

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования
«Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

Диабетическая энтеропатия



доц. кафедры внутренних болезней №1
к. м. н. Пивнев Б. А.



доц. кафедры внутренних болезней №1
к. м. н. Томаш О. В.



асс. кафедры медицинской реабилитации и ЛФК
Томаш Л. А.

«Сахарный диабет в практике врача-интерниста»
Донецк, 13 мая 2022 г.

Энтеропатия: определение, эпидемиология

- **Общепринятого определения Диабетической энтеропатии (ДЭ) не существует.**
 - Авдеев В.Г. (2010): осложнение сахарного диабета (СД) (чаще 1 типа) в виде нарушения функции тонкого кишечника, проявляющееся выраженной диареей (10-15 раз в сут.), преимущественно в вечернее или ночное время, а также после еды.
 - Maisey A. (2016): наличии у пациентов с сахарным диабетом любых признаков поражения кишечника в отсутствие других заболеваний.
- **Распространённость запора – от 11% до 60%;**
- **Распространенность диареи – от 16% до 35% (в общей популяции 2-12%).**
- **Распространённость недержания кала – до 20% (увеличивается с возрастом).**
- **Распространённость синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) – до 43% (в том числе у 40% больных с сочетанием СД и диареи).**
- **Распространённость целиакии среди больных СД от 3% до 16%.**

Энтеропатия: причины

- К факторам риска запора на фоне СД относятся высокий уровень HbA1c, длительность СД, низкий индекс массы тела и верифицированная нефропатия. Кроме того, запором чаще страдают больные СД 2 типа.
- В основе собственно "диабетической" диареи лежит вегетативная дисфункция (автономная нейропатия), приводящая к нарушениям водно-электролитного транспорта и кишечной перистальтики.
- Непроизвольное отхождение каловых масс, при СД, также является следствием вегетативной нейропатии.
- Абдоминальная боль она может быть проявлением диабетического гастропареза, целиакии, синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке.
- Факторами СИБР являются: значительное снижение уровня солянокислой секреции желудка, и стойкое нарушение моторики желудка и кишечника.

Энтеропатия: основные звенья патогенеза

- **Значимым фактором патогенеза ДЭ является диабетическая автономная нейропатия, приводящая к гастроинтестинальной вегетативной дисфункции и как следствие - к нарушениям кишечной моторики и к висцеральной гиперчувствительности. Механизмы поражения энтеральной нервной системы включают в себя, прежде всего, хроническую гипергликемию, оксидативный стресс, нейровоспаление и структурные изменения сосудов. Итогом патологического воздействия является повреждение интерстициальных клеток Кахаля и в конечном итоге – нарушение перистальтики кишечника.**
- **У больных СД гастроколический рефлекс снижен или полностью отсутствует.**
- **Снижение уровня солянокислой секреции желудка приводит к нарушению обеззараживающей функции желудочного сока, что в сочетании с гипомоторикой тонкой кишки приводит к увеличению количества грамотрицательных аэробов и анаэробов (стрептококки, кишечная палочка, лактобактерии, бактероиды).**

Энтеропатия: основные звенья патогенеза (II)

- СИБР нередко сочетается с воспалительными (болезнь Крона, ЯК) и функциональными (СРК) заболеваниями кишечника.
- Бактерии, находясь в тонкой кишке в избыточном количестве, чрезмерно поглощают и витамин В12. Бактериальная деконъюгация жёлчных кислот нарушает образование мицелл и может сопровождаться мальабсорбцией жиров. Кроме того, деконъюгированные жёлчные кислоты, как и сам избыточный рост бактерий, могут непосредственно повреждать слизистую оболочку тонкой кишки. Мальабсорбция жиров и повреждение слизистой оболочки обуславливают возникновение стеатореи.
- При целиакии именно α -глиадин является инициатором иммунного ответа с выработкой специфических антиглиадиновых антител; в патогенезе СД у пациентов с целиакией не исключена роль связывания анти-ТТГ-антител с антигенами поджелудочной железы, островковые клетки которой участвуют в секреции инсулина.

Энтеропатия: клинические симптомы

- **Общепринятыми критериями запора являются: дефекация с частотой менее 3 раз в неделю; уплотнённый, обезвоженный кал (типы 1 и 2 по Бристольской шкале [Bristol stool scale]); необходимость длительного, усиленного натуживания во время дефекации; ощущение неполного опорожнения кишечника после дефекации.**
- **Собственно диабетическая диарея (ДД), как правило, водянистая, обильная, с императивным характером дефекаций. Диарея, вызванная приёмом метформина, обычно не является ночной, возникает в начале терапии и прекращается после отмены препарата.**
- **Непроизвольное отхождение каловых масс (НК) часто начинается с сопутствующей необильной диареи. Симптомы нередко возникают в ночное время. У части пациентов наблюдается и стеаторея. НК, как правило, возникает у пациентов с длительным анамнезом СД.**
- **Остро возникшая и/или интенсивная боль в животе, плохо купируемая традиционными анальгетиками, не характерна для ДЭ и требует, прежде всего, исключения острой хирургической патологии!**

Энтеропатия: клинические симптомы (II)

- Основными клиническими проявлениями СИБР являются тошнота, вздутие живота, флатуленция, чувство растяжения в животе, абдоминальная боль, диарея и/или запор. У большинства пациентов преобладают чрезмерное газообразование, метеоризм, флатуленция, абдоминальная боль и диарея. В отдельных тяжёлых случаях (постхирургический синдром слепой петли, склеродермия) могут отмечаться стеаторея, снижение массы тела, анемия, дефицит жирорастворимых витаминов и/или воспаление слизистой оболочки тонкой кишки. Некоторые пациенты отмечают немотивированную усталость и снижение концентрации внимания.

Энтеропатия: клинические симптомы (III)

- Классические симптомы целиакии в сочетании с СД связаны с синдромом мальабсорбции. Они включают в себя хроническую диарею со стеатореей, снижение массы тела (иногда значительное, 5-30 кг), железодефицитную анемию. Метеоризм (более выраженный в вечернее время) может приводить к растяжению передней брюшной стенки и увеличению живота. Характерны нарушение аппетита, тошнота и рвота.
 - Абдоминальная боль тупого, распирающего характера связана с метеоризмом и, как правило, выражена умеренно (не является ведущей жалобой).
- Анемия была и остаётся одним из наиболее частых проявлений целиакии, а иногда - единственным её проявлением.
 - Чаще всего она является железодефицитной, реже развивается фолиево-дефицитная и В12-дефицитная анемия.
- У больных с гипопротеинемией появляется отёчный синдром.
- Тяжёлое течение целиакии для больных с СД 1 типа не характерно.

Энтеропатия: диагностика запора и диареи

- **Диагностический поиск при наличии запора и диареи у пациентов с СД принципиально сходен с таковым в общей популяции.**
- **В каждом случае нарушения стула при СД необходим соответствующий дифференциально-диагностический поиск.**
- **Прежде всего, необходимо исключить органическую патологию, особенно у пожилых и/или при наличии симптомов тревоги (семейный анамнез колоректального рака, примесь крови в кале, пальпируемые опухолевидные образования в брюшной полости и т. д.).**
- **С этой целью проводится фиброколоно- или ректосигмоидоскопия. Пальцевое исследование прямой кишки может помочь в диагностике аноректальных причин запоров. Диарея требует культурального исследования кала.**
- **Также необходим тщательный анализ принимаемых пациентом медикаментов, поскольку как запор, так и диарея могут быть лекарственно обусловленными (антихолинергические препараты, блокаторы медленных кальциевых каналов, сахароснижающие препараты, опиоиды и пр.).**

Энтеропатия: диагностика недержания кала

- **Дифференциально-диагностический поиск проводится с учётом альтернативных причин НК, к которым относятся повреждение анального сфинктера в процессе родов или вследствие оперативного вмешательства; кишечные инфекции; собственно «первичная» диарея; патология слизистой оболочки толстого кишечника.**
- **Пальцевое исследование прямой кишки позволяет оценить состояние анального сфинктера и определить наличие каловых масс, переполняющих прямую кишку. Гибкая ректосигмоидоскопия верифицирует воспалительные заболевания и другую органическую патологию ректосигмоидной зоны.**
- **Основным методом, используемым для выявления нарушений при НК, является аноректальная манометрия. Она позволяет количественно оценить давление сфинктера, ректальную чувствительность, податливость прямой кишки и ректальные рефлексy. Манометрия с высоким разрешением значительно расширила возможности исследования основных механизмов, вызывающих НК, что позволяет оптимизировать лечебные стратегии.**

Энтеропатия: диагностика абдоминальной боли

- Дифференциально-диагностический поиск требует, прежде всего, тщательного сбора и детализации жалоб и данных анамнеза.
- Подробная характеристика болевого синдрома (локализация, иррадиация, интенсивность, характер, длительность, динамика, провоцирующие и облегчающие факторы) в сочетании с данными объективного, лабораторного и инструментального обследования позволяют установить предварительный диагноз и назначить стартовую терапию.
- Остро возникшая и/или интенсивная боль в животе, плохо купируемая традиционными анальгетиками, не характерна для ДЭ и требует, прежде всего, исключения острой хирургической патологии.
- У пожилых пациентов с СД сочетание невыраженной абдоминальной боли с симптомами тревоги может свидетельствовать о наличии онкологического процесса, в частности, колоректального рака, риск которого у больных СД повышен на 26-30%.

Энтеропатия: диагностика СИБР

- Культуральное исследование (посев) аспирата тонкой кишки считается «золотым стандартом» диагностики СИБР.
- Недостатками культуральной методики являются её инвазивность (требует проведения эндоскопического исследования), длительность и высокая стоимость. Кроме того, соответствие её результатов результатам дыхательных тестов, составляет всего 65%
- Дыхательные тесты (ДТ) являются неинвазивными, относительно недорогими и достаточно несложными с точки зрения методики выполнения, а потому распространены в диагностике СИБР. Их суть заключается в количественном определении водорода и/или метана в выдыхаемом воздухе.
- Повышение уровня водорода в выдыхаемом воздухе на 20 ppm и более в течение 90 мин после перорального приёма 75 г глюкозы или 10 г лактулозы свидетельствует о наличии СИБР. Увеличение уровня метана в выдыхаемом воздухе на 10 ppm и более характерно для синдрома избыточного метаногенного роста.

Энтеропатия: диагностика СИБР (II)

- К недостаткам ДТ относятся их относительно невысокая чувствительность и специфичность. Для ДТ с лактулозой чувствительность составляет 31-68%, специфичность – 44-100%, для ДТ с глюкозой – 20-93% и 30-86% соответственно. Лактулозный ДТ вследствие ускоренного транзита и ферментации лактулозы у некоторых людей может давать ложноположительные результаты.
- У больных с СД ДТ с 75 г глюкозы может вызвать острую гипергликемию, которая приводит к нарушению моторики кишечника и тем самым искажает результаты исследования. Безопасной альтернативой является ДТ с фруктозой.
- В настоящее время водородные ДТ официально рекомендованы для диагностики СИБР у пациентов с предполагаемыми нарушениями моторики и у больных с симптомами в виде абдоминальной боли, метеоризма, флатуленции и/или диареи после абдоминальных оперативных вмешательств.
- Симптомным пациентам с запорами рекомендовано проведение метанового ДТ для верификации СИМР.
- Не рекомендовано проведение ДТ у бессимптомных лиц, принимающих ИПП.

Энтеропатия: диагностика целиакии

- Целиакия развивается в основном у генетически предрасположенных людей, поэтому все прямые родственники больных целиакией должны проходить скрининг независимо от наличия или отсутствия у них клинических симптомов.
- Комплексная диагностика целиакии, помимо оценки клинических данных, включает в себя серологические, эндоскопические, морфологические методы, а также генотипирование.
- Серологическая диагностика основана на выявлении в крови больных целиакией специфических антител. Среди них выделяют 2 группы маркеров: таргетирующие чужеродный агент (глиадин) и таргетирующие аутоантиген (антиэндомизиальные антитела и антитела к тканевой трансглутаминазе). Антитела связаны с иммуноглобулином А являются наиболее значимыми в диагностике.
- Относительно недавно в лабораторной практике стало доступным определение антител к синтетическим деамидированным пептидам глиадина.

Энтеропатия: диагностика целиакии (II)

- При невысокой активности иммунного воспаления и небольшом объёме поражения тонкой кишки любые серологические методики могут давать ложноотрицательные результаты, частота которых составляет 6-22%.
- Эндоскопическая диагностика предусматривает проведение стандартной фиброэзофагогастродуоденоскопии, диагностическая ценность которой заключается, в получении биопсионного материала для последующего морфологического исследования. Хотя макроскопические изменения при целиакии абсолютно неспецифичны, они всё же могут позволить эндоскописту заподозрить это заболевание
- Морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки 12-перстной кишки с морфометрической оценкой остаётся «золотым стандартом» диагностики целиакии.
- Принципиально важным является проведение морфологического исследования на фоне обычной, а не безглютеновой диеты, соблюдение последней может способствовать нормализации морфологическую структуру в достаточно короткие сроки, что затрудняет верификацию целиакии.

Энтеропатия: лечение запора

- **Лечение запора начинают с модифицирующих мероприятий, включающих адекватные диету (с достаточным содержанием нерастворимой клетчатки) и водно-питьевой режим (до 2 л жидкости в сут. при отсутствии противопоказаний), а также двигательную активность.**
- **Необходимо обсудить с пациентом все факторы, способствующие формированию хронического запора, и разъяснить важность постоянного следования модифицирующим рекомендациям для его лечения и профилактики.**
- **Улучшение гликемического контроля может способствовать разрешению запора путём нормализации гастроколического рефлекса.**
- **Если запор является проявлением гастроэнтерологических, неврологических или других эндокринологических заболеваний, требуется соответствующее лечение последних.**

Энтеропатия: лечение запора (II)

- Медикаментозное лечение предполагает использование «традиционных» слабительных средств:
 - секреторно-раздражающие (бисакодил, сенна, касторовое масло)
 - осмотические (полиэтиленгликоль/макроголь, лактулоза) препараты.
- агонист 5HT₄-серотониновых рецепторов - прукалоприд (может также уменьшать симптоматику гастропареза);
- агонист рецепторов гуанилатциклазы-С - линаклотид (стимуляция кишечной секреции и ускорением кишечного транзита; снижает висцеральную чувствительность, поэтому эффективен и при синдроме раздражённой кишки;
- активатор хлоридных каналов - лубипростон (стимулирует кишечную секрецию - продемонстрировал усиление пропульсивной активности тонкой кишки и сокращение времени кишечного транзита у пациентов с СД и запорами при 8-недельном применении.

Энтеропатия: лечение диареи

- Лечение диареи зависит от её причин. При нейропатических формах препаратом выбора является лоперамид.
- Лечение диабетической диареи следует начинать с оптимизации гликемического контроля и отмены препаратов с послабляющим эффектом.
- Диарея, вызванная приёмом метформина, обычно не является ночной, возникает в начале терапии и прекращается после отмены препарата.
- При нарушении всасывания солей жёлчных кислот целесообразно использование холестирамина. Также могут быть полезны пробиотики или добавки с клетчаткой.
- Приём альфа-2-агониста клонидина способствует адренергической стимуляции кишечной абсорбции электролитов и всасывания воды.
- Синтетический аналог соматостатина октреотид приводит к симптоматическому улучшению. Однако вызываемое препаратом замедление тонкокишечной моторики повышает риск бактериального обсеменения тонкой кишки. Кроме того, являясь одновременно ингибитором инсулина и глюкагона, соматостатин у больных с СД может вызывать гипо- и гипергликемические реакции.

Энтеропатия: лечение недержания кала

- Лечение непроизвольное отхождение каловых масс традиционно начинается с оптимизации гликемического контроля и назначения противодиарейных препаратов.
- Лоперамид способен уменьшить количество эпизодов недержания и может быть достаточен при невыраженной симптоматике.
- Холестирамин может уменьшить диарею и тем самым - симптоматику НК.
- Терапия с биологической обратной связью направлена на обучение пациентов лучше осознавать и контролировать аноректальные мышцы. Этот метод способствует повышению силы анального сфинктера, улучшению координации мышц и сенсорного восприятия.
- При рефрактерном недержании клиническую симптоматику могут уменьшить имплантация устройства для стимуляции крестцового нерва и хирургическое вмешательство. Однако эффективность этих методов лечения специально у больных СД не исследовалась.

Энтеропатия: лечение абдоминальной боли

- Лечение абдоминальной боли, связанной с ДЭ, комплексное и проводится в рамках мультидисциплинарного подхода с участием эндокринолога, гастроэнтеролога и психотерапевта. Привлечение последнего необходимо, поскольку у пациентов с СД нередко присутствует так называемая «психиатрическая коморбидность», прежде всего - тревожность и депрессия.
- Обязательно использование антидепрессантов:
 - три- и тетрациклические антидепрессанты (амитриптилин, мirtазапин),
 - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, пароксетин, сертралин),
 - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (милнаципран, десвенлафаксин).
- Эти же препараты хорошо зарекомендовали себя в купировании абдоминальной боли, связанной с висцеральной гипералгезией.
- При нейропатическом характере боли могут быть эффективны габапентиноиды (прегабалин, габапентин).

Энтеропатия: лечение абдоминальной боли (II)

- Поскольку диарея и запор сами по себе нередко вызывают абдоминальную боль, коррекция нарушений стула является необходимой в рамках лечения болевого синдрома.
- Следует помнить об абдоминальной боли как побочном эффекте целого ряда медикаментов
- Подобный подход касается и абдоминальной боли при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке (см. ниже).
 - Количество исследований, посвящённых купированию абдоминальной боли при ДЭ, ограничено, врачебный выбор тех или иных лекарственных средств является в большей степени эмпирическим.

Энтеропатия: лечение СИБР

- Целью лечения СИБР является эрадикация избыточного бактериального роста и купирование клинических симптомов.
- Главным в терапии является использование антибиотиков. Неизбежными последствиями такого подхода - рост резистентной микрофлоры и оппортунистические инфекции (включая *C. difficile*). Взвешенный подход требует предварительной верификации диагноза с помощью диагностических тестов.
- Наиболее эффективным антибиотиком для лечения СИБР является рифаксимин, полусинтетическое производное рифамицина, практически не всасывается в кишечнике (при неповреждённой слизистой оболочке). При продолжительности лечения от 5 до 28 дней и суточной дозе от 600 до 1600 мг общая эффективность лечения составила 70,8% при частоте побочных эффектов 4,6%. В настоящее время рифаксимин считается антибиотиком первой линии в течении СИБР.
- При метаногенном росте эффективна терапии неомицином в дозе 500 мг 2 раза в день, или рифаксимин в дозе 400 мг трижды в день.

Энтеропатия: лечение СИБР (II)

- Диета при СИБР предусматривает уменьшение в рационе ферментируемых продуктов, прежде всего, клетчатки, а также сахара и его заменителей.
- Данные о роли пробиотиков в лечении СИБР у пациентов противоречивы: уменьшение выраженности клинической симптоматики на 70% у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) с СИБР по сравнению с пациентами с СРК без СИБР; отсутствие влияния на уровень выделяемого водорода и даже возникновение СИБР на фоне применения пробиотиков с последующей нормализацией после их отмены и антибиотикотерапии.
- Немногочисленные сообщения о последствиях трансплантации фекальной микробиоты при СИБР носят скорее негативный характер.

Энтеропатия: лечение целиакии

- Основу лечения целиакии составляет полная безглютеновая (аглютеновая) диета (АГД), строгому соблюдению которой пациент должен следовать на протяжении всей жизни, инсулинотерапия при этом реже сопровождается тяжёлыми гипогликемиями.
- В рекомендациях по диагностике и лечению целиакии взрослых (РФ, 2014) недопустимыми считаются продукты с содержанием глютена более 1 мг на 100 г продукта. Однако, продукты, являющиеся традиционными компонентами АГД, имеют более высокий гликемический индекс по сравнению с глютен-содержащими продуктами.
- Кроме того, АГД содержит меньшее количество волокон и большее количество жира, что может вызывать метаболические нарушения в перспективе.
- При необходимости витамины и железо назначаются в виде лекарственных препаратов.
- Пациентам, неспособным соблюдать АГД, может потребоваться поддержка психолога.