

# ДІАБЕТИЧНА ГАСТРОПАТІЯ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

Г.Д. Фадєєнко, Т.Л. Можина

Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України, Харків

**Ключові слова:** діабетична гастропатія, діабетичний гастропарез, моторика шлунка, прокінетик, водій ритму шлунка.

Цукровий діабет — ендокринне захворювання, зумовлене недостатньою продукцією або дією інсуліну, є одним з найпоширеніших захворювань людини. Останніми роками ця патологія все більше приковує увагу вчених. Це зумовлено тим, що за останні десятиріччя відзначене істотне збільшення захворюваності на цукровий діабет як у світі, так і в Україні. У 2000 році кількість хворих на цукровий діабет на земній кулі становила 171 млн (2,8% від загальної кількості хворих), а через 30 років, за прогнозами епідеміологічних досліджень, вона зросте більш ніж на 100% та становитиме 366 млн осіб (4,4% від загальної кількості хворих) [48]. Це ж джерело стверджує, що у 2030 році у країнах колишнього соціалістичного табору популяція хворих, що страждають на цукровий діабет, зросте на 20%. Водночас зазначено, що ці дані не відбивають реального поширення захворювання, оскільки не всіх хворих враховано. Таке зростання кількості хворих на цукровий діабет зумовлює розглядання стану захворюваності як епідемії.

Медико-соціальна значущість цукрового діабету зумовлена не тільки його поширеністю, а й серйозними ускладненнями, які призводять до зниження якості життя пацієнтів, ранньої інвалідизації, і як наслідок є причиною смерті великої кількості хворих. Клінічні вияви діабетичної макроангіопатії (інфаркту міокарда, інсульту, гангрени нижніх кінцівок) і мікроангіопатії (ретино- і нефропатії), а також нейропатії добре відомі практикуючим лікарям. Однак при цьому захворюванні зустрічаються ураження інших органів і систем. На сторінках сайтів двох відомих закордонних організацій American Diabetes Association та National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases були опубліковані статистичні дані: «На тлі тривалого перебігу цукрового діабету у 10% хворих розвиваються серйозні зорові порушення, у 60% виявляються захворювання коронарних артерій, у 40% пацієнтів діагностується нефропатія, а у 50—60% осіб відзначаються симптоми поразки шлунково-кишкового тракту».

Проте ураженням шлунково-кишкового тракту на тлі цукрового діабету вчені стали надавати більше уваги тільки останнім часом. Інтерес до цієї проблеми зумовлений значною мірою тим, що саме недавно відбулися революційні зміни, які вплинули на уявлення вчених, що вивчають патологію травної системи. Ці зміни стали можливі завдяки технічному прогресу — впровадженню в клінічну медицину таких методів дослідження, як сцинтиграфія, радіоізотопного та ультразвукового досліджень, дихального <sup>13</sup>C-октанового тесту й магніто-резонансної томографії, появи

нових лікарських засобів, що мають потужну прокінетичну дію.

Завдяки впровадженню засобів науково-технічного прогресу у медицину стало відомо, що на тлі цукрового діабету найчастіше з органів травної системи уражається шлунок — сповільнюється евакуація шлункового вмісту. Споконвічно панувала думка про те, що діабетичний гастропарез — це доля пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу, але за останніх 5—6 років це твердження було спростовано: явища уповільненого шлункового спорожнювання були зареєстровані в осіб із цукровим діабетом 2 типу. Сучасні закордонні джерела стверджують, що діабетична гастропатія діагностується у 50% хворих на цукровий діабет поза залежністю від виду діабету [14, 34, 43].

За даними Digestive Diseases Interagency Coordinating Committee, поширення діабетичного гастропарезу в США в 2000 році склало 8% від усього населення цієї країни й в абсолютних цифрах досягло 1,5 млн осіб [38]. Найчастіше уповільнення шлункового спорожнювання діагностується у жінок переважно молодого й середнього віку. Пацієнти з діабетичним гастропарезом неодноразово госпіталізуються протягом року, проводячи в стаціонарі у середньому близько 24 днів. При цьому вартість місячного перебування хворого в госпіталі становить близько \$6,900 [38]. Проведені дослідження засвідчили істотне зниження якості життя пацієнтів з діабетичним гастропарезом [18, 40], а також продемонстрували можливість впливу цього ускладнення цукрового діабету на смертність [18]. Подібний економічний збиток малоприйнятний для ринкової економіки, тому останнім часом у розвинених країнах активно вивчають предиктори уповільненого шлункового спорожнювання, розробляють діагностичні алгоритми й методи корекції діабетичного гастропарезу.

## Коротка історична довідка й термінологія

Перші описи порушеної шлункової моторики у пацієнтів із цукровим діабетом були зроблені Voas в 1925 році з наступним радіологічним дослідженням Ferroig в 1937 році. Останній у своїх щоденниках писав: «Рентгенологічне дослідження у пацієнтів із цукровим діабетом виявило млявість шлункових скорочень порівняно зі здоровими — скорочення повільні, їм не вистачає бадьорості, і вони швидко загасають». Трохи згодом група дослідників звернула увагу на наявність у частини пацієнтів, що довгостроково хворіють на цукровий діабет, клінічних виявів уповільненої евакуації шлункового вмісту, подібних до скарг хворих, що перенесли ваготомію. Rundles і співавтори в

1945 році при рентгенологічному дослідженні шлункового спорожнювання описували вповільнену евакуацію барію зі шлунка у п'яти пацієнтів із клінічним підтвердженням діабетичної нейропатії. Термін «gastroparesis diabetorum» уперше використав у 1958 році P. Kassander, описуючи вповільнене спорожнювання шлунка у пацієнтів, що страждають на цукровий діабет, за відсутності в них органічної причини обструкції. У своїй монографії, присвяченій порушенню моторики шлунка, P. Kassander писав: «Я думаю, що цей синдром скоріше зігнорований, чим не діагностований». З часом поняття «gastroparesis diabetorum» трохи видозмінилося в «diabetic gastroparesis», зберігши вкладений у нього первісний зміст.

У сучасній медичній літературі використовуються терміни «діабетична гастропатія» й «діабетичний гастропарез». Однак думки деяких вчених не збігаються щодо сутності розглянутих понять.

Так, одні автори під терміном «діабетична гастропатія» розуміють ускладнення цукрового діабету, що виявляються зниженням моторно-евакуаторної активності шлунка, зумовлене поразкою парасимпатичного й симпатичного відділів вегетативної нервової системи, що клінічно маніфестують диспептичним синдромом [1]. Термін «діабетичний гастропарез» є вищою фазою розвитку діабетичної гастропатії і атонією шлунка, що характеризується повною відсутністю його ефективних скорочень із наявністю відповідної клініки (розширення порожнини шлунка, блювота з'їденою їжею тощо).

Деякі вчені дають інше тлумачення зазначених термінів. Діабетична гастропатія («diabetic gastropathy») є клінічним синдромом, що виявляється симптомами поразки верхніх відділів травної системи, в основі якого лежить порушення моторики верхнього поверху шлунково-кишкового тракту й уповільнення шлункового спорожнювання. Таким чином, діабетична гастропатія є збірним поняттям, що охоплює безліч нейром'язових дисфункцій шлунка, включаючи аномалії шлункової скоротності й міоелектричної діяльності у пацієнтів із цукровим діабетом [14]. Діабетичний гастропарез («diabetic gastroparesis») розглядають як ускладнення, що формується на тлі довгострокового перебігу й поганої компенсації цукрового діабету, в основі якого лежить дисрегуляція шлункового спорожнювання, що призводить до різних клініко-біохімічних змін в організмі хворого за відсутності якої-небудь органічної патології шлунка [14, 43]. Отже, діабетичний гастропарез є часткою синдрому діабетичної гастропатії й характеризує вторинне порушення спорожнювання шлунка при цукровому діабеті.

#### **Патогенетичні механізми моторно-евакуаторних порушень при цукровому діабеті**

Порушення шлункової моторики залежно від послідовності їхньої появи поділяють на первинні й вторинні. До первинних порушень належать функціональна невиразкова диспепсія, ідіопатичний гастропарез. Вторинні порушення спорожнювання шлунка виникають при виразковій хворобі, цукровому діабеті, нервовій анорексії, лікарському гастропарезі, постопераційних синдромах (постваготомний і демпінг синдроми). У рамках цього огляду будуть розкриті

особливості виникнення, перебігу й лікування вторинного порушення моторики шлунка в осіб, що страждають на цукровий діабет.

Скорочення й розслаблення гладенької мускулатури шлунка залежить від взаємодії міогенних, нейрогенних і гуморальних чинників. Міогенні й нейрогенні чинники впливають на моторно-евакуаторну функцію шлунка з моменту надходження харчової грудки в його порожнину. Спочатку порожнина шлунка трохи збільшується в обсязі. Потім проксимальна його частина починає повільно скорочуватися, переміщаючи вміст у дистальні відділи. Внаслідок перистальтичних скорочень антральної частини шлунка забезпечується евакуація харчової грудки через пілорусний сфінктер у дванадцятипалу кишку.

Така етапність шлункової перистальтики можлива завдяки наявності клітин-пейсмейкерів у тілі шлунка, розташованих уздовж великої кривизни. Ці клітини одержали назву Interstitial Cells of Cajal [33, 39]. Діяльність інтерстиціальних клітин Cajal перебуває під безпосереднім контролем блукаючого нерва, що іннервує проксимальні відділи шлунково-кишкового тракту, забезпечуючи адекватну моторику шлунка.

Першими потенціал дії генерують клітини-пейсмейкери, розташовані в ділянці тіла, потім збудження швидко поширюється на сусідні ділянки, досягаючи дистальних відділів шлунка — антруму. Клітини Cajal генерують повільні хвилі (slow waves) із частотою 3—4 цикли у хвилину. Слід зазначити, що активність інтерстиціальних клітин Cajal не пов'язана із прийманням їжі. Вироблення електричних імпульсів, що відповідають за шлункову перистальтику, відбувається циклічно [33]. Ця циклічність утворення повільних хвиль одержала назву «міграції рухового комплексу» [14]. Один цикл міграції рухового комплексу становить близько 100 хвилин, за цей час відбувається зміна кількох фаз: 1 фаза — відносного спокою (близько 40 хв), 2 фаза — нерегулярних скорочень (близько 50 хв) і 3 фаза — регулярних скорочень великої амплітуди. Наприкінці 2 і протягом всієї 3 фази відбувається евакуація вмісту шлунка у дванадцятипалу кишку [14].

Значну роль у переміщенні харчової грудки відіграє гуморальна регуляція за участю пептидних гормонів травної системи. Нейропептиди мають стимулювальну (гастрин, мотилін, холецистокінін, нейротензин, субстанція P, бомбензин, опіатні пептиди) або пригнічувальну (секретин, глюкагон, вазоактивний інтестинальний пептид) дію на моторику шлунково-кишкового тракту.

Крім того, швидкість спорожнювання шлунка залежить від ступеня відкриття пілоричного сфінктера, перистальтичних скорочень дванадцятипалої кишки, кількості прийнятої їжі та її фізико-хімічної характеристики [14].

Єдиної думки про патогенетичні механізми розвитку гастропарезу в осіб із цукровим діабетом у сучасній світовій літературі немає. У вчених переважає теорія автономної нейропатії [12, 14, 49]. Відповідно до цієї концепції, під впливом поки невідомих причин, в умовах тривалого перебігу цукрового діабету вагус губить здатність адекватно контролювати спорожнювання шлунка. Подібні зміни одержали назву «автоваготомії». В експериментах над пацюками зі стрептоцитозиніндукованим цукровим діабетом була показа-

на наявність морфологічних змін (зниження мієлінізації аксонів у вагосимпатичному стовбурі й зменшення кількості нейронів у гангліях спинного мозку) у тканинах піддослідних тварин із клінікою гастропарезу. Також був виявлений дефіцит таких нейротрансмітерів, як серотонін, кальцитонін, субстанція Р [39]. Подібні дані отримано й у людей, що страждають на діабетичний гастропарез, але через їхню нечисленність ці результати не були екстрапольовані на людську популяцію [39].

Частиною теорії «автоваготомії» є припущення про зменшення кількості клітин-пейсмекерів у тілі шлунка. Зниження відсоткового вмісту клітин Cajal індукує падіння частоти генерації повільних хвиль із наступною затримкою харчової грудки в порожнині шлунка та позитивно корелює із клінічними симптомами гастропарезу [12, 39, 49]. Висловлюються також думки про роль ектопічних водіїв ритму в патогенезі шлункових дисритмій. Припускають, що клітини-пейсмекери, розташовані в антрумі, можуть генерувати електричні імпульси, що значно перевершують за інтенсивністю імпульси основних водіїв ритму. Хвиля скорочення, що виникла в антрумі, має проксимальний напрямок, і при зустрічі з повільною хвилею з тіла шлунка ектопічне збудження гальмує імпульс основного водія ритму, роблячи перистальтичне скорочення шлунка неможливим [39].

Другою складовою частиною теорії «автоваготомії» є положення про зміну експресії NO-синтетази у нейрональних клітинах. Численні дослідження, що вивчали вплив оксидативного стресу на нейрони шлунково-кишкового тракту при цукровому діабеті, продемонстрували зниження експресії NO-синтетази в нервових клітинах, активацію апоптозу, загибель частки клітин Cajal та наступний розвиток гастропарезу [49]. Також було доведено, що на тлі лікування інсуліном відбувається відновлення попереднього рівня експресії NO-синтетази й редукування явищ уповільненого спорожнювання шлунка [47].

Відомо, що повне спорожнювання шлунка можливе тільки при достатньому розслабленні пілоричного сфінктера. Релаксація пілоруса є також NO-залежним процесом. У досліджах із тваринами було переконливо показано, що відновлення рівня азоту оксиду забезпечує розслаблення пілорусного жому й полегшує спорожнювання шлунка [49]. Отримані результати підштовхнули дослідників до вивчення можливості медикаментозного відновлення рівня NO і поліпшення евакуації шлункового вмісту у людей шляхом пригнічення фосфодіестерази. Для цієї мети в експерименті був використаний силденафил. Однак очікуваного ефекту не досягнуто — спорожнювання шлунка в осіб, що приймали силденафил, статистично не відрізнялося від контролю [10]. Отримані результати були пояснені можливою релаксацією не тільки пілоричного відділу шлунка, а й тіла під впливом силденафилу.

Досить добре вивчено вплив рівня глюкози сироватки на моторику шлунка. На початку формування знань про вплив показників глікемії на спорожнювання шлунка уважалося, що тільки хронічна гіперглікемія впливає на перистальтику всього травного тракту. Ця концепція широко відома під назвою «токсичність постпрандіальної гіперглікемії» [14]. У клінічних дослідженнях був виявлений чіткий взаємозв'язок

між постпрандіальним рівнем глюкози та шлунковим спорожнюванням. В умовах гіперглікемії реєстрували уповільнення спорожнювання шлунка, а прискорена евакуація харчової грудки відзначалася на тлі гіпоглікемії [14, 43, 49]. Нормалізація рівня глюкози крові продемонструвала яскраво виражений клінічний ефект на моторику верхніх відділів травної системи [14, 49]. Між показниками постпрандіального рівня глюкози й швидкістю шлункової моторики існує й зворотний взаємозв'язок. Тому незрозуміло поганий контроль рівня глікемії в пацієнтів з цукровим діабетом є прямим показанням до дослідження швидкості шлункового спорожнювання.

Нині переконливо доведено, що не тільки хронічна, але і гостра зміна рівня глюкози крові впливає на спорожнювання шлунка як у пацієнтів із цукровим діабетом, так і у здорових осіб [5, 14]. Проведені дослідження засвідчили [14], що гостра гіперглікемія (концентрація глюкози крові близько 15 ммоль/л) впливає на моторику в будь-якій ділянці шлунково-кишкового тракту. Якщо рівень глюкози крові різко зростає до межі — 16—20 ммоль/л, відзначається вповільнення евакуації як твердої, так і рідкої їжі з порожнини шлунка в здорових осіб і у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу порівняно з еуглікемією (5—8 ммоль/л). Тож припускають наявність цього ж ефекту у хворих з 2 типом цукрового діабету.

Незважаючи на те, що теорія «автоваготомії» є паноючою в сучасному розумінні механізмів розвитку діабетичного гастропарезу, існують і її противники. Супротивники теорії автоваготомії вказують на наявність ознак гастропарезу у частині пацієнтів, що страждають на цукровий діабет, але у яких не було знайдено очевидних ознак автономної нейропатії; також критикують неможливість безпосередньої діагностики автономної нейропатії сучасними методами дослідження та її опосередковане визначення. У зв'язку із цим була почата спроба розробити методику оцінки автономної нейропатії з використанням специфічних параметрів як для травної, так і для нервової систем. Такими показниками були обрані рівень гастрину крові й швидкість шлункового спорожнювання. Отримані результати дали змогу авторам рекомендувати визначення цих параметрів з метою ранньої діагностики автономної нейропатії в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу [28].

Останнім часом вчені активно вивчають питання про вплив інших чинників, що не входять до складу теорії «автоваготомії», на спорожнювання шлунка. Так, сучасне медичне суспільство ретельно досліджує спектри дії недавно відкритого японськими вченими греліну. Після виділення греліну зі шлунка пацієнтів, Murakami N. та співавтори виявили, що рівень греліну у плазмі крові змінюється протягом доби — концентрація цього пептиду різко змінюється вранці і ввечері; стимулювальний вплив на синтез греліну роблять гастрин і холецистокінін; грелін бере участь у регуляції усмоктування живильних речовин і сприяє розвитку ожиріння, а також активізує моторику шлунково-кишкового тракту [29]. Згодом ці ж автори засвідчили, що в людському організмі є дві молекулярні форми греліну — ацилована й деацилована, що відрізняються одна від іншої за відсотковим умістом у плазмі крові та механізмом дії. У цей час відомо,

що ацилований грелін синтезується в шлунку, бере участь у регуляції секреції гормону росту, володіє орексигеним ефектом, посилює усмоктування живильних речовин, позитивно впливає на енергетичний баланс, прискорює спорожнювання шлунка, сприяє збільшенню маси тіла. Споконвічно фізіологічна роль деацерованого греліну була не з'ясована, і висловлювалося припущення, що ця молекулярна форма не має ніякої ендокринної активності. Недавно представлені дані про те, що деацерована форма становить 90% від усієї концентрації греліну у плазмі крові і є антагоністом ацилованого греліну: робить анорексигенну дію, негативно впливає на енергетичний баланс, сповільнює евакуацію шлункового вмісту, сприяє розвитку кахексії. Отримані результати будуть ще ретельно вивчатися, щоб підтвердити або спростувати висунуту думку. Однак дослідження функціональних особливостей ацилованого й деацерованого греліну нечисленні, і в більшості публікацій вивчається вплив греліну на різноманітні функції людського організму, у тому числі й на гастроінтестинальну моторику, без обліку фізіологічних особливостей його молекулярних фракцій.

Вплив греліну на скорочувальну активність травної системи зв'язують із його структурними особливостями: по своїй будові він досить схожий на один з гастроінтестинальних гормонів — мотилін, їх гомологічність становить 36%, а спорідненість між рецепторами цих речовин близько 50%. Спочатку особливості впливу греліну на гастроінтестинальну моторику вивчали на тваринах. Парентеральне введення греліну пацієнтам індукувало підвищення частоти міграції рухового комплексу і супроводжувалася збільшенням моторної активності гастроінтестинального тракту натщесерце, прискоренням спорожнювання шлунка і не впливало на показники базальної кислотності [29]. Згодом подібні результати було отримано при застосуванні греліну у людей та хворих на діабетичний гастропарез [30].

У сучасній медичній літературі широко обговорюється роль інфекції *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у розвитку й перебігу діабетичного гастропарезу, також гостро дискутується питання про необхідність та доцільність ерадикації *H. pylori* у цих хворих. Результати досить суперечливі. Так, одні автори наводять дані про великий (до 77%) рівень інфікованості *Helicobacter pylori* хворих на цукровий діабет з явищами гастропатії та наполягають на здійсненні ерадикації [25]. Інші категорично стверджують, що *H. pylori*-інфекція не асоційована ні з цукровим діабетом, ні з тривалістю діабету та з виразністю порушення шлункового спорожнювання [16, 42]. Суперечливі дані, можливо, зумовлені тим, що в проведених дослідженнях були задіяні пацієнти з різних географічних областей з різним ступенем поширення *H. pylori*. Питання про доцільність ерадикації *H. pylori* у хворих на цукровий діабет є дискусійним. Є повідомлення, котрі відзначають, що інфікування *H. pylori* не впливає на ступінь компенсації цукрового діабету у хворих з діабетичним гастропарезом порівняно із *H. pylori*-негативними хворими [6]. Але це саме джерело зауважує, якщо *H. pylori*-позитивний пацієнт страждає від затриманого спорожнення шлунка на тлі цукрового діабету та має поганий запах з рота, в

нього буде важко досягти тривалої нормоглікемії. Водночас є повідомлення про те, що ерадикація *H. pylori* не сприяє поліпшенню короткотривалого контролю за рівнем глікемії у хворих з порушенням моторики шлунка [7].

Є одиничні повідомлення про роль психоемоційного стресу в розвитку діабетичного гастропарезу. N.J. Talley і співавтори відзначають наявність взаємозв'язку між депресивним станом пацієнта, рівнем державної нестабільності та розвитком клінічної симптоматики гастропарезу [45]. Однак у цій роботі не зазначається, який за інтенсивністю емоційний стрес може стати причиною маніфестації діабетичного гастропарезу.

### **Діагностика шлункових дисритмій**

Клінічний перебіг діабетичного гастропарезу може бути безсимптомним або, навпаки, мати яскраво виражені симптоми порушеного спорожнювання шлунка. Пацієнтів з діабетичним гастропарезом може турбувати нудота й блювота, біль або відчуття дискомфорту у верхніх відділах живота, почуття раннього насичення. Хворі також відзначають зменшення апетиту, поступове зниження маси тіла [5, 6, 14, 33, 34, 43,]. Наведені скарги турбують пацієнтів практично постійно, збільшуючись або зменшуючись за інтенсивністю. Постійний больовий та диспептичний синдроми знижують якість життя хворих з діабетичним гастропарезом. Деякі джерела відзначають, що медичний персонал недооцінює тяжкість стану хворих. Є випадки, коли пацієнти змушені звертатися по медичну допомогу кілька разів, бо лікарі не відразу констатують непрацездатність хворого на момент первинного огляду [18].

Стійке й тривале порушення шлункового спорожнювання в осіб із цукровим діабетом може призвести до розвитку ускладнень. Найчастішими ускладненнями діабетичного гастропарезу є синдром надлишкового бактеріального росту й формування безоару [14, 34, 43, 33]. Синдром надлишкового бактеріального росту зумовлений шумуванням їжі в порожнині шлунка на тлі зниження активності імунної системи у хворих на цукровий діабет. Тривале перебування їжі в шлунку може сприяти ущільненню харчових мас із наступним формуванням твердої грудки, що отримала назву «безоар». Зазвичай це ускладнення має безсимптомний перебіг, але у разі локалізації безоару в дистальних відділах шлунка він може блокувати просування їжі в тонкий кишечник [34, 43].

Діагностика діабетичної гастропатії здійснюється в кілька етапів. У процесі збору скарг й аналізу даних анамнезу хвороби (тривалість перебігу цукрового діабету, динаміка показників глікемії) лікар може запідозрити наявність у пацієнта явищ гастропарезу. Для більш точної діагностики безсимптомного перебігу діабетичного гастропарезу Revicki D.A. і співавтори розробили спеціалізований запитальник «Gastroparesis Cardinal Symptom Index» [36]. Gastroparesis Cardinal Symptom Index пройшов апробацію в кількох дослідженнях, був доповнений і перероблений, і в цей час він рекомендований для клінічного використання.

Дані об'єктивного огляду зазвичай дуже вбогі, за винятком тяжких випадків діабетичного гастропарезу — за допомогою перкусії може визначатися шум плескоти.

Специфічних тестів для безпосередньої діагностики автономної нейропатії на цьому етапі розвитку медичної техніки немає. Автономна нейропатія може бути опосередковано визначена за допомогою стандартизованих серцево-судинних тестів. Найчастіше у клінічних дослідженнях з метою діагностики автономної нейропатії використовують оцінку варіабельності ритму серця. На підставі змін інтервалу RR на тлі фіксованого дихання пацієнту протягом 6 хвилин здійснюють спектральний та статистичний аналізи електрокардіограми. При цьому отримують більш точні дані про активність парасимпатичної та симпатичної нервової систем. Доведено, що описаний вище тест є специфічним для діагностики діабетичної кардіопатії [33].

Первинні або вторинні порушення спорожнювання шлунка можуть бути вивчені за допомогою різних інструментальних методів: сцинтиграфії, дихального тесту, магнітно-резонансної томографії, відеокапсульної ендоскопії (радіопаг-методу), ультрасонографії, електрогастрографії, гастроманометрії, рентгенологічного дослідження.

Сцинтиграфія є «золотим стандартом» у діагностиці порушень шлункової моторики в осіб із цукровим діабетом [14, 33, 34, 43]. Цей метод є найбільш чутливим і достовірним способом вивчення спорожнювання шлунка. Для вивчення моторики верхніх відділів шлунково-кишкового тракту використовують радіонукліди, що недовго живуть. Найбільш популярним з них є пертехнетат технецію ( $^{99m}\text{Tc}$ ) з періодом напіврозпаду близько 6 годин, що дало змогу деяким дослідникам оцінити дозу опромінення, одержувану пацієнтом, як незначну [33]. Для проведення сцинтиграфічного дослідження необхідне застосування навантажувального тестового сніданку. З цією метою використовують рідку (250 мл молока або 150 мл 10% декстрози), напіврідку (500 мл інтраліпіду) і тверду їжу (100 г яловичини або 100 г курячої печінки, 100 г вареного рису). Така розмаїтість кількісного і якісного складу зумовлені відсутністю стандартного тестового сніданку, однак у більшості досліджень його обсяг коливається в межах 300—500 мл, а енергетична цінність перевищує 300 ккал. Але, незважаючи на значні переваги, цей метод має низку недоліків (висока собівартість, спеціальне технічне оснащення місця проведення дослідження, можливість проведення сканування тільки в плановому порядку, а також велика тривалість дослідження), які не дали змогу йому одержати великого поширення в практичній медицині, обумовивши переважне використання сцинтиграфічного дослідження з науково-дослідницькою метою.

Наступний діагностичний тест має всі достоїнства попереднього методу та позбавлений його деяких недоліків (дорожнечі та тривалості дослідження). Це — дихальний тест з використанням октанової кислоти, міченої  $^{13}\text{C}$  ( $^{13}\text{C}$ -octanoic acid breath test). Саме цей метод характеризується як дослідження, що альтернативне сцинтиграфії при діагностиці діабетичного гастропарезу, бо він підтвердив свою високу специфічність і валідність порівняно зі сцинтиграфією та був рекомендований багатьма авторами як тест-скринінгу для діагностики діабетичної гастропатії [14, 33, 34, 43]. Під час проведення дихального тесту пацієнт приймає змішану з їжею  $^{13}\text{C}$ -октанову кислоту, а потім кожні 20 хвилин протягом наступних 2—4 годин робить видих через соло-

мінку в герметичну 10 мл скляну колбу. Збір видихуваного повітря зумовлений метаболізмом ізотопу: при надходженні їжі зі шлунка в кишечник відбувається розщеплення й утилізація  $^{13}\text{C}$ -октанової кислоти з наступним виведенням її з організму за допомогою легень у вигляді  $^{13}\text{CO}_2$ . Аналіз ізотопного відношення  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  за допомогою мас-спектрометра дає відповідь про моторно-евакуаторну здатність шлунка [14, 33, 34]. Деякі труднощі в одержанні, транспортуванні й зберіганні ізотопу вуглецю спричиняють можливість використання цього методу тільки в спеціалізованих медичних центрах, що мають необхідне технічне встаткування.

Наступних два методи, що застосовуються в процесі діагностики порушеної моторики шлунка, також мають дуже високу інформативність і достовірність, це — магнітно-резонансна томографія та відеокапсульна ендоскопія. Магнітно-резонансна томографія — метод інструментального дослідження, що дає змогу одночасно вивчати спорожнювання шлунка і його моторику [14, 33]. Але при використанні цього методу неможливе обстеження деяких пацієнтів, наприклад тих, що мають кардіостимулятори, феромагнітні або електронні імплантати середнього вуха, гемостатичні кліпси в центральній нервовій системі, також утруднене обстеження хворих з інсуліновими насосами й нервовими стимуляторами, протезованими клапанами серця й клаустрофобією, порушеною свідомістю й спастичними станами.

З початку відеокапсульного дослідження пацієнт проковтує відеокапсулу під час тестового сніданку, що згодом, пройшовши всю довжину шлунково-кишкового тракту, залишає організм природним шляхом [14, 33]. Стерильна одноразова відеокапсула, що містить мініатюрну відеокамеру з передавальним пристроєм, укладена у гладеньку полімерну оболонку, передає зображення із внутрішньої поверхні шлунково-кишкового тракту на записуючий прилад, що закріплений на поясі пацієнта. Надалі отримана інформація обробляється кваліфікованими фахівцями за допомогою персонального комп'ютера. Попри численні переваги наведених вище методів, відеокапсульна ендоскопія та магнітно-резонансна томографія практично не використовують у повсякденній діагностичній практиці через високу вартість досліджень.

З метою дослідження спорожнювання шлунка у практичній медицині найширше використовують ультрасонографічний метод. Результати ультразвукового дослідження моторики шлунка відповідають даним «золотого стандарту» — сцинтиграфії [14, 33, 34, 43]. Для оцінки моторно-евакуаторної функції шлунка використовують трансабдомінальний доступ. Дослідження проводять у ранкові години до та після прийому тестового сніданку. Склад тестового сніданку не стандартизований; тому можливо використання різних видів харчового навантаження — вуглеводного, умовно-білкового, умовно-жирового і водного. При ультразвуковому дослідженні шлунка оцінюється поздовжній і передньо-задній діаметри антрального відділу з наступним обчисленням швидкості спорожнювання шлунка за спеціальними формулами [14, 33, 34, 43]. На підставі отриманих даних, при виході досліджуваних показників за межі нормативних значень шлункове спорожнювання розцінюється як уповільнене або прискорене. Економічна доступність, висока

інформативність та відсутність протипоказань цього методу дослідження роблять ультрасонографію дуже привабливим способом діагностики діабетичного гастропарезу. Однак слід додати, що діагностика шлункових дисритмій з використанням трансабдомінального ультразвукового дослідження може бути утруднена в осіб з надлишком підшкірно-жирової клітковини.

Метод електрогастрографії (ЕГГ) був високо оцінений фахівцями під час вивчення електричної активності шлунка [14, 33, 34]. Процес запису електрогастрограми подібний до реєстрації електрокардіограми. Дослідження проводиться у ранкові години, натще-серце. Під час запису електрогастрограми пацієнт перебуває в положенні лежачи. По передній поверхні живота розташовують електроди, проектуючи їх на ділянку шлунка. Спочатку реєструється електрична активність шлунка натще. Після прийому навантажувального сніданку протягом 40—60 хв вивчається характер повільних хвиль, генерованих клітинами-пейсмейкерами шлунка. Внаслідок дослідження одержують дані про процентну реєстрацію тахігастрії (кількість повільних хвиль більше 4 за хвилину), брадігастрії (кількість повільних хвиль менш ніж 3 за хвилину) та нормогастрії. На жаль, ЕГГ не може бути використана для діагностики порушення спорожнювання шлунка, цей метод використовують тільки для діагностики електричної активності шлунка [33].

Наступні кілька методів уже не мають самостійного значення у процесі діагностики порушень шлункового спорожнювання через їхню малоінформативність або шкідливість. Гастроманометрометрія — метод, за допомогою якого може бути оцінена електрична й м'язова активність шлунка [14, 33]. Нині манометрометрію застосовують переважно у диференційній діагностиці гастропарезу з метою виключення ідіопатичної обструкції тонкого кишечника.

Рентгенологічне дослідження спорожнювання шлунка в сучасній світовій практиці майже не застосовують, це зумовлено великим променевим навантаженням, що одержує пацієнт у ході дослідження, а також наявністю нових більш безпечних й інформативних методів дослідження.

### Методи лікування

У лікуванні діабетичного гастропарезу виділяють два напрями: корекцію рівня глікемії й нормалізацію моторики шлунка. Заходи з досягнення нормоглікемії широко представлено в ендокринологічній літературі, тому надалі будуть розглядатися тільки методи корекції порушень моторики шлунка.

При лікуванні діабетичної гастропатії може бути використано кілька методів корекції — терапевтичні (фармакологічні й нефармакологічні) і хірургічні.

*Нефармакологічні методи терапії.* З немедикаментозних методів терапії в лікуванні діабетичної гастропатії використовують дієтичне харчування, акупунктуру, фітотерапію. Дієтичні рекомендації спрямовані на зменшення частки жирів та простих вуглеводів у раціоні хворого з метою нормалізації шлункового спорожнювання [35]. Стимуляція акупунктурних крапок за допомогою електричного струму робить сприятливу дію на блукаючий нерв та сприяє відновленню нормогастрії і зменшенню тахігастрії у хворих на діабетичний гастропарез [46].

*Медикаментозна терапія.* У терапії шлункових дисритмій найчастіше застосовуються фармакологічні препарати, що прискорюють шлунково-кишкову моторику. Натепер відомо кілька груп лікарських засобів, що мають прокінетичну активність: агоністи холінергічних рецепторів, антагоністи допаміну, агоністи каппа-опіоїдних рецепторів, антагоністи холецистокініну, агоністи серотонінових рецепторів, мотиліноміметики й медіатори симпатичної нервової системи [2]. Незважаючи на досить широкий вибір фармакологічних засобів, що стимулюють моторику шлунково-кишкового тракту, не кожен препарат може бути використаний у терапії шлункових дисритмій у осіб із супутнім цукровим діабетом.

Так, антагоністи холецистокініну (локсиглумід, лор-глумід) і аналоги соматостатину (октреотид) не часто використовуються в клінічній практиці у хворих на діабетичний гастропарез через недостатню вивченість або наявність значних побічних ефектів [2].

Інгібітори ацетилхолінестерази (бетанехол, неостигмін) поліпшують спорожнювання шлунка завдяки підвищенню амплітуди шлункових скорочень, не впливаючи на тиск в антральному та пілоричному відділах, а також й у дванадцятипалій кишці. Різке збільшення частоти скорочень гладенької мускулатури шлунка, індуковане препаратами цієї групи, знайшло клінічне застосування в терапії переважно гострих порушень моторики шлунково-кишкового тракту [2].

Застосування фармакологічних засобів, що володіють адренолітичними властивостями (фентоламін, пропранолол), також не одержало широкого поширення в корекції довгостроково існуючих гастроінтестинальних дисритмій [2].

Клінічне застосування агоніста каппа-опіоїдних рецепторів фетодозину виявило здатність цього препарату позитивно впливати на тільки на гіпокінетичні, але й на гіперкінетичні форми порушень моторики шлунково-кишкового тракту [2]. Однак використання цього препарату як прокінетика в окремому випадку у пацієнтів із вторинною шлунковою дисритмією діабетичного генезу виявилось неефективним [16].

Еритроміцин — препарат, що взаємодіє з рецепторами мотиліну та посилює секрецію останнього, цей препарат був першим, з якого почалася ера медикаментозної терапії діабетичного гастропарезу, заснованої на використанні прокінетиків. У цей час він є найбільш сильним прокінетиком в умовах парентерального лікування гострого порушення спорожнювання шлунка [35]. У рандомізованих дослідженнях була показана перевага еритроміцину над метоклопрамідом у терапії порушеного шлункового спорожнювання в осіб, що страждають на цукровий діабет [11], його внутрішньовенне введення швидше та довше діяло на евакуацію шлункового вмісту [24]. Однак такі побічні ефекти терапії еритроміцином, як висока ймовірність розвитку нудоти й блювоти, абдомінального болю та особливо гепатотоксичність та антибактеріальна дія, спричиняють розробку похідних еритроміцину, позбавлених подібних якостей. Отримані синтетичні комплексні аналоги еритроміцину поки не задовольняють своїх творців. Так, фармакологічна речовина АВТ 229 поліпшувала швидкість спорожнювання шлунка, але не зменшувала виразності диспептичного синдрому [44]; а застосування КС 11458

не впливало на евакуацію шлункового вмісту в осіб із цукровим діабетом [37].

Агоніст 5HT<sub>4</sub>-серотонінових рецепторів цизаприд має максимально виражений прокінетичний ефект порівняно з іншими групами лікарських засобів, що застосовуються в терапії шлункових дисритмій. Це зумовлено тим, що цизаприд стимулює послідовне та погоджене підвищення тиску спочатку в антральному і пілоричному відділах шлунка, а потім уже у дванадцятипалій кишці з одночасним розслабленням фундального відділу шлунка [35]. У багатьох рандомізованих і нерандомізованих трайлах [22, 35] показано його ефективність у поліпшенні шлункового спорожнювання. Також була доведена відсутність впливу цизаприду на рівень глікемії [4]. Однак нещодавно цей препарат був відкликаний фірмою-виробником з багатьох ринків збуту у зв'язку з можливістю розвитку небезпечних для життя серцевих аритмій на тлі терапії цизапридом. У цей час використання цього агоніста 5HT<sub>4</sub>-серотонінових рецепторів заборонено у пацієнтів, в яких на електрокардіограмі діагностовано збільшення інтервалу QT більше ніж 450 мс і порушення електролітного балансу, а також в осіб, що приймають лікарські препарати, які інгібують систему цитохрому P450 або подовжують інтервал QT. Такі строгі рамки призначення цизаприду ускладнюють його застосування в осіб, що страждають на цукровий діабет, бо більша частина з них має вияви автономної кардіопатії. Розробка нових агоністів 5HT<sub>4</sub> серотонінових рецепторів, позбавлених кардіотоксичних властивостей, завершилася створенням таких препаратів, як рензаприд і тегасерод. Рензаприд успішно пройшов клінічні випробування: він достовірно знижував час перебування їжі в шлунку й не мав серйозних побічних ефектів [23]. Нині проводиться вивчення клінічної ефективності часткового агоніста 5HT<sub>4</sub>-серотонінових рецепторів тегасероду, що не робить негативного впливу на серце [8]. Попри перші успіхи, можливості і безпека цих препаратів має бути доведена клінічними дослідженнями.

Метоклопрамід, що має кілька загальних механізмів дії — гноблення периферійних дофамінових та 5HT<sub>3</sub>-серотонінових рецепторів з одночасною стимуляцією 5HT<sub>4</sub>-серотонінових рецепторів, властива помірно виражена прокінетична активність. Виразність побічних ефектів в умовах тривалого застосування метоклопраміду (екстрапірамідні реакції, гіперпролактинемія, розвиток пізньої дискінезії) перевищує його позитивні прокінетичні і антиеметичні дії та обмежує клінічне використання препарату. Дослідження, присвячене вивченню можливості й безпеки тривалого застосування метоклопраміду [21] не змогло розставити всі крапки над «і», і в цей час це питання залишається відкритим і вимагає подальшого вивчення.

Домперідон, антагоніст периферичних дофамінових D<sub>2</sub>-рецепторів має яскраво виражений прокінетичний і незначний протиблювотний ефект. Домперідон погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр і практично не викликає побічних дій з боку центральної нервової системи, не має кардіотоксичного ефекту. У порівняльному рандомізованому дослідженні домперідон зарекомендував себе ліпше цизаприду — прекрасно прискорював евакуацію шлункового вмісту, нормалізував електричну активність

шлунка, зменшував кількість епізодів шлункових дисритмій, більше підвищував рівень метаболічного контролю й не мав значних побічних ефектів [13]. В інших рандомізованих дослідженнях домперідон підтвердив свої чудові властивості — поліпшував якість життя пацієнтів, добре переносився [41], мав мінімум побічних явищ порівняно з метоклопрамідом [9].

Ще одним препаратом, що блокує периферійні рецептори дофаміну, є левосультіпід. У нечисленних клінічних дослідженнях левосультіпід зменшував тривалість перебування харчової грудки в шлунку та знижував інтенсивність диспептичного синдрому, поліпшував контроль над глікемією [27]. Однак наявність нейрорептичної, антидепресивної й стимулювальної дій обмежують застосування цього препарату в осіб, схильних до гіперактивності, ажитації й ейфорії.

Існують одиничні публікації стосовно використання інших препаратів у терапії діабетичної гастропатії. Так, агоніст альфа-2-адренорецепторів клонідін розслаблює фундальний відділ шлунка, але не має вираженої прокінетичної дії, а його здатність зменшувати виразність диспептичних симптомів вчені зв'язують із гальмівним впливом на блювотний центр [15].

Селективний інгібітор фосфодіестерази, силденафил, сприяв релаксації та поліпшенню спорожнювання шлунка в пацієнтів, що мали стрептозотоциніндукований цукровий діабет. Проте клінічне застосування силденафилу в пацієнтів з нирковою недостатністю на тлі цукрового діабету не зробило позитивного впливу на швидкість евакуації твердої їжі з порожнини шлунка [10].

Гарну оцінку одержав ще один недавно синтезований прокінетик — itopride, що не тільки поліпшував спорожнювання шлунка й зменшував виразність диспептичного синдрому, а й мав потужну післядію — протягом 3 місяців від закінчення терапії підтримував адекватну моторику шлунка [19]. Однак цей препарат знаходиться на стадії клінічних випробувань та поки не має широкого клінічного застосування.

Існує кілька сучасних препаратів, що мають яскраво виражені прокінетичні властивості, які, однак, не зареєстровані в нашій країні як лікарські засоби. Йдеться про такі медикаменти, як грелін та іпалрестат.

Так, парентеральне введення греліну пацієнтам, що перенесли ваготомію або страждали на цукровий діабет, сприяло прискоренню шлункового спорожнювання [3]. Також спостерігалось скорочення часу евакуації шлункового вмісту на тлі застосування греліну в осіб з діабетичним гастропарезом у дослідженні, що було контрольоване за допомогою плацебо [30]. Під час цих досліджень не були зареєстровані серйозні побічні ефекти, що в сукупності зі значною клінічною ефективністю дало змогу Murray C.D. запропонувати розглядати аналоги греліну як новий клас прокінетичних засобів.

Іпалрестат (epalrestat) пригнічує фермент альдозоредуктазу, тим самим запобігаючи трансформації глюкози в сорбітол і ушкодженню останнім клітин кори головного мозку й коркового шару нирок, а також сітківки й кришталіка. Нещодавно з'явилася низка публікацій, присвячених застосуванню цього препарату не тільки з метою терапії діабетичної нейро-, ретино- і нефропатій, а й діабетичної гастропатії. Іпалрестат застосовували у лікуванні діабетичного

гастропарезу спочатку в пацюків [32], потім у людей [31]. У дослідженні, проведеному на гризунах [32], цей інгібітор альдозоредуктази поліпшував спорожнювання шлунка та не впливав на рівень глікемії. У хворих, що страждають на цукровий діабет, застосування ералгестат не тільки сприяло прискоренню моторики шлунка, але й поліпшенню спектральних показників варіабельності серцевого ритму [31].

Усі розглянуті вище способи медикаментозної терапії можуть бути використані для корекції такого виду діабетичної гастропатії, як уповільнене спорожнювання шлунка. У разі, коли в пацієнта із цукровим діабетом має місце прискорена евакуація їжі з порожнини шлунка, можливості медикаментозної корекції обмежені. Одним з гормонів, що сповільнює моторику шлунка, є амелін. Амелін синтезується разом з інсуліном  $\beta$ -клітинами підшлункової залози, він інгібує синтез глюкагону, гальмує спорожнювання шлунка й сприяє появі почуття насиченості [38]. У разі прискореної моторики може бути використаний синтетичний аналог амеліну — прамлінтид (pramlintide). Pramlintide дозволений до використання тільки в тих пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типів, які одержують інсулін короткої дії або його комбінацію з метформіном [38]. Одним зі значних побічних дій цього препарату є здатність провокувати розвиток гіпоглікемії, для запобігання якої необхідно знизити дозу короткого інсуліну на 50% перед прийомом pramlintide.

У випадках рефракторного до медикаментозної терапії порушення шлункової моторики на тлі цукрового діабету показано застосування інвазійних методик лікування (ендоскопічного або хірургічного).

Відносно новою методикою лікування діабетичного гастропарезу є ін'єкції ботуліністичного токсину в пілорус під час проведення гастроскопії, що спричиняє адекватне розкриття пілоричного сфінктера та повне спорожнювання шлунка [20], але короточасність лі-

кувального ефекту зумовлює необхідність проведення повторних ін'єкцій.

Хірургічне втручання показане у разі відсутності ефекту від перерахованих вище методів лікування або наявності протипоказань до застосування ботулінотерапії (схильність до атопії або захворювання на міастенію). Методики оперативної допомоги можуть бути різними. Найбільш сучасною й ефективною технологією є установка водія ритму у шлунок («gastric pacing») [26]. Уздовж великої кривизни в слизову оболонку вводяться 4 пари електродів із проміжками 2 або 3 см, причому дистальні електроди встановлюють на 2 см вище пілоруса. Застосування цього методу лікування значно поліпшило якість життя пацієнтів, знизило виразність диспептичного синдрому, але не зробило статистично значимого впливу на спорожнювання шлунка [26]. Паліативним методом хірургічної допомоги пацієнтам з діабетичним гастропарезом є гастростомія.

Таким чином, сьогодні доведено роль діабетичного гастропарезу як чинника, що знижує якість життя хворих на цукровий діабет. Попри значні успіхи у вивченні проблеми затриманого шлункового спорожнювання, донині немає відповіді на цілу низку запитань. Так, провідна теорія «автоваготомії» не здатна повністю пояснити розвиток і прогресування діабетичної гастропатії. Існує потреба у визначенні предикторів розвитку порушень моторики шлунка на тлі супутнього цукрового діабету. Питання патогенетичного лікування зазначеної патології ще далеке від вирішення. Остаточне не з'ясована необхідність та доцільність ерадикації *H. pylori* у цих хворих. Досі немає загальних рекомендацій щодо способу корекції діабетичної гастропатії (перелік та дозування препаратів залежно від тяжкості порушення моторики та ступеня компенсації цукрового діабету, доцільність використання комплексної терапії). Ці питання є актуальними та потребують подальшого ретельного вивчення.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Окорочов А.Н. Диагностика болезней внутренних органов.— М.— 2000.— 565 с.
2. Фролькис А.В. Современная фармакология в гастроэнтерологии.— СпецЛит.— 2000.— 190 с.
3. Binn M., Albert C., Gougeon A. et al. Ghrelin gastrokinetic action in patients with neurogenic gastroparesis // *Peptides*.— 2006.— № 1.— P. 17.
4. Braden B., Enghofer M., Schaub M. et al. Long-term cisapride treatment improves diabetic gastroparesis but not glycaemic control // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2002.— N 16 (7).— P. 1341—1346.
5. Bytzer P. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus — A population based survey of 15000 adults // *Archives of Internal Medicine*.— 2001.— N 161 (16).— P. 1989—1996.
6. Candelli M. Helicobacter pylori, gastrointestinal symptoms, and metabolic control in young type I diabetes mellitus // *Pediatrics*.— 2003.— N 111 (4).— P. 800—803.
7. Candelli M., Rigante D., Marietti G. et al. Helicobacter pylori eradication rate and glycemic control in young patients with type 1 diabetes // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*— 2004.— N 38 (4).— P. 422—425.
8. Crowell M. The effect of tegaserod, a 5-HT<sub>4</sub> receptor agonist, on gastric emptying in a murine model // *Neurogastroenterology and motility*.— 2005.— Vol. 17, Is. 5.— P. 738.
9. Dimitrascu D. Domperidone versus metoclopramide in the treatment of diabetic gastroparesis // *Am. J. Gastroenterol.*— 2000.— Vol 95, Is. 1.— P. 316.
10. Dishy V., Cohen Pour M., Feldman L. et al. The effect of sildenafil on gastric emptying in patients with end-stage renal failure and symptoms of gastroparesis // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 2004.— N 76 (3).— P. 281—286.
11. Erbas T., Varoglu E., Erbas B. et al. Comparison of metoclopramide and erythromycin in the treatment of diabetic gastroparesis // *Diabetes Care*.— 1993.— N 16 (11).— P. 1511—1514.
12. Forster J., Damjanov I., Lin Z. et al. Absence of the interstitial cells of Cajal in patients with gastroparesis and correlation with clinical findings // *J. Gastrointest. Surg.*— 2005.— N 9 (1).— P. 102—108.
13. Franzese A., Borrelli O., Corrado G. et al. Domperidone is more effective than cisapride in children with diabetic gastroparesis // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2002.— N 16 (5).— P. 951—957.
14. Horowitz M., O'Donovan D., Jones K.L. et al. Gastric emptying in diabetes: clinical significance and treatment // *Diabet. Med.*— 2002.— N 19 (3).— P. 177—194.
15. Huilgol V., Evans J., Hellman R.S., Soergel K.H. Acute effect of clonidine on gastric emptying in patients with diabetic gastropathy and controls // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2002.— N 16 (5).— P. 945—950.
16. Jones K.L., Wishart J.M., Berry M.K. et al. Effects of fedotzine on gastric emptying and upper gastrointestinal symptoms



in diabetic gastroparesis // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2000.— N 14 (7).— P. 937—943.

17. Jones K.L. Helicobacter Pylori infection is not associated with delayed gastric emptying or upper gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus // *Dig. Dis. Sci.*— 2002.— N 47 (4).— P. 704—709.

18. Keith-Ferris J. The quality of live issues for patients with gastroparesis. [www document] URL [http://www.niddk.nih.gov/federal/ddicc/minutes\\_4-2-04.pdf](http://www.niddk.nih.gov/federal/ddicc/minutes_4-2-04.pdf).

19. Kojcecky V., Adamikova A., Bernatek J., Bakala J. 12 week itopride therapy for gastroparesis improved gastric emptying and dyspeptic symptoms without change of long-term control of diabetes // *Gut.*— 2005.— N 54 (Suppl. VII).— P. 253.

20. Lacy B.E., Crowell M.D., Schettler-Duncan A. et al. The treatment of diabetic gastroparesis with botulinum toxin injection of the pylorus // *Diabetes Care.*— 2004.— N 27 (10).— P. 2341—2347.

21. Lata P.F., Pigarelli D.L. Chronic metoclopramide therapy for diabetic gastroparesis // *Ann. Pharmacother.*— 2003.— N 37 (1).— P. 122—126.

22. Linke R., Meier M., Muenzing W. et al. Prokinetic therapy: what can be measured by gastric scintigraphy? // *Nucl. Med. Commun.*— 2005.— N 26 (6).— P. 527—533.

23. Mackie A.D., Ferrington C., Cowan S. et al. The effects of renzapride, a novel prokinetic agent, in diabetic gastroparesis // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 1991.— N 5 (2).— P. 135—142.

24. Maganti K. Oral erythromycin and symptomatic relief of gastroparesis: A systematic review // *Am. J. Gastroenterol.*— 2003.— N 98 (2).— P. 259—263.

25. Marrollo M. Increased prevalence of Helicobacter pylori in patients with diabetes mellitus // *Digestive and Liver Disease.*— 2001.— N 33 (1).— P. 21—29.

26. McCallum R. Gastric pacing: is this option for all patients? [www document] URL [http://www.niddk.nih.gov/federal/ddicc/minutes\\_4-2-04.pdf](http://www.niddk.nih.gov/federal/ddicc/minutes_4-2-04.pdf).

27. Melga P., Mansi C., Ciuchi E. et al. Chronic administration of levosulpiride and glycemic control in IDDM patients with gastroparesis // *Diabetes Care.*— 1997.— N 20 (1).— P. 55—58.

28. Migdalis L., Thomaidis T., Chairopoulos C. et al. Changes of gastric emptying rate and gastrin levels are early indicators of autonomic neuropathy in type II diabetic patients // *Clin Auton Res.*— 2001.— N 11 (4).— P. 259—263.

29. Murakami N., Hayashida T., Kuroiwa T., Nakahara K. Role for central ghrelin in food intake and secretion profile of stomach ghrelin in rats // *J. Endocrinol.*— 2002.— N 174 (2).— P. 283—288.

30. Murray C.D., Martin N.M., Patterson M., Taylor S.A. Ghrelin enhances gastric emptying in diabetic gastroparesis: a double blind, placebo controlled, crossover study // *Gut.*— 2005.— N 54 (12).— P. 1693—1698.

31. Okamoto H., Nomura M., Nakaya Y. et al. Effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic neuropathy and gastroparesis // *Intern Med.*— 2003.— N 42 (8).— P. 655—664.

32. Oya M., Hosokawa M., Tsukada H. et al. Effects of an aldose reductase inhibitor on gastroenteropathy in streptozotocin-diabetic rats // *Diabetes Res. Clin. Pract.*— 2003.— N 62 (2).— P. 69—77.

33. Parkman H. Overview of the Epidemiology, Clinical Aspects, Diagnosis and Economic Burden of Gastroparesis. [www document] URL [http://www.niddk.nih.gov/federal/ddicc/minutes\\_4-2-04.pdf](http://www.niddk.nih.gov/federal/ddicc/minutes_4-2-04.pdf).

34. Perusicova J. Gastrointestinal complications in diabetes mellitus // *Vnitř Lek.*— 2004.— N 50 (5).— P. 338—343.

35. Rayner C.K., Horowitz M. New management approaches for gastroparesis // *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.*— 2005.— N 2 (10).— P. 454—462.

36. Revicki D.A., Rentz A.M., Dubois D. et al. Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI): development and validation of a patient reported assessment of severity of gastroparesis symptoms // *Qual Life Res.*— 2004.— N 13 (4).— P. 833—844.

37. Russo A., Stevens J.E., Giles N. et al. Effect of the motilin agonist KC 11458 on gastric emptying in diabetic gastroparesis // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2004.— N 20 (3).— P. 333—338.

38. Ryan G.J., Jobe L.J., Martin R. Pramlintide in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus // *Clin. Ther.*— 2005.— N 27 (10).— P. 1500—1512.

39. Sanders K. Remodeling of the Rhythmo-neuromuscular Apparatus in Diabetes. [www document] URL [http://www.niddk.nih.gov/federal/ddicc/minutes\\_4-2-04.pdf](http://www.niddk.nih.gov/federal/ddicc/minutes_4-2-04.pdf).

40. Siddique R. Quality of life in US national sample of adults with diabetes and motility — related upper gastrointestinal symptoms // *Dig. Dis. Sci.*— 2002.— N 47 (4).— P. 683—689.

41. Silvers D., Kipnes M., Broadstone V. et al. Domperidone in the management of symptoms of diabetic gastroparesis: efficacy, tolerability, and quality-of-life outcomes in a multicenter controlled trial. DOM-USA-5 Study Group // *Clin. Ther.*— 1998.— N 20 (3).— P. 438—453.

42. Stanciu O.G., Trifan A., Sfarmi C. et al. Helicobacter pylori infection in patients with diabetes mellitus // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.*— 2003.— N 107 (1).— P. 59—65.

43. Stassen M.P., Clinique A., Renard, Herstal. Diabetic gastroparesis // *Rev. Med. Liege.*— 2005.— N 60 (5—6).— P. 509—15.

44. Talley N.J., Verlinden M., Geenen D.J. et al. Effects of a motilin receptor agonist (ABT-229) on upper gastrointestinal symptoms in type 1 diabetes mellitus: a randomised, double blind, placebo controlled trial // *Gut.*— 2001.— N 49 (3).— P. 395—401.

45. Talley N.J. Psychological distress is linked to gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus // *Am. J. Gastroenterol.*— 2001.— N 96 (4).— P. 1033—1038.

46. Wang L. Clinical observation on acupuncture treatment in 35 cases of diabetic gastroparesis // *J. Tradit. Chin. Med.*— 2004.— N 24 (3).— P. 163—165.

47. Watkins C.C. Insulin restores neuronal nitric oxide synthase expression and function that is lost in diabetic gastropathy // *J. Clin. Invest.*— 2000.— N 106 (3).— P. 373—384.

48. Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 // *Diabetes Care.*— 2004.— N 27(5).— P. 1047—1053.

49. Wiley J. Pathogenesis of gastroparesis. [www document] URL [http://www.niddk.nih.gov/federal/ddicc/minutes\\_4-2-04.pdf](http://www.niddk.nih.gov/federal/ddicc/minutes_4-2-04.pdf).

## ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ГАСТРОПАТИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Г.Д. Фадеенко, Т.Л. Можина

В обзоре представлены современные взгляды о роли замедленного опорожнения желудка в формировании диабетического гастропареза у лиц, страдающих сахарным диабетом. Указано влияние аутоваготомии, инфекции Helicobacter pylori, грелина, оксидативного и психологического стрессов, а также контроля уровня гликемии в развитии диабетической гастропатии. Показаны основные пути коррекции диабетической гастропатии.

## DIABETIC GASTROPATHY: MODERN STATE OF THE PROBLEM

G.D. Fadeenko, T.L. Mojina

The review presents the modern views on the role of the delay of stomach emptying in gastroparesis formation in patients with diabetes mellitus. The role is highlighted for such factors as autovagotomy, Helicobacter pylori infection, ghrelin, oxydative stress and psychological distress in the development of diabetic gastropathy as well as of glycaemia level control. The main ways of diabetic gastropathy correction are shown.