

## ОСОБЕННОСТИ ПАРАКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Шкляев А.Е.<sup>1</sup>, Пантюхина А.С.<sup>1</sup>, Галиханова Ю.И.<sup>1</sup>, Горбунов Ю.В.<sup>1</sup>, Казарин Д.Д.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ», Ижевск, e-mail: nir@igma.udm.ru

Данная статья посвящена изучению особенностей паракринной регуляции деятельности желудочно-кишечного тракта у больных сахарным диабетом 2-го типа. Исследование было направлено на определение уровня серотонина в сыворотке больных сахарным диабетом и выявление особенностей его содержания в зависимости от длительности заболевания, уровня гликированного гемоглобина, проводимой терапии, выраженности симптомов нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта. Содержание серотонина в крови определялось методом иммуноферментного анализа (твердофазный конкурентный вариант иммуноферментного анализа с предварительным ацилированием серотонина) с использованием набора реагентов «Serotonin ELISA Fast Track». С целью изучения качества жизни и состояния желудочно-кишечного тракта все пациенты отвечали на вопросы русскоязычных версий опросников GSRS и GerdQ. В исследовании приняли участие 23 пациента с сахарным диабетом 2-го типа, имеющие симптомы поражения желудочно-кишечного тракта. В результате проведенной работы установлено, что средняя концентрация серотонина в сыворотке крови больных сахарным диабетом 2-го типа соответствует физиологической норме. Выявлено, что, чем выше уровень серотонина в сыворотке крови, тем больше сумма набранных пациентами баллов по шкалам опросника GSRS.

Ключевые слова: сахарный диабет, паракринная регуляция, желудочно-кишечный тракт, серотонин, GSRS, GerdQ, исследование

## FEATURES OF PARACRINE REGULATION OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Shklyayev A.E.<sup>1</sup>, Pantyukhina A.S.<sup>1</sup>, Galikhanova Yu.I.<sup>1</sup>, Gorbunov Yu.V.<sup>1</sup>, Kazarin D.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> FGBOU VO «Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation», Izhevsk, e-mail: nir@igma.udm.ru

This article is devoted to the study of the features of paracrine regulation of the gastrointestinal tract in patients with type 2 diabetes. The study was aimed at determining the level of serotonin in the serum of patients with diabetes mellitus and identifying the features of its content depending on the duration of the disease, the level of glycated hemoglobin, the therapy, the severity of symptoms of gastrointestinal tract disorders. The serotonin content in the blood was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (solid-phase competitive enzyme-linked immunosorbent assay with preliminary acylation of serotonin) using a set of reagents "Serotonin ELISA Fast Track". In order to study the quality of life and the state of the gastrointestinal tract, all patients answered questions from the Russian-language versions of the GSRS and GerdQ questionnaires. The study involved 23 patients with type 2 diabetes with symptoms of a lesion of the gastrointestinal tract. As a result of the work carried out, it was found that the average concentration of serotonin in the blood serum in patients with type 2 diabetes mellitus corresponds to the physiological norm. It was found that the higher the level of serotonin in blood serum, the greater the amount of points scored by patients on the scales of GSRS questionnaire.

Keywords: diabetes mellitus, paracrine regulation, gastrointestinal tract, serotonin, GSRS, GerdQ, research.

Сахарный диабет (СД) относится к социально значимым заболеваниям эндокринной системы в связи с тяжестью осложнений, приводящих к инвалидизации и смерти пациентов [1, 2]. Его распространенность в мире увеличивается с каждым годом, и, по данным ВОЗ, в настоящее время больных СД насчитывается более 130 млн человек. Так, численность пациентов с СД на конец 2018 года в Российской Федерации составила 4584575 человек (по

данным Федерального регистра больных СД). Нужно отметить, что рост распространенности СД происходит преимущественно за счет СД 2-го типа [1].

В настоящее время СД рассматривается как группа метаболических заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая возникает в результате нарушения секреции и (или) действия инсулина [3].

В последнее время внимание клиницистов стала привлекать проблема сочетания СД с патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Это связано с тем, что наиболее глубоко были изучены патофизиология и классификация симптомов СД, а также была определена патогенетическая связь данного заболевания с наличием симптомов поражения ЖКТ. По данным литературы, заболевания ЖКТ у пациентов с СД встречаются в 30–75% случаев. Многие исследователи в большинстве случаев связывают желудочно-кишечную симптоматику при СД с диабетической автономной нейропатией, а также ангиопатией [4, 5, 6]. Проявления гастроэнтерологической формы диабетических ангиопатии и нейропатии разнообразны и могут затрагивать весь ЖКТ, но чаще всего поражаются пищевод, желудок, тонкая и толстая кишки [4, 6]. В результате нарушенного усвоения глюкозы и ангиопатии происходят изменение профиля желудочно-кишечных гормонов и расстройства тканевого метаболизма. Данные изменения являются немаловажными факторами, которые усугубляют расстройства функций органов пищеварения при СД [7].

В связи с вышеизложенным возникает необходимость изучения особенностей паракринной регуляции деятельности желудочно-кишечного тракта у больных СД 2-го типа.

Цель исследования: изучить особенности паракринной регуляции деятельности желудочно-кишечного тракта у больных сахарным диабетом 2-го типа.

#### **Материалы и методы исследования**

Исследование проводилось на базе БУЗ УР «Первая Республиканская клиническая больница МЗ УР». В исследовании участвовали 23 пациента с СД 2-го типа в возрасте от 49 лет до 71 года, находившихся на лечении в эндокринологическом отделении. Среди обследованных было 16 женщин (69,6%) и 7 мужчин (30,4%).

Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе после подписания информированного согласия проводился сбор жалоб, данных анамнеза пациентов с СД 2-го типа для выявления симптомов поражения желудочно-кишечного тракта. С целью изучения качества жизни и состояния желудочно-кишечного тракта все пациенты отвечали на вопросы русскоязычных версий опросников GSRS и GerDQ (рис. 1) [8-10].

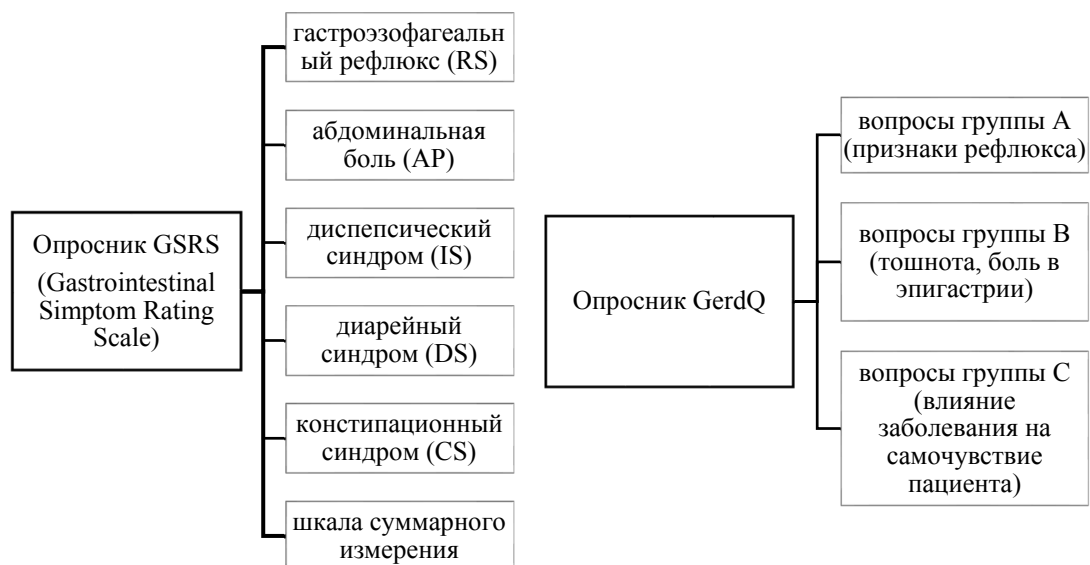


Рис 1. Структура опросников GRSR, GerdQ

Следующий этап включал применение лабораторных методов. В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (твердофазный конкурентный вариант иммуноферментного анализа с предварительным ацилированием серотонина) с использованием набора реагентов «Serotonin ELISA Fast Track» определялось содержание серотонина.

Достоверность различий определялась по t-критерию Стьюдента для независимых выборок. Для определения корреляционных взаимосвязей использовался критерий корреляции рангов Пирсона. Результаты считались достоверными при  $p \leq 0,05$ . Статистическая обработка полученных данных была проведена с помощью программы Microsoft Office Excel 2013.

### Результаты исследования и их обсуждение

Возраст пациентов варьировал от 49 лет до 71 года, в среднем –  $62,9 \pm 1,3$  года (у мужчин –  $60,4 \pm 2,9$  года; у женщин –  $63,9 \pm 1,4$  года). Женщины составили 69,6% всех обследованных (16 человек); мужчины – 30,4% (7 человек).

Средняя продолжительность заболевания сахарным диабетом –  $13,7 \pm 1,5$  года (от 4 до 24 лет). У 43,5% обследуемых уровень гликированного гемоглобина был более 10%, значение данного показателя колебалось от 7,9 до 15,5% (в среднем  $10,2 \pm 0,4\%$ ). У женщин среднее значение HbA1c составило  $10,5 \pm 0,6\%$  у мужчин –  $9,6 \pm 0,5\%$ . На инсулинотерапии находились 86,9% опрошенных. Длительность инсулинотерапии составила  $7,2 \pm 1,3$  года (от 1 до 19 лет).

По данным опросника GRSR ведущими синдромами у обследованных являлись рефлюкс-синдром (86,9% опрошенных); диспепсический (69,6%) и абдоминальный (65,2%)

синдромы. Диарейный и констипационный синдромы наблюдались у 26,1% и 59,5% обследованных соответственно.

Оценка результатов данного опросника происходила по 7-балльной шкале [11].

Рефлюкс-синдром преимущественно захватывает верхние отделы желудочно-кишечного тракта. С целью исследования данного синдрома в опросник включены вопросы, направленные на выявление изжоги, отрыжки и тошноты у обследованных пациентов. Жалобы на изжогу предъявляли почти 90% исследуемых, отрыжка кислым и тошнота присутствовали у 69,6% и 52,2% пациентов соответственно. Среднее значение ответа по шкале (RS) составило  $3,2 \pm 0,2$  балла.

Абдоминальный болевой синдром является одним из самых распространенных в клинике большинства заболеваний ЖКТ. Он имелся у 65,2% обследованных пациентов с СД 2-го типа. Около трети опрошенных отмечали боли в животе натошак. Средний балл по шкале AP был равен  $2,5 \pm 0,3$ . При этом у 39,1% исследуемых балл составил 4 и выше, что свидетельствует о выраженности болевого синдрома.

Для оценки диспепсического синдрома в опросник GSRS были включены вопросы, уточняющие наличие урчания в животе, вздутия живота, отрыжки воздухом, отхождения газов через кишечник. Урчание в животе беспокоило 60,9% пациентов; вздутие живота — 69,6%. Отрыжку воздухом и отхождение газов через кишечник отмечали почти половина опрошенных.

Баллы по шкале IS варьировали от 1 до 7, в среднем  $2,8 \pm 0,3$  балла. Выявлена достоверная прямая сильная корреляционная зависимость ( $r=0,761$ ,  $p<0,05$ ) между длительностью инсулинотерапии и выраженностью диспепсического синдрома. Чем дольше пациенты находятся на инсулинотерапии, тем выше балл по данной шкале, что, очевидно, связано с усугублением диабетической нейропатии с увеличением стажа заболевания.

Исследование диарейного синдрома у пациентов включало в себя вопросы, направленные на выявление таких признаков, как учащение стула, неоформленность кала и потребность безотлагательно опорожнить кишечник. При оценке данного синдрома среднее значение ответов было выше 2 баллов и составило  $2,8 \pm 0,3$  балла.

Констипационный синдром в опроснике включал в себя вопросы, направленные на выявление запоров, жесткого кала, ощущения неполного опорожнения кишечника. Следует отметить, что данный синдром был наименее выражен у опрашиваемых пациентов с СД и в среднем составил  $1,5 \pm 0,2$  балла.

При оценке абдоминального, рефлюксного, диарейного и диспепсического синдромов средний балл ответов на вопросы опросника GSRS был выше 2, что свидетельствует о неудовлетворительном качестве жизни пациентов (табл. 1).

Таблица 1

## Выраженность синдромов у обследованных по опроснику GSRS (в баллах)

Синдром	Все опрошенные	Мужчины	Женщины
Абдоминальный	2,5±0,3	2,7±0,4	2,5±0,4
Рефлюксный	3,2±0,2	2,9±0,4	3,3±0,2
Диарейный	2,8±0,3	2,9±0,5	2,9±0,4
Диспепсический	2,8±0,3	1,8±0,5	3,2±0,4
Констипационный	1,5±0,2	1,8±0,4	1,4±0,2
Общий балл	12,9±0,9	12,1±0,9	13,2±1,2

Количество баллов по результатам заполнения опросника GerdQ составило от 3 до 15 (средний балл 6,1±0,7). У женщин среднее значение данного показателя составило 6,3±0,9 балла, у мужчин – 5,9±1,3 балла (табл. 2). Сумма более 8 баллов наблюдалась у 26% опрошенных.

Таблица 2

## Результаты опросника GerdQ (в баллах)

Группы вопросов	Мужчины	Женщины	Оба пола
Группа А	2,4±0,5	2,9±0,3	2,7±0,3
Группа В	2,1±0,7	2,1±0,3	2,1±0,3
Группа С	1,4±0,5	1,3±0,4	1,3±0,3
Итого	5,9±1,3	6,3±0,9	6,1±0,7

При анализе результатов концентрации серотонина в сыворотке крови у больных СД 2-го типа было выявлено, что значения данного показателя варьировали от 107,7 до 459,3 нг/мл, среднее его значение составило 226,6±17,9 нг/мл, что соответствует физиологической норме (70–270 нг/мл). При этом среднее значение данного показателя у женщин было 239,3±22,3 нг/мл, у мужчин – 197,5±27,9 нг/мл. Вместе с тем частота значений, которые превышали физиологическую норму уровня серотонина в сыворотке крови, составила 34,8%, ниже нормы – 0%.

С помощью корреляционного анализа были выявлены взаимосвязи между следующими показателями: содержанием серотонина в сыворотке крови больных сахарным диабетом и длительностью заболевания, уровнем гликированного гемоглобина, проводимой терапией, выраженностью симптомов поражения желудочно-кишечного тракта (табл. 3).

Таблица 3

## Значения коэффициента корреляции

	Возраст	HbA1c	Длительность заболевания СД	Продолжительность инсулинотерапии	GerIQ	Абдоминальный синдром (GSRs)	Рефлюкс-синдром (GSRs)	Диспепсический синдром (GSRs)	Констипационный синдром (GSRs)	Диарейный синдром (GSRs)	Общий балл (GSRs)
Оба пола	0,12	0,137	-0,20	-0,112	0,324	0,231	0,352**	0,279	<b>0,672*</b>	-0,005	<b>0,535*</b>
Женщины	0	0,016	-0,28	-0,179	<b>0,59*</b>	0,317	<b>0,589*</b>	0,252	<b>0,636*</b>	0,126	<b>0,549*</b>
Мужчины	0,217	0,549	0,022	0,135	<b>0,54*</b>	-0,04	-0,343	0,408	<b>0,699*</b>	-0,071	0,408

\*Отмеченные корреляции значимы на уровне  $p < 0,05$ .

\*\* Отмеченные корреляции значимы на уровне  $p < 0,07$ .

Как видно из таблицы 3, значимые корреляционные взаимосвязи у пациентов с СД 2-го типа выявлены между содержанием серотонина и выраженностью констипационного синдрома ( $r=0,672$ ,  $p < 0,05$ ), а также суммарным показателем опросника GSRs ( $r=0,535$ ,  $p < 0,05$ ). Следует отметить тенденцию к значимой корреляционной связи слабой силы между выраженностью рефлюксного синдрома и уровнем серотонина в периферической крови ( $r=0,352$ ,  $p < 0,07$ ).

Взаимосвязь между уровнем серотонина в сыворотке крови и степенью выраженности гастроэнтерологических синдромов представляется следующим образом (рис. 2):



Рис. 2. Патогенез относительной серотониновой недостаточности при СД

В результате нарушения обмена веществ у больных СД происходит изменение тканевого метаболизма, повышается жесткость эритроцитов, в кровь поступает большое количество ферропротеинов, которые в свою очередь блокируют серотониновые рецепторы кровеносных сосудов микроциркуляторного русла. В результате блокады рецепторов серотонин уже не может выполнить свои физиологические функции, что приводит к нарушению автоматизма и сократительной активности гладкой мускулатуры (ГМ) сосудов. Таким образом, возникает относительная серотониновая недостаточность.

Дисфункция ГМ сосудов, которая возникла в результате нарушения взаимодействия серотонина с его рецепторами, приводит к нарушению микроциркуляции и возникновению локальной и регионарной гипоксии, повреждению тканей, усугубляющихся нарушением реологических свойств крови у больных СД. Клинически это проявляется нарушением функции органов и систем, которые кровоснабжают данные сосуды. В норме организм пытается компенсировать данные нарушения дополнительной выработкой серотонина энтерохромафинными клетками ЖКТ. Однако при СД в результате нарушения микроциркуляции такой компенсации не происходит. Серотонина оказывается больше, чем не занятых ферропротеинами рецепторов, за счет этого увеличивается концентрация данного амина в исследуемых жидкостях [12, 13].

### **Выводы**

1. У больных СД 2-го типа ведущими синдромами поражения ЖКТ являются рефлюксный, диспепсический и абдоминальный синдромы. Высокая степень их выраженности свидетельствует о неудовлетворительном качестве жизни пациентов.

2. Концентрация серотонина в сыворотке крови у больных СД 2-го типа находится в пределах рефрактерных значений, что может свидетельствовать о развитии относительной серотониновой недостаточности у пациентов с данным заболеванием.

3. Высокие показатели по шкалам опросника GSRS, в частности констипационный синдром и общий балл, имеют значимые корреляционные взаимосвязи с концентрацией серотонина сыворотки венозной крови.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-415-183006\18-19.*

### **Список литературы**

1. Зиннатуллин М.Р., Циммерман Я.С., Трусков В.В. Сахарный диабет и язвенная болезнь // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003. №5. С. 17-23.
2. Белошицкая А.В., Истошин В.М., Шевня О.Б., Шавлюк В.В., Понина С.И.

Структурные изменения слизистой желудка у крыс при экспериментальном атеросклерозе и сахарном диабете и их профилактика фитопрепаратом // Актуальные проблемы медицины. 2015. С. 74-76.

3. Дедов И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. М.: УП ПРИНТ; 2019. - С.15.

4. Полунина Т.Е. Патология желудочно-кишечного тракта при сахарном диабете // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2011. №5. С. 36-42.

5. Лейтес Ю.Г., Галстян Г.Р., Марченко Е.В. Гастроэнтерологические осложнения сахарного диабета // Consilium Medicum. 2007. № 2. С. 25-32.

6. Даминова М.Н., Таджиев Б.М., Ахмедова Ш.У., Абдуллаева О.И., Алиева Г.Р., Халикова Ш.А., Ибрагимова Х.Н. О функциональном состоянии тонкого кишечника у детей и подростков больных микробиоценозом кишечника с сахарным диабетом 1 типа // Актуальные проблемы медицины. 2015. С. 259-260.

7. Шульпекова Ю.О. Гастроэнтерологические проявления автономной диабетической нейропатии // РМЖ. 2011. №17. С.1111.

8. Барышникова Н., Белоусова Л., Петренко В., Павлова Е. Оценка качества жизни гастроэнтерологических больных // Врач. 2013. №7. С. 62–65.

9. Шкляев А.Е. Горбунов Ю.В. Применение специфического и неспецифического опросников для оценки качества жизни пациентов с функциональной патологией кишечника // Архивь внутренней медицины. №4. 2016. С. 53-57.

10. Шкляев А.Е., Горбунов Ю.В. Влияние пробиотической терапии на качество жизни пациентов с синдромом раздраженного кишечника // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2015. №2. С. 46-49.

11. Шкляев А.Е., Пантюхина А.С., Горбунов Ю.В. Динамика качества жизни пациентов с синдромом раздражённого кишечника в процессе медикаментозной и немедикаментозной терапии // Архивь внутренней медицины. 2015. №2 (22). С. 45-48.

12. Шур В.Ю., Самогруева М.А., Мажитова М.В., Тризно Н.Н., Файзиев Р.М., Петренко Л.В., Шур Ю.В. Серотонин: биологические свойства и перспективы клинического применения // Фундаментальные исследования. №7. 2014. С. 621-629.

13. Муха А.И., Нероев В.В., Филина А.А., Лысенко В.С., Корзенкова Л.В., Фёдорова Н.В. Способ лечения серотониновой недостаточности у больных диабетической ретинопатией // Патент РФ № 2198634. Патентообладатель Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца. 2003.