



Е.Ю. Фролова-Романюк

Харківський національний медичний університет

## Особливості клінічної картини та лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби при поєднанні її з цукровим діабетом 2 типу

### Ключові слова

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, цукровий діабет 2 типу, блокатори протонної помпи, ребаміпід.

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) посідає важливе місце в структурі загальної захворюваності і є важливою економічною, соціальною й медичною проблемою. Дослідження, проведені останнім часом, показали, що приблизно 7 % дорослого населення мають печію (основний клінічний симптом ГЕРХ) щодня, 14 % — не рідше 1 разу на тиждень, 40 % — не рідше 1 разу на місяць (Kahrilas R.J. та співавт., 2005). Частота рефлюкс-езофагіту в популяції становить 2–4 %. Це захворювання виявляють у 6–12 % осіб при ендоскопічному дослідженні верхніх відділів травного каналу. Захворюваність рефлюкс-езофагітом зростає з віком, причому його ускладнення виявляють зазвичай у хворих віком понад 50 років (Akkermans L. та співавт., 2007).

Поширеність ГЕРХ значно більша, оскільки близько 25 % хворих ГЕРХ не звертаються до лікарів, займаються самолікуванням, у частини хворих ГЕРХ перебігає безсимптомно.

Добре відомо, що у розвитку ГЕРХ бере участь комплекс патологічних факторів:

- зниження безпосередньо функції антирефлюксного бар'єра (зниження тиску в нижньому стравохідному сфінктері, збільшення кількості епізодів його спонтанного розслаблення);
- зниження кліренсу стравоходу (хімічного — внаслідок зменшення продукції нейтралізуючих біологічних рідин — слини й бікарбонатів слизу; механічного — внаслідок зниження пе-

ристальтичної активності й тонуусу грудного відділу стравоходу);

- агресивні властивості рефлюктату (шлунковий сік, особливо при гіперсекреції соляної кислоти; лужні рідини — жовч, панкреатичний сік);
- зниження тканинної резистентності стравоходу (порушення її функціональної й структурної цілісності, кровопостачання).

Відомо, що перебіг цукрового діабету дуже часто ускладнюється розвитком уражень внутрішніх органів. Порушення травної системи спостерігають у 50–60 % хворих на цукровий діабет як 1, так і 2 типу (Covic S.C., 1998). У 30–60 % пацієнтів, які мають розлади травної системи, діагностують захворювання шлунка — діабетичний гастростаз (Soykan I., 1998; Smith D.S., 2003). Існують дані щодо можливості діабетичного гастропарезу (гастростазу) знижувати якість життя, впливати на смертність пацієнтів (Keith-Ferris J., 2004; Siddique R., 2002) та завдавати великих матеріальних збитків (Parkman H., 2004).

За останні десятиріччя відзначено істотне збільшення захворюваності на цукровий діабет як у світі, так і в Україні. У 2000 р. кількість хворих на цукровий діабет у світі становила 171 млн (2,8 % від загальної кількості хворих), а через 30 років, за прогнозами епідеміологічних досліджень, вона зросте більше ніж на 100 % та становитиме 366 млн осіб (4,4 % від загальної кількості хворих) (Wild S., Roglic G., 2006). Водночас відзначено, що ці дані не відбивають реальної

поширеності захворювання, оскільки не всі хворі звертаються до лікаря.

Порівнюючи дані про поширеність цукрового діабету й ГЕРХ, можна дійти висновку про можливість поєднання цих нозологій, особливо серед пацієнтів середнього й літнього віку. А враховуючи, що при цукровому діабеті спостерігається неспроможність антирефлюксних механізмів (Kinerawa F., 2001), наявність у хворого цукрового діабету може призводити до розвитку ГЕРХ та обтяжувати його перебіг.

Найхарактернішим симптомом ГЕРХ є печія. Вона з'являється внаслідок тривалого контакту кислого ( $\text{pH} < 4$ ) шлункового вмісту зі слизовою оболонкою стравоходу. Характерним для цього симптому є його посилення при погрішностях у дієті, вживанні алкоголю, газованих напоїв, фізичній напрузі, нахилах і в горизонтальному положенні тіла. Печія часто супроводжується кислою відрижкою й зригуванням. Такі характерні для захворювань стравоходу симптоми як одинофагія (біль при ковтанні й проходженні їжі по стравоходу), дисфагія (утруднення проходження їжі по стравоходу) бувають значно рідше — при ускладнених формах хвороби (виразках і стриктурах стравоходу). Зазначені вияви розцінюють як «стравохідну» симптоматику, що дає змогу з високою ймовірністю запідозрити ГЕРХ. Відповідно до чинного положення (Генвальська конференція, 1998), якщо печія є головним або єдиним симптомом, то в 75 % індивідуумів її причина — ГЕРХ. Наявність ГЕРХ можна припустити, якщо печія виникає 2 або більше разів на тиждень.

При поєднанні ГЕРХ та цукрового діабету 2 типу у клінічній картині частіше спостерігаються позастравохідні вияви, або так звані маски ГЕРХ, що нерідко призводить до несвоєчасного встановлення діагнозу ГЕРХ і, відповідно, є причиною невірного вибору тактики лікування [2, 8].

Клінічні позастравохідні вияви ГЕРХ різноманітні. Вони можуть включати стоматологічні, ЛОР, респіраторні, кардіальні (псевдокардіальні), абдомінальні синдроми.

До найбільш характерних уражень порожнини рота при ГЕРХ належать:

- ураження м'яких тканин (афти слизової оболонки порожнини рота, зміни сосочків язика, печіння язика);
- запальні захворювання тканин пародонту (гінгівіти, пародонтити);
- некаріозні ураження твердих тканин зубів (ерозії емалі);
- галітоз.

Механізм стоматологічних ушкоджень при ГЕРХ зумовлений ступенем ацидифікації слинної рідини ( $\text{pH}$  нижче за 7,0) і зміною фізико-хі-

мічних властивостей слини (мінерального складу, в'язкості).

До важливих позастравохідних виявів ГЕРХ належить рефлюксіндукована патологія ЛОР-органів — носової порожнини, гортані, глотки. За даними різних авторів, їхня частота є досить високою. До отоларингологічних виявів ГЕРХ належать:

- дисфонія;
- оталгія;
- болючість при ковтанні;
- захриплість голосу (71 % випадків);
- globus pharyngeus (47–78 % випадків);
- ларингоспазм;
- підвищене слизоутворювання (42 % випадків);
- латеральні шийні болі;
- хронічне покахичування (51 % випадків);
- афонія.

Ушкодження гортані й ковтки при ГЕРХ включають:

- хронічний ларингіт;
- контактні виразки й гранулеми голосових складок;
- хронічний фарингіт;
- стеноз гортані;
- «цервікальні симптоми» — неприємні відчуття в ділянці ший і ковтки нечіткої локалізації;
- рак гортані;
- стридор.

При високому дуоденогастроезофагеальному рефлюксі встановлено прямий зв'язок між ступенем ушкодження тканин ЛОР-органів і тривалістю впливу на них рефлюксату (пепсину, кислоти шлункового соку, жовчі, трипсину), що може призводити до ерозивно-виразкових уражень слизових оболонок і набряку.

Типовим виявом «рефлюкс-ларингіту» є набряк і гіперемія, гіперкератоз, що охоплюють переважно задню поверхню гортані й черпалонадгортанні складки, дугоподібне стовщення між черпалоподібними хрящами й жорсткість задньої стінки глотки [9]. Крім того, можуть виявлятися набряк Рейнке, контактні виразки й гранулеми, поліпи, пароксизмальний ларингоспазм, підскладковий ларингіт [3].

Поширеність і серйозність ураження ЛОР-органів при ГЕРХ не викликає сумнівів у необхідності включення в діагностичний алгоритм пацієнтів з ГЕРХ консультації отоларинголога. А при незадовільному ефекті медикаментозної корекції зазначеної патології ЛОР-органів оториноларингологам слід направити пацієнтів на консультацію до гастроентеролога.

До респіраторних виявів ГЕРХ належать:

- бронхіальна астма;
- рецидивуючі пневмонії;
- хронічний кашель.

«Легенева маска» характеризується розвитком на тлі GERX бронхообструкції, хронічного кашлю (особливо в нічний час), іноді нічного апное, пневмонії, що рецидивує, легеневого фіброзу. Відомо, що Osler у 1892 р. уперше пов'язав напад ядухи з аспірацією шлункового вмісту у повітряно-носні шляхи.

Нині GERX розглядають як тригер бронхіальної астми. Механізм ураження верхніх дихальних шляхів і бронхообструкції пов'язаний з мікроаспірацією вмісту стравоходу і його рефлексаторним (через *n. vagus*) впливом на бронхи.

Наявність GERX пояснюють й нічні напади бронхіальної астми, коли хворі перебувають у горизонтальному положенні, що сприяє регургітації шлункового вмісту в стравохід.

Кардіологічний симптом, або кардіальна маска GERX, характеризується появою ангіноподібного болю, приступів серцебиття, задишки в момент гастроєзофагеального рефлюксу. За даними коронарографії майже у третини хворих патологія судин серця не виявляється, разом з тим у значної частини таких хворих спостерігають патологію стравоходу.

Ретростернальний біль завжди спричиняє підвищену настороженість і відповідно до стереотипу, що сформувався, розцінюється, як стенокардитичний. Однак, як свідчать численні дослідження, ці болі майже у третини пацієнтів мають не кардіальне походження, а пов'язані з патологією стравоходу, переважно з GERX. Більше ніж у 50 % випадків у пацієнтів з некоронарогенними болями виявляють характерні ознаки GERX (за даними моніторингу рН і ендоскопії стравоходу) [6].

За даними японських авторів, найчастіше у хворих на цукровий діабет 2 типу при поєднанні з GERX трапляються атипові, а саме ЛОР та кардіальні вияви GERX.

Лікування GERX повинне бути спрямоване на зменшення рефлюксу, зниження негативного впливу рефлюкату, поліпшення стравохідного кліренсу й захист слизової оболонки стравоходу. Запорукою успішного лікування є зміна способу життя пацієнтів (lifestyle modification). Необхідно виключити куріння, оскільки воно знижує тиск нижнього стравохідного сфінктера, сповільнює стравохідний кліренс і тим самим збільшує тривалість контакту слизової оболонки нижньої частини стравоходу з кислотою.

За наявності ожиріння основні зусилля повинні бути спрямовані на зниження маси тіла. Не можна переїдати, оскільки збільшення шлункового об'єму значно збільшує частоту спонтанного розслаблення нижнього стравохідного сфінктера й відповідно рефлюксу. З тієї ж причини па-

цієнти не повинні їсти безпосередньо перед сном. Після споживання їжі не можна протягом 1 год лежати, нахилитися.

Для зменшення виразності рефлюксу варто піднімати головний кінець ліжка, причому піднятою має бути вся верхня частина тіла. Необхідно пам'ятати, що піднімати лише голову недоцільно, тому що це призведе до підвищення внутрішньочеревного тиску й збільшення рефлюксу. За наявності у хворого GERX варто уникати тісного одягу, тугих поясів. Слід роз'яснити пацієнтам, що, по можливості, вони повинні уникати вживання лікарських засобів, що негативно впливають на моторику стравоходу й тонус нижнього стравохідного сфінктера (продовговані нітрати, антагоністи кальцію, теофілін, прогестерон, антидепресанти), а також є причиною запалення слизової оболонки (нестероїдні протизапальні препарати, доксициклін та ін.).

Необхідно ретельно продумати дієтичні рекомендації пацієнтам, тому що багато продуктів сприяють формуванню GERX. Бажано уникати вживання кислих фруктових соків, оскільки вони самі по собі можуть спричинити печію, а також споживання продуктів, що провокують газотворення, знижують тиск нижнього стравохідного сфінктера, сповільнюють спорожнювання шлунка (часник, цибуля, перець, страви з високим вмістом жирів, шоколад, кава).

Згідно зі Гштадським посібником з лікування GERX (2008) метод лікування і його тривалість залежать від виявленої патології. У разі діагностування GERX пацієнтам рекомендують інгібітори протонної помпи (ІПП) у стандартній дозі разом або без ад'ювантної терапії. Тривалість терапії залежить від виразності ушкодження слизової оболонки стравоходу: при неерозивній рефлюксній хворобі (НЕРХ) і GERX з езофагітом А, В ступеня тривалість медикаментозного лікування становить 4–8 тиж, при рефлюкс-езофагіті С, D ступеня — не менше ніж 8 тиж. У разі позитивної відповіді на терапію пацієнтам з НЕРХ/GERX з езофагітом А, В ступеня рекомендують на вимогу/підтримуючу терапію з використанням ІПП у стандартній дозі протягом 3–6 міс, хворим з GERX С, D ступеня — тривалу підтримуючу терапію із застосуванням ІПП у стандартній дозі разом або без ад'ювантної терапії (тривалість її не регламентують) [1, 4].

Нині відомо 5 класів ІПП: омепразол (10, 20 мг), ланзопразол (15, 30 мг), пантопразол (20, 40 мг), рабепразол (10, 20 мг), ізомепразол (20, 40 мг). Однак при лікуванні поєднаної патології перевагу варто надавати пантопразолу, тому що він рідко вступає в лікарські взаємодії порівняно з іншими ІПП (метаболізується за

участю СУР 2С19, СУР3А4 і володіє меншою афінністю до цих ферментів).

З урахуванням важливої ролі порушень моторики стравоходу й шлунка в патогенезі ГЕРХ істотне місце в лікуванні пацієнтів при поєднанні ГЕРХ та цукрового діабету 2 типу посідають прокінетики — препарати, що нормалізують моторику травного каналу. Прокінетики підвищують тиск нижнього стравохідного сфінктера, поліпшують стравохідний кліренс і спорожнювання шлунка. Нині використовують домперидон (у дозі 10 мг 4 рази на добу), що є периферичним блокаторм допамінергічних рецепторів, позбавленим центральних побічних ефектів, мосаприд (у дозі 5 мг тричі на добу), що стимулює звільнення ацетилхоліну в міжм'язових нейронних сплетеннях травного каналу за рахунок активації серотонінових 5-НТ 4-рецепторів, ітоприду гідрохлорид (у дозі 50 мг тричі на добу), що є антагоністом дофамінових рецепторів і блокаторм ацетилхолінестерази. Препарат активізує вивільнення ацетилхоліну, одночасно перешкоджаючи його деградації. Ітоприду гідрохлорид має мінімальну здатність проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр, не впливає на тривалість інтервалу QT і не взаємодіє з лікарськими препаратами,

що метаболізуються ферментами системи цитохрому Р450, у тому числі ІІІІ.

Незважаючи на те, що існують стандартні схеми лікування ГЕРХ [7, 8], терапія не завжди виявляється досить ефективною, тому модифікація обраної терапії та включення додаткових засобів у багатьох випадках є необхідними [5, 10].

Хворим з поєднанням ГЕРХ та цукрового діабету 2 типу можна призначати препарати, що володіють цитопротекторною дією, а саме ребаміпід. Останній підсилює цитопротекцію шляхом впливу на всі три групи компонентів, які забезпечують захист слизової оболонки стравоходу від агресивного впливу шлункового вмісту: на преепітеліальні (завдяки збільшенню вироблення слизу, бікарбонатів, поверхнево-активних фосфоліпідів), епітеліальні (завдяки підвищенню клітинної резистентності, регенерації та ін.), субепітеліальні (поліпшення кровообігу) [11, 12].

Таким чином, лікарям загальної практики, гастроентерологам слід пам'ятати про особливості клінічної картини гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби при поєднанні її з цукровим діабетом 2 типу і проводити лікування з урахуванням рекомендацій експертів-гастроентерологів та особливостей перебігу зазначеної патології.

## Список літератури

1. Бабак О.Я. Новые стандарты ведения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Здоров'я України. — 2008. — № 3. — С. 11—15.
2. Всемирный конгресс гастроэнтерологов (Монреаль, 10—14 сентября 2005 г.) // Сучасна гастроентерол. — 2005. — № 5. — С. 91—94.
3. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Избранные лекции по гастроэнтерологии. — М., 2001.
4. Лапина Т.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: изменчивая и консервативная концепция // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2007. — № 1. — С. 18—23.
5. Freston J., Malagelada J., Petersen H. et al. Critical issues in the management of gastroesophageal reflux disease // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2005. — N 7. — P. 557—586.
6. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary (ESK Guidelines) // Eur. Heart J. — 2006. — Vol. 27. — P. 1341—1381.
7. Kahrilas P.J. Gastroesophageal reflux disease // JAMA. — 2006. — Vol. 276. — P. 983—988.
8. Moayyidi P., Talley N. Гастроэзофагальная рефлюксная болезнь // Therapia. — 2007. — № 2. — С. 5—25.
9. Schindibeck N.E., Klauser A.G., Voderholzer W.A. et al. Empiric therapy for gastroesophageal reflux disease // J. Arch. Intern. Med. — 2005. — Vol. 155. — P. 1808—1812.
10. Shimoyama T., Fukuda S., Liu Q., Sugawara K. Rebamipide // Nippon Rinsho. — 2002. — Vol. 60, suppl. 2. — P. 698—703.
11. Tarnawsky A.S., Chai J., Pai R., Chiou S.K. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action // Dig. Dis. Sci. — 2004. — Vol. 49, N 2. — P. 202—209.
12. Terano A., Arakawa T., Sugiyama T. et al. Rebamipide, a gastroprotective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for *Helicobacter pylori* in a Japanese population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 42, N 8. — P. 690—693.
13. Tytgat G.N.J., Janssens J., Reynolds J., Wienbeck M. Update on the pathophysiology and management of gastro-oesophageal reflux disease: the role of prokinetic therapy // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2001. — Vol. 8. — P. 603—611.

Э.Ю. Фролова-Романюк

## Особенности клинической картины и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при сочетании ее с сахарным диабетом 2 типа

В статье изложены особенности клинической картины гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при сочетании ее с сахарным диабетом 2 типа. Терапию следует проводить с учетом последних рекомендаций экспертов-гастроэнтерологов и особенностей течения данной патологии.

E.Yu. Frolova-Romaniuk

## The peculiarities of clinical characteristics and treatment of patients with gastroesophageal reflux disease combined with type 2 diabetes mellitus

The article presents the peculiarities of clinical characteristics of gastroesophageal reflux disease in patients with type 2 diabetes mellitus as well as the specific therapy with account of the latest recommendations of the experts in gastroenterology and course of this combined pathology.

---

### Контактна інформація

Фролова-Романюк Еліна Юріївна, наук. співр.  
61039, м. Харків, вул. Постишева, 2а  
Тел. (57) 370-90-01

*Стаття надійшла до редакції 12 квітня 2010 р.*