оценка, как количественной плотности эпителиоцитов, продуцирующих гастрин и соматостатин, так и их функциональное состояние (табл.3, рис.5,6).

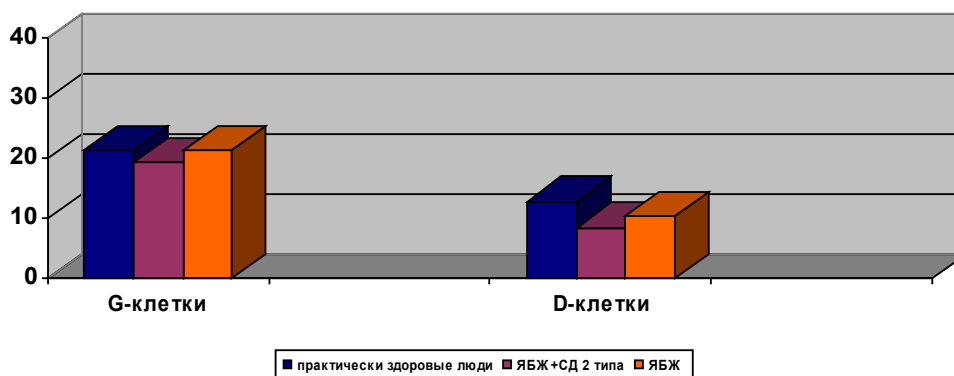


Рис.5 Количественная плотность эпителиоцитов, иммунопозитивных к гастрину и соматостатину у пациентов с ЯБЖ

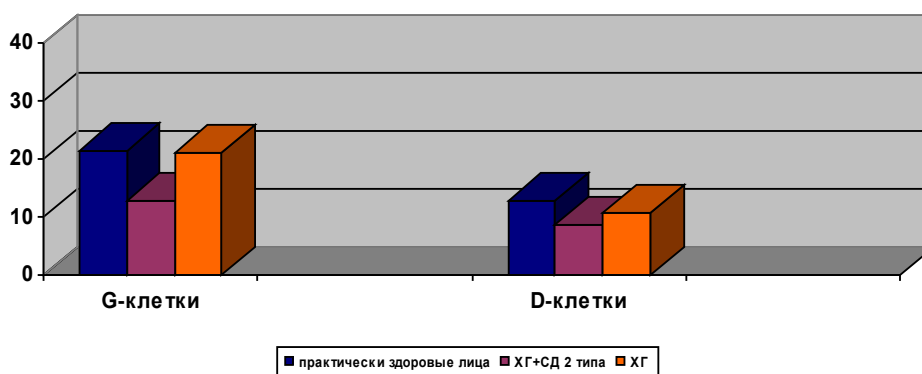


Рис.6 Количественная плотность эпителиоцитов, иммунопозитивных к гастрину и соматостатину у пациентов с ХГ

При морфометрическом анализе установлено, что при ЯБЖ в сочетании с СД 2 типа количество гастрин – иммунореактивных клеток оказалось достоверно ниже соответствующего показателя у пациентов без диабета с ЯБЖ и практически здоровых лиц и составило  $19,4 \pm 0,7$  в 10 полях зрения ( $p < 0,05$ ), при этом у пациентов с ЯБЖ количество гастрин – иммунореактивных клеток было выше, но статистически не отличалось, чем в группе здоровых лиц. При ЯБЖ повышение количественной плотности эпителиоцитов, иммунореактивных к гастрину было максимальным.

Уровень регуляторных пептидов и количественная плотность эпителиоцитов у  
пациентов с патологией желудка

Показатель	ЯБЖ n=34		ХГ n=46		Здоровые лица n=18
	1А группа n=17	2А группа n=17	1Б группа n=25	2Б группа n=21	
Гастрин (пг/мл)	18,4±0,8	35,3±2,0#	13,8±0,4	20,7±0,4	24,2±0,9
Соматостатин(пг/мл)	8,4 ± 0,5	13,9±0,4#	10,5±0,6	16,2±0,4	16,1±0,4
G клетки (число в 10 полях зрения)	19,4±0,7*	22,4±0,7	12,6±0,8	21,2±0,8**	21,4±1,7
D клетки (число в 10 полях зрения)	8,5±0,5*	10,2±0,5	8,7±0,4	10,7±0,6**	12,8±3,1

\* -  $p < 0,05$  достоверность различий между А группами

\*\* -  $p < 0,05$  достоверность различий между Б группами

Количество соматостатин – иммунопозитивных клеток у пациентов с ЯБЖ в сочетании с СД 2 типа было снижено и составило  $8,5 \pm 0,5$  в 10 полях зрения, что достоверно ( $p < 0,05$ ) различалось со значениями этих показателей как в группе практически здоровых лиц, так и больных ЯБЖ. В группе пациентов с ЯБЖ количество эпителиоцитов, иммунореактивных к соматостатину было снижено в сравнении с данным показателем в группе практически здоровых лиц ( $10,2 \pm 0,5$  против  $12,8 \pm 3,1$ ,  $p > 0,05$ ).

При анализе морфологической картины СОЖ у пациентов с ХГ наблюдалась аналогичная ситуация, но при этом у пациентов с ЯБЖ в сочетании с СД 2 типа изменения в количественном составе эндокринных клеток СОЖ были достоверно более выраженными, чем при ХГ в сочетании с СД 2 типа.

У пациентов СД 2 типа в сочетании с патологией желудка количественная плотность эпителиоцитов, иммунопозитивных к гастрину и соматостатину была достоверно меньше по сравнению с больными без диабета, что сочетается с высокой частотой атрофических изменений СОЖ, выявленных нами выше и низким уровнем секреции с длительно текущим диабетом. Выявленная нами большая частота ДГР у больных СД 2 типа также очевидно способствует более выраженному изменению СОЖ у данной категории пациентов.

Основной мишенью для *H. pylori* среди эндокринных клеток СОЖ служат G-клетки [Graham D.Y., Lew G.M., Lechago J., 1993]. ИГХ исследования показали, что у пациентов с патологией желудка, ассоциированных с инфекцией *H. pylori* вне зависимости от наличия СД 2 типа наблюдаются однонаправленные изменения количественной плотности эпителиоцитов, иммунопозитивных к гастрину и соматостатину: увеличение количества гастринпродуцирующих эпителиоцитов и

снижение соматостатинпродуцирующих эпителиоцитов. В то же время, в отличие от пациентов без диабета отмечено уменьшение плотности G- и D-клеток у пациентов с СД 2 типа.

В ходе анализа морфометрических показателей исследуемых эпителиоцитов СОЖ, иммунореактивных к гастрину и соматостатину, в зависимости от степени инфицированности *H.pylori* выявлено, что количество гастрин – иммунопозитивных клеток достоверно больше при (2+) степени инфицированности *H.pylori* у пациентов СД 2 типа с патологией желудка, однако, при третьей степени инфицированности *H.pylori* количество гастрин – иммунопозитивных клеток снижено. Вероятно, это связано с атрофическими изменениями СОЖ при СД 2 типа. Результаты представлены на рис. 7,8.

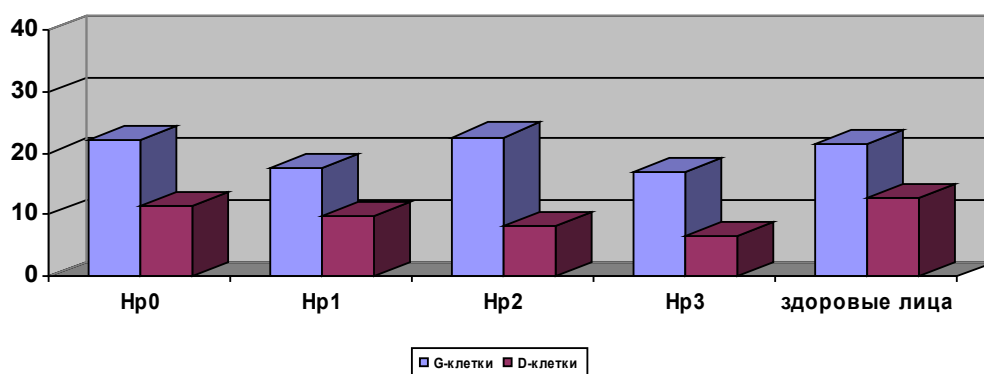


Рис.7 Количественная плотность эпителиоцитов желудка у пациентов СД 2 типа, иммунорепозитивных к гастрину и соматостатину, у пациентов исследуемых групп в зависимости от степени инфицированности *H.pylori*

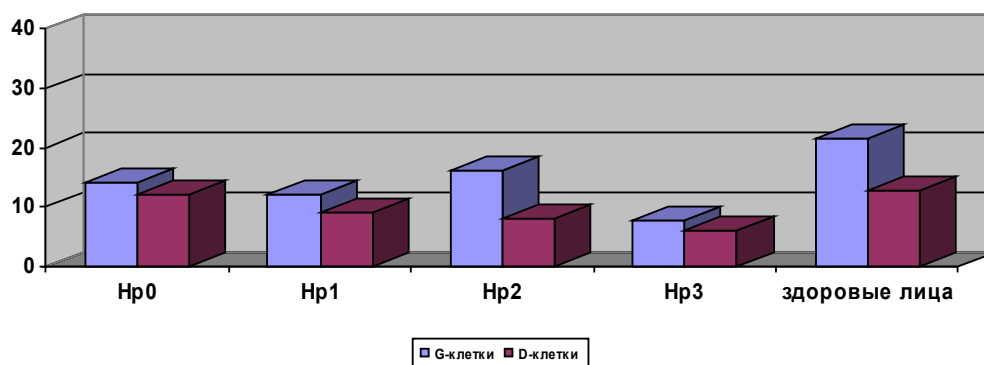


Рис.8 Количественная плотность эпителиоцитов желудка у пациентов ХГ, иммунорепозитивных к гастрину и соматостатину, у пациентов исследуемых групп в зависимости от степени инфицированности *H.pylori*

Ранее подобные исследования не проводились, и соответственно, интерпретация в литературе отсутствует. На наш взгляд данный «парадокс» имеет следующее объяснение: между концентрацией *H.pylori* и эпителиоцитами, иммунорепозитивными к гастрину, являющимися клетками-мишенями для данной инфекции, имеется



четко выраженная положительная обратная связь. Степень инфицированности *H.pylori* (1+) является весьма умеренной и очень слабо отражается на плотности G-клеток. Однако увеличение степени инфицированности *H.pylori* приводит к компенсаторному увеличению плотности G-клеток. Так, при концентрации *H.pylori* (2+) наблюдаются достоверное увеличение количества G – клеток по сравнению с больными СД 2 типа у которых степень контаминации *H.pylori* (0), (1+), (3+). В то же время следует учитывать тот факт, что во всех случаях имеется достоверное снижение G-клеток по сравнению с лицами без диабета и группой здоровых людей. Увеличение числа G-клеток у больных СД 2 типа со степенью инфицированности *H.pylori* (2+) можно объяснить стимулирующим эффектом на G-клетки данной концентрации *H.pylori*, которая в последующем приводит к истощению компонентов ДЭС и уже при *H.pylori* (3+) уменьшает количественную плотность G-клеток.

Анализ количества хромогранина А, как маркера всех эндокринных клеток, в каждой обследуемой группе показал, что у наблюдаемых нами пациентов ЯБЖ и ХГ в сочетании с СД 2 типа имеется меньшее количество эпителиоцитов в СОЖ в сравнении с группами сравнения ( $p<0,05$ ). Нами выявлены умеренные корреляционные зависимости количества G- и D-клеток от длительности СД 2 типа ( $r_1=0,72$ ,  $r_2=0,64$ )

Для решения поставленных задач третьим этапом исследования явилась оценка эффективности эрадикационной терапии в зависимости от наличия или отсутствия диабета. Анализ эффективности антихеликобактерной терапии в исследуемых группах выявил достоверно более низкую эффективность эрадикационной терапии у больных с СД 2 типа (1А группа против 2А группы, 55,6 % против 85%,  $p<0,05$ ; 1Б группа против 2Б группы, 51,4% против 83,3%,  $p<0,05$ ).

Возраст больных, длительность СД 2 типа и уровень HbA1C существенно не различались у пациентов с СД 2 типа, в группах с эффективной и неэффективной эрадикационной терапией. Мы провели анализ причин неэффективности антихеликобактерной терапии.

Известно, что при СД часто развиваются инфекция дыхательных путей, мочевыводящих путей, быстро инфицируются раны, ссадины, возникают осложнения «диабетической стопы». В связи с этим, больным часто назначаются в основном антибиотики широкого спектра действия, приводящее к приобретению резистентности к антибиотикотерапии. Соответственно мы провели анализ частоты приема антибиотиков в подгруппах с эффективной и неэффективной эрадикационной терапией. Полученные нами результаты свидетельствуют, что пациенты СД 2 типа в сочетании ЯБЖ и ХГ в подгруппах с неэффективной эрадикационной терапией достоверно чаще принимали антибиотики за последний год, по сравнению с лицами с эффективной антихеликобактерной терапией. Результаты представлены в табл.4

Число больных в подгруппах больных с эффективной и неэффективной  
эрадикационной терапией

Группы больных		Общее число больных		Принимавшие более 2 курсов антибактериальной терапии в год	
		n	%	n	%
1А	Эффективная терапия	20	55,6	6	30
	Неэффективная терапия	16	44,4	11	68,7*
2А	Эффективная терапия	17	85	2	11,8
	Неэффективная терапия	3	15	1	33,3
1Б	Эффективная терапия	18	51,4	5	27,8
	Неэффективная терапия	17	48,6	11	64,7**
2Б	Эффективная терапия	15	83,3	3	20
	Неэффективная терапия	3	16,7	1	33,3

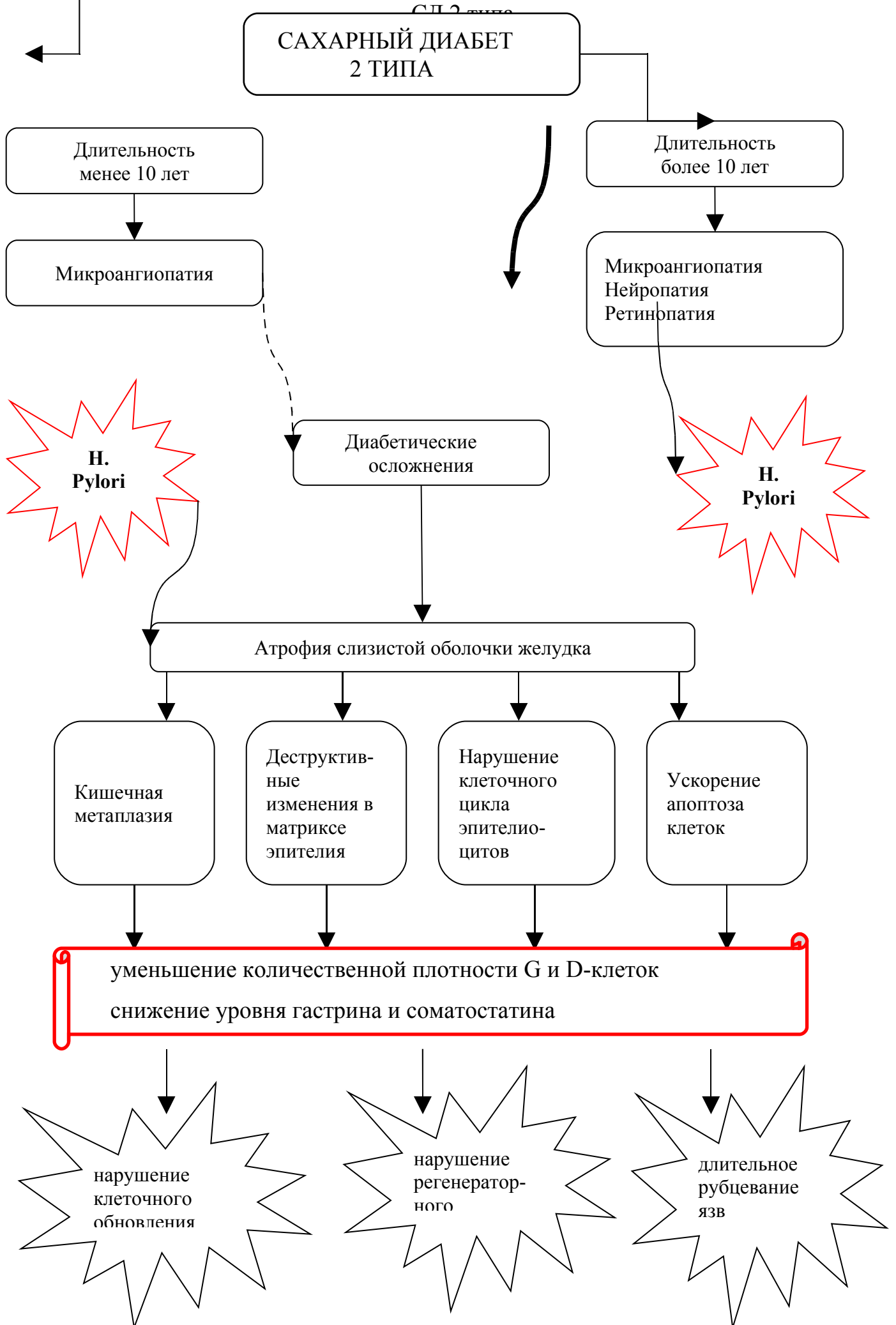
\*-  $p < 0,05$ -достоверность различий между подгруппами 1А группы

\*\* -  $p < 0,05$ -достоверность различий между подгруппами 1Б группы

Следует отметить, что спектр антибиотиков, которые принимали больные СД 2 типа по различным инфекционным причинам, разнообразен и включает антибиотики, которые входят в схему антихеликобактерной терапии первой линии: ампициллин, амоксициллин, кларитромицин. Этот эффект, очевидно, является причиной развития резистентности к антибиотикам, назначенным в схеме эрадикационной терапии, что приводит к высокой частоте неэффективности антихеликобактерной терапии первой линии.

Таким образом, общую последовательность событий можно представить в виде следующей схемы: метаболические нарушения, обусловленные СД 2 типа и его длительностью, диабетические осложнения, локальные нарушения трофики, ускорение экстрезии (отторжения) эпителиоцитов создают питательную среду (погибшие клетки) и возможность для колонизации *H.pylori*, которая в свою очередь, приводит к нарушению регенерации, «упрощение» дифференцировки клеток и сбой в ней (кишечная метаплазия), что завершается в конечном итоге: атрофией СОЖ различной степени и этим всем приводит к нарушению количества и соотношения друг к другу G- и D-клеток (рис.9).

Рис.9 Последовательность изменений слизистой оболочки желудка у пациентов



## **Выводы:**

1. Хронический гастрит у пациентов сахарным диабетом 2 типа встречается в 83% случаев, язвенная болезнь желудка - в 6% случаев. В случае обострения язвенной болезни желудка у больных сахарным диабетом 2 типа болевой абдоминальный и диспепсический синдромы носят менее выраженный характер, чем у пациентов контрольных групп. При клинико-морфологическом сопоставлении установлено, «немые язвы» имеют место в 22,8% случаев, эндоскопические признаки гастрита без клинических проявлений зарегистрированы в 19% случаев.
2. При сахарном диабете 2 типа преобладают изменения слизистой оболочки желудка преимущественно атрофического характера, факторами риска которых является длительность заболевания более 10 лет и тяжелое течение диабета.
3. Особенностью морфологической картины слизистой оболочки желудка у пациентов сахарным диабетом 2 типа является уменьшение количественной плотности хромогранина А, уменьшение количественной плотности гастрин-иммунореактивных и соматостатин-иммунореактивных клеток, выраженность данного эффекта возрастает с длительностью сахарного диабета 2 типа, степенью инфицированности *H.pylori* и наличием атрофических изменений слизистой оболочки желудка.
4. Распространенность инфекции - *H.pylori* у больных сахарным диабетом 2 типа составляет 92,5% при хроническом гастрите, 94,7% при язвенной болезни желудка. Степень инфицированности чаще составляет «2+» и «3+». Имеется корреляционная зависимость обсеменения *H.pylori* с длительностью заболевания сахарным диабетом ( $r=0,84$ ,  $p<0,05$ ).
5. При сахарном диабете 2 типа с сочетанной патологией желудка суточная секреция соляной кислоты ассоциируется с длительностью сахарного диабета. Установлена корреляционная зависимость частоты встречаемости гипоацидного состояния и длительности заболевания сахарным диабетом ( $r=0,64$ ,  $p<0,05$ ).

## **Практические рекомендации:**

1. В комплекс методов обязательного обследования пациентов сахарным диабетом 2 типа необходимо включить прицельный сбор жалоб и анамнеза, фиброгастроуденоскопия с морфологическим исследованием и последующей оценкой степени инфицированности *H.pylori* слизистой оболочки желудка для раннего выявления патологии желудка.
2. Пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с язвенной болезнью желудка необходимо переводить на инсулинотерапию. Оптимальная и адекватная инсулинотерапия в период обострения язвенной болезни должна обязательно проводиться под контролем уровня гликемии.
3. Объединенные усилия гастроэнтеролога и эндокринолога должны быть согласованы и адекватны течению взаимоотношающейся патологии – сахарного диабета 2 типа и патологии желудка (ХГ и ЯБЖ).

## **Список сокращений**

ГДЗ – гастродуоденальная зона

ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс

ДЭС – диффузная эндокринная система

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

ПССП – пероральные сахароснижающие препараты

СД – сахарный диабет

СОЖ – слизистая оболочка желудка

ХГ – хронический гастрит

ФГДС - фиброгастродуоденоскопия

ЯБЖ – язвенная болезнь желудка

НСI – соляная кислота

HbA1c – гликированный гемоглобин

## **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Баирова К.И. Морфофункциональное состояние апудоцитов желудка у больных сахарным диабетом 2 типа / Мкртумян А.М., Маев И.В., Баирова К.И.// Сахарный диабет.- 2009.-№2.-С.46-51.
2. **Баирова К.И. Степень эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с патологией желудка / Мкртумян А.М., Маев И.В., Баирова К.И. // Медицинская помощь.- 2009.- Т.2.- С.30-32.**

**Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии**

[www.gastroscan.ru/literature/](http://www.gastroscan.ru/literature/)