

УДК 616.37: 613.33-009.1

DOI: 10.24026/1818-1384.2(58).2017.105532

ДИАБЕТИЧЕСКИЙ ГАСТРОПАРЕЗ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ



С.М. Ткач

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины

Гастропарез – синдром, характеризующийся замедлением скорости опорожнения желудка (от твердой и/или жидкой пищи) при отсутствии признаков его механической обструкции. Кардинальными симптомами гастропареза являются постпрандиальное чувство переполнения в эпигастрии (чувство раннего насыщения), тошнота, рвота, вздутие живота и эпигастральная боль/дискомфорт, наблюдающиеся в течение трех месяцев и более [11, 12, 41].

Гастропарезом чаще страдают женщины, которые в одном большом исследовании составили 87% всех больных. Установлено, что скорость опорожнения желудка у женщин медленнее, чем у мужчин, особенно в позднюю фазу менструального цикла, что обусловлено ингибирующим действием прогестерона на сократимость желудка [31].

Этиология и классификация гастропареза

Подавляющее большинство всех случаев гастропареза приходится на три основных этиологических типа – идиопатический (около 36% всех случаев), диабетический (около 29% всех случаев) и постхирургический (около 13% всех случаев) [11, 12]. Причина идиопатического гастропареза до конца неясна, хотя в большинстве случаев предполагается вирусный генез (вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, другие вирусы герпеса). При сахарном диабете (СД) гастропарез возникает вследствие плохо контролируемой гликемии, развития автономной и энтерической нейропатии, уменьшения числа интерстициальных клеток Кахала [14, 19, 20, 42]. Постхирургический гастропарез чаще всего развивается после

проведения ваготомий, фундопликации по Ниссену и бариатрических операций на желудке. Более редкие причины гастропареза включают в себя другие эндокринные (гипотиреоз, гипо- и гиперпаратиреоз) и неврологические (паркинсонизм) расстройства, заболевания соединительной ткани (склеродермия), хроническую почечную недостаточность, паранеопластические заболевания. Нередко причиной преходящего ятрогенного гастропареза могут быть лекарственные средства, такие как опиоиды, трициклические антидепрессанты, блокаторы кальциевых каналов, холинолитики, некоторые противодиабетические средства (аналоги глюкагоноподобного пептида 1 - GLP-1), допаминовые агонисты, прогестерон-содержащие средства, циклоспорин, клонидин, препараты лития, никотин и др. [41]. Все установленные этиологические факторы гастропареза приведены в таблице 1.

В зависимости от выраженности симптоматики гастропарез делят на 3 степени тяжести [12, 47]. При легком гастропарезе (1 степень) симптомы относительно легко контролируются, потери массы тела при обычной или слегка модифицированной диете нет. Гастропарез средней степени тяжести является компенсированным, характеризуется умеренно выраженными симптомами, частично контролируемые при помощи фармакотерапии, модификации питания и стиля жизни. Наконец, тяжелый гастропарез характеризуется рефрактерностью симптомов и декомпенсацией функции желудка, несмотря на фармакотерапию, частыми обращениями к врачу и госпитализациями, невозможностью поддерживать достаточный

Этиологические факторы гастропареза (необструктивного замедления опорожнения желудка)

1. Идиопатический гастропарез	
2. Сахарный диабет	
3. Постхирургический гастропарез	Ваготомия, частичная резекция желудка, после бариатрических операций, после фундопликации по Ниссену, после трансплантации легких, комплекса сердце-легкие
4. Гастроинтестинальные расстройства, ассоциированные с замедлением опорожнения желудка	Хроническая интестинальная псевдообструкция, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ахалазия, язвы желудка, атрофический гастрит, функциональная диспепсия, гипертрофический пилоростеноз, целиакия
5. Не гастроинтестинальные расстройства, ассоциированные с замедлением опорожнения желудка	Анорексия, неврологические заболевания (опухоль, паркинсонизм); коллагеновые болезни (склеродермия, системная красная волчанка, амилоидоз); эндокринные и метаболические расстройства (дисфункция щитовидной и паращитовидных желез, хроническая почечная недостаточность); желудочные инфекции; хроническая мезентериальная ишемия; опухоль-ассоциированный (паранеопластический) гастропарез; медикаментозно-ассоциированный гастропарез

уровень питания при пероральном приеме пищи. Такие пациенты, кроме медикаментозной комбинированной терапии, нередко требуют проведения энтерального или парентерального питания, эндоскопического или хирургического лечения.

Эпидемиология гастропареза

Точную распространенность и социально-экономическое значение гастропареза оценить довольно тяжело ввиду неполной корреляции симптоматики гастропареза со скоростью опорожнения желудка и значительно более высоким уровнем диагностики гастропареза в академических медицинских центрах, чем на этапе первичной медицинской помощи. Тем не менее, считается, что гастропарезом, выраженным в той или иной степени, может страдать до 4% всей взрослой популяции [11]. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в США, распространенность гастропареза составила 24,2 на 100000 населения, причем для мужчин – 9,6, для женщин – 37,8 на 100000 населения. Уровень заболеваемости гастропарезом в США в 1996-2006 гг. составил 2,4 для мужчин и 9,8 для женщин [12, 50]. По данным эпидемиологического исследования в Olmsted County (Миннесота, США), кумулятивный

уровень заболеваемости гастропарезом составил 4,8% для пациентов с СД 1 типа, 1% для больных СД 2 типа и 0,1% для пациентов без диабета [16, 31]. С возрастом уровень заболеваемости возрастает.

Установлено, что диабетический гастропарез в типичных случаях развивается при существовании СД более 10 лет, чаще – у пациентов с СД 1 типа, имеющих нейропатию, нефропатию и ретинопатию. Хотя гастропарез чаще встречается при СД 1 типа, значительно большее абсолютное число пациентов с СД 2 типа объясняет и более высокую распространенность гастропареза, ассоциированного с СД 2 типа. Дополнительным фактором риска развития гастропареза у больных СД 2 типа является терапия инкретинами (аналогами GLP-1) [10, 23]. По данным некоторых исследований, проведенных в специализированных медицинских центрах, гастропарез, задокументированный при скинтиграфии как снижение скорости опорожнения желудка, имел место в среднем у 40% (25-55%) больных СД 1 типа и у 30% больных СД 2 типа [5].

Симптоматика и естественное течение гастропареза

При детальном обследовании 146 больных с гастропарезом тошнота имела место у 92%, рвота – у 84%, вздутие живота – у 75% и чувство

раннего насыщения – у 60% больных [12, 13, 24]. Абдоминальная боль или дискомфорт отмечаются у 49%-89% больных с гастропарезом, хотя обычно и не являются доминирующими симптомами. Симптомы гастропареза неспецифичны и могут имитировать структурную патологию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такую как пептическая язвенная болезнь, частичная желудочная или тонкокишечная непроходимость, рак желудка или панкреатобилиарные расстройства. Кроме того, нередко имеется перекрест (оверлэп) симптомов гастропареза и функциональной диспепсии, при которой у большей части больных (при постпрандиальном дистресс-синдроме) также имеется замедление скорости опорожнения желудка. Среди осложнений гастропареза рассматриваются развитие рефлюкс-эзофагитов, синдрома Мэллори-Вейса и формирование безоаров желудка [11, 41].

Как правило, диабетический гастропарез склонен к персистенции симптоматики, даже несмотря на адекватный гликемический контроль. Он существенно снижает качество жизни практически во всех сферах (физической, психоэмоциональной, ментальной, социальной и др.) независимо от наличия других коморбидных факторов, таких как возраст, курение, алкоголь или тип СД [33, 48].

По данным одного из исследований, среди 86 пациентов с СД, наблюдавшихся не менее 9 лет, гастропарез после учета других осложнений не ассоциировался с повышенной смертностью. Главными причинами смерти (в среднем, через 6 лет), были кардиоваскулярные и почечные осложнения. Из 62 оставшихся в живых пациентов снижение скорости опорожнения желудка от твердой пищи было зафиксировано у 32 пациентов (52%), от жидкой пищи – у 18 пациентов (29%), а эзофагеальный транзит был нарушен у 17 больных (27%). Среди умерших продолжительность СД ($P = 0,048$) и степень тяжести нейропатии ($P = 0,046$), ретинопатии ($P = 0,017$) и нарушение эзофагеального транзита ($P = 0,017$) были достоверно выше, чем у оставшихся в живых пациентов [8, 33]. В то же время, другие исследователи (Jung et al.) предоставили убедительные доказательства о том, что наличие гастропареза ассоциируется с повышенной заболеваемостью и смертностью, повышением числа госпитализаций, в том числе ургентных, и увеличением объема медицинской помощи [31]. Пациенты с СД 1 и 2 типа и задокументированным

гастропарезом достоверно чаще имели гипертензию и другие кардиоваскулярные осложнения, а также ретинопатию, связанные с развитием микро- и макроангиопатий и неадекватным гликемическим контролем [49].

Механизмы развития диабетического гастропареза (ДГ)

Опорожнение желудка зависит от тонуса фундального отдела желудка и фазовых сокращений его антрального отдела параллельно с торможением пилорической и дуоденальной сократимости. Оно требует четкого взаимодействия между гладкомышечной мускулатурой, энтерической и автономной нервной системами, специализированными клетками – водителями желудочного ритма и интерстициальными клетками Кахаля (ICC). При СД имеется целый ряд отклонений, потенциально способствующих развитию моторной дисфункции желудка, таких как автономная нейропатия, энтерическая нейропатия, вовлекающая как стимулирующие, так и ингибирующие нервы, аномалии со стороны ICC, острые колебания гликемического профиля, применение препаратов-инкретинов для лечения СД, психосоматические факторы и др. [10, 25, 29, 39].

Гипергликемия сама по себе способна обратимо ухудшать моторику желудка и снижать эффективность прокинетиков. Она снижает сократимость антрального отдела желудка и угнетает 3-ю антральную фазу мигрирующего моторного комплекса, способствует релаксации фундального отдела желудка, повышает сократимость его пилорического отдела, вызывает желудочную дисритмию (преимущественно, тахигастрию), вследствие чего скорость опорожнения желудка существенно замедляется [5, 7, 27, 30]. Нормализация гликемии у пациентов с СД стабилизирует миоэлектрическую активность желудка и ускоряет опорожнение желудка.

Автономная нейропатия при диабетическом гастропарезе наблюдается очень часто. Исследование эффектов, опосредованных блуждающим нервом, продемонстрировало угнетение при ДГ панкреатической и желудочной секреции. Считается, что дисфункция блуждающего нерва опосредует некоторые острые эффекты гипергликемии, поскольку схожие эффекты наблюдаются при выполнении поддиафрагмальной ваготомии. В некоторых морфологических

исследованиях обнаруживали демиелинизацию блуждающего нерва. Схожие изменения описаны также в аксонах и дендритах паравертебральных симпатических ганглиев, что подтверждает повреждение при ДГ как парасимпатического, так и симпатического компонента автономной нервной системы. При восстановлении нормального гликемического контроля после трансплантации клеток поджелудочной железы диабетическая автономная нейропатия, по крайней мере, частично обратима, что сопровождается улучшением функции желудка [25, 39, 42, 44].

Экспериментальный ДГ развивается в результате повышения уровня оксидативного стресса, вызванного снижением уровня гемоксигеназы-1 – важной цитопротективной молекулы, препятствующей оксидативному повреждению. Усиление экспрессии гемоксигеназы-1 предохраняет от развития ДГ и восстанавливает опорожнение желудка у экспериментальных мышей и крыс. Исследование на лабораторных животных и добровольцах также показали, что наиболее характерным желудочным клеточным дефектом при ДГ является потеря экспрессии нейронального оксида азота (nNOS), не связанная с уменьшением числа самих нейронов. Это предполагает, что восстановление экспрессии nNOS может быть привлекательной терапевтической целью при ДГ [4, 15, 22, 32].

Важным механизмом развития ДГ также является потеря числа ICC. Этот феномен является наиболее характерной нейропатологической аномалией и при диабетическом, и при идиопатическом гастропарезе. ICC выполняют в ЖКТ множественные функции, в том числе генерируют медленные волны, контролирующие сократимость гладких мышц, участвуют в нейротрансмиссии и нейротрансдукции, а также в формировании мембранного градиента гладкомышечных клеток. При ДГ возникает дисбаланс между процессами повреждения и восстановления ICC, чему способствует инсулинопения, недостаток инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) и оксидативный стресс. Поскольку инсулин и IGF-1 способствуют выработке фактора стволовых клеток, приводящего к росту гладкомышечных клеток, они рассматриваются как важные факторы выживания ICC, а их недостаток для ICC крайне опасен [20, 26, 28, 34]. Воздействие на резидуальные стволовые клетки или их трансплантация в настоящее

время рассматривается как новая перспективная терапевтическая стратегия при ДГ.

Диагностика гастропареза

Гастропарез диагностируется при инструментальном документировании замедления опорожнения желудка у пациентов, имеющих характерные симптомы, после исключения других потенциальных причин симптомов и обструкции при проведении верхней эндоскопии или рентгенологического обследования желудка. Косвенным признаком неэффективного опорожнения желудка и гастропареза является наличие в желудке остатков съеденной накануне пищи при проведении утренней эндоскопии при отсутствии структурных изменений. В тех случаях, когда симптоматика отсутствует, вместо термина гастропарез следует использовать термин замедление опорожнения желудка.

Документация замедленного желудочного опорожнения включает в себя сцинтиграфическую оценку скорости опорожнения желудка от твердой пищи. Американское общество нейрогастроэнтерологии и моторики (ANMS) вместе с Обществом ядерной медицины утвердили сцинтиграфию с тестовым завтраком (меченный низкомолекулярный жир яичного белка с тостом и джемом) и сканированием через 1, 2 и 4 часа после приема пищи как стандартизированный протокол диагностики гастропареза [2]. Легкая задержка опорожнения желудка составляет 11-15%, умеренная – 16-35% и тяжелая – более 35% за 4 часа.

В качестве альтернативных методов оценки скорости опорожнения желудка разработаны так называемые офисные тесты, такие как электрогастрография, ¹³C-октаноевый дыхательный тест и капсула SmartPill [12, 40].

При дыхательном тесте ¹³C-октаноевая кислота, растворенная в яичнице-болтушке, эвакуируясь из желудка, попадает в тонкую кишку, где абсорбируется и метаболизируется с выделением ¹³CO₂, уровень которого в дальнейшем регистрируется инфракрасным анализатором стабильных изотопов. Данный тест дает возможность количественного определения скорости опорожнения желудка (в норме время полувыведения менее 75 минут, коэффициент опорожнения более 3,1). При этом отсутствует лучевая нагрузка, поэтому его можно проводить детям, беременным, послеоперационным больным,

данные легко воспроизводимы, тест может проводиться многократно [11, 12].

Другой тест - это сравнительно недавно разработанная инновационная методика с помощью одноразовой капсулы SmartPill (SmartPill Corp, Buffalo, Нью-Йорк), позволяющей одновременно измерять рН, давление и температуру на протяжении всего ЖКТ. Полученные данные передаются по беспроводной технологии и регистрируются принимающим устройством, которое пациент носит с собой на поясе. Эти физиологические измерения по изменению рН и других показателей позволяют точно определить время опорожнения желудка, а также общее время транзита и тонко-толстокишечное время транзита.

Современные подходы к ведению больных с гастропарезом

В основе лечения тошноты и рвоты при гастропарезе лежит выявление главного заболевания и устранения их возможных причин. В соответствии с принципом доказательности, основные направления лечения больных с гастропарезом включают следующее: 1) коррекция

водного баланса, электролитов и недостаточности питания; 2) выявление и лечение основных причин данной патологии; 3) уменьшение или устранение симптомов, в первую очередь - тошноты и рвоты [1, 12, 23, 41].

В таблице 2 представлены различные варианты лечения, которые в настоящее время применяются в клинике. Лечение рекомендуется проводить в соответствии с тяжестью симптомов по принципу «шаг за шагом» [12].

Диета и контроль гликемии. Модификация диеты является основой лечения гастропареза. Желательно обеспечить прием пищи часто и небольшими порциями. Бывает очень полезной замена твердой пищи на жидкую или полужидкую. Выбор жидкой пищи обусловлен тем, что жидкости движутся в кишечнике под действием силы тяжести и градиента гастро-дуоденального давления и не зависят от работы пилорического сфинктера, функция которого у пациентов с тяжелой задержкой опорожнения желудка может быть нарушена. Белки и жиры замедляют опорожнение желудка, поэтому продукты с этими пищевыми компонентами также должны быть исключены.

Таблица 2

Современные рекомендации по лечению гастропареза по принципу «шаг за шагом»

Психологические методики	Контроль гликемии	Диета	Прокинетики	Противорвотные средства	Контроль боли
Эмпатия и образование	Комбинация инсулинов длительного и короткого действия	Прием пищи маленькими порциями, с низким содержанием волокон/жира	Метоклопрамид или эритромицин	Фенотиазин или антагонист допаминовых рецепторов	Ацетаминофен или НПВП
Группы поддержки пациентов	Инсулиновая помпа	Преобладание жидкой пищи	Метоклопрамид или эритромицин	Антагонисты мускариновых рецепторов либо 5HT ₃ -антагонисты	Трамадол или проксифен
Стимулирующая или расслабляющая терапия	Трансплантация поджелудочной железы	Питание через зонд	Домперидон	Трициклические антидепрессанты	Трициклические антидепрессанты
Гипноз		Кратковременное парентеральное питание; еюностомиа	Инъекция ботулотоксина в привратник	Тетрагидро-каннабинол, лоразепам или альтернативная терапия; электростимуляция желудка	Новые ТЦА или СИОЗС; фентанил или метадон; проводниковая анестезия

Примечание: ТЦА – трициклические антидепрессанты; НПВП – нестероидные противовоспалительные средства; СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Другие питательные вещества, способствующие замедлению скорости опорожнения желудка, такие как высшие жирные кислоты, могут применяться только в жидком виде. Незаменимые жирные кислоты, аминокислоты и витамины в жидкой форме также обычно хорошо переносятся. Пациентам с тяжелым гастропарезом, которые не в состоянии переносить модифицированное пероральное питание, может потребоваться зондовое питание или даже выполнение еюностомии. Переход на парентеральное питание можно проводить только на короткий срок, поскольку это может привести к таким осложнениям как тромбозы и/или инфекция [23].

Гипергликемия также провоцирует задержку опорожнения желудка. Исследования показали, что у пациентов с диабетом контроль уровня сахара в крови может улучшить опорожнение желудка и уменьшить симптомы, характерные для гастропареза; однако, эта гипотеза требует детального изучения [5]. Во всех случаях у больных сахарным диабетом с гастропарезом необходимо измерение 2-часового постпрандиального уровня глюкозы в крови. Неконтролируемое опорожнение желудка в сочетании с экзогенным введением инсулина может привести к гипогликемии, поэтому частый контроль сахара в крови является обязательным. Показатели гликемии можно скорректировать с помощью диеты и медикаментозной терапии. В дополнение к инсулину длительного действия, принятому утром, чтобы предотвратить глубокую постпрандиальную гипергликемию, сразу после приема пищи также должны применяться короткодействующие препараты инсулина [11].

Медикаментозное лечение. Медикаментозную терапию гастропареза можно разделить на прокинетиическую и противорвотную терапию. Пациентам с постоянным наличием симптомов рекомендована комбинация из этих препаратов.

Противорвотные средства. Использование препаратов типа прохлорперазина, прометазина и триметобензамида обычно останавливает тошноту в типичных случаях. Исследования по сравнению эффективности этих препаратов пока отсутствуют. Ондансетрон является более дорогим препаратом и, как правило, применяется в последнюю очередь [23]. Он доступен в форме таблеток внутрь, а также в виде растворимых таблеток, принимаемых сублингвально, и в жидкой форме для внутривенного введения. У

пациентов с рвотой употребление 8 мг препарата сублингвальным путем имеет преимущества над пероральным употреблением и при необходимости используется до трех раз в день. Чаще применяется у госпитализированных пациентов с непрерывной рвотой, или невосприимчивых к пероральной форме препарата. Лучшим является использование максимальных доз во время обострения симптомов и соответствующее постепенное уменьшение доз при ремиссии. Новые противорвотные средства, такие как антагонисты рецепторов нейрокина (например, апрепитант), которые предназначены для вызванной химиотерапией тошноты, для использования в лечении гастропареза пока не изучались [17].

Прокинетиическое средства, такие как метоклопрамид, могут быть использованы в виде монотерапии или в комбинации с противорвотными препаратами. К сожалению, метоклопрамид в связи с большой частотой побочных эффектов применяется все реже и реже. Если же метоклопрамид все же применяется, с пациентом должны обсуждаться его центральные кратко- и долгосрочные побочные эффекты, связанные с так называемой тардивной дискинезией [45]. Могут быть также использованы низкие дозы эритромицина (125 мг внутрь 2-3 раза в день), поскольку эритромицин активизирует мотилиновые рецепторы, стимулирует сокращения антрального отдела желудка и улучшает моторику желудка. Лечение эритромицином также может быть ограничено в связи с развитием побочных эффектов при применении его в высоких дозах, таких как тошнота или рвота, и развитием тахифилаксии (как правило, после месяца ежедневного использования). Лучшие результаты можно получить при применении другого макролида - азитромицина [37].

В последнее время из прокинетиков наиболее часто применяется домперидон, хотя его использование в США полностью FDA не одобрено. Лечение этим препаратом не покрывается страховкой, поэтому за рубежом пациентам приходится дополнительно платить за него от 50 до 100 долларов США в месяц. Домперидон, как и метоклопрамид, блокируют дофаминовые рецепторы 2 типа в хеморецепторной триггерной зоне и дополнительно к периферическому прокинетиическому действию, также имеет и противорвотный эффект [43, 46]. В последнее время все чаще применяются более современные и безопасные прокинетика, такие как итоприд

и прукалопрід [6, 9]. Среди новых изучаемых в настоящее время препаратов следует отметить агонисты рецепторов грелина, которые показали способность ускорять опорожнение желудка у больных с диабетическим гастропарезом, а также лечение стволовыми клетками [18].

Пока нет препаратов, которые были бы в равной степени эффективны для лечения абдоминальной боли, ассоциированной с замедленным опорожнением желудка. Механизм абдоминальной боли в таких случаях неизвестен, однако предполагается, что она может быть следствием перерастяжения желудка и/или висцеральной гиперчувствительности. Для ее коррекции всегда пробуют применять комбинацию ингибиторов протонной помпы и прокинетики, однако результаты лечения не всегда бывают удовлетворительными. Во всех случаях следует избегать применения наркотических веществ, так как эти препараты усугубляют замедление опорожнения желудка и имеют способность вызывать сильную зависимость, а отдавать предпочтение НПВП [12].

Психотропные вещества, такие как ТЦА, могут способствовать уменьшению выраженности таких симптомов как тошнота, рвота и/или абдоминальная боль, вызванная парезом желудка. Вероятным механизмом такого влияния могло бы быть угнетение передачи импульсов в ЦНС, способствующих развитию упомянутых симптомов, однако данные, подтверждающие это, пока отсутствуют. Используемые дозы ТЦА всегда меньше, чем для лечения депрессий. Рекомендуемая доза амитриптилина - от 10 до 25 мг перед сном. Если через 4 недели улучшения не наблюдается, доза может постепенно быть увеличена на 10-25 мг до достижения дозы 50-75 мг перед сном. Побочные эффекты типичны и приводят к отмене и замене препарата у 25% пациентов. К сожалению, амитриптилин обладает антихолинергическим действием и сам по себе может замедлять эвакуацию из желудка [1, 23]. Вторичные амины, такие как нортриптилин и дезипрамин, имеют меньше побочных эффектов и менее выраженные антихолинергические свойства. Кроме ТЦА могут применяться и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), однако достоверных данных в отношении их эффективности при гастропарезе пока недостаточно [35].

Среди альтернативных методов поначалу с энтузиазмом был встречен метод лечения пареза

желудка инъекцией ботулинового токсина А в пилорический отдел желудка. Поскольку ботулотоксин уменьшает холинергическую передачу, его инъекция в пилорический отдел желудка предположительно уменьшает тонус пилорического сфинктера, что может способствовать ускорению замедленной эвакуации пищи из желудка. Опубликованные результаты небольших открытых клинических исследований свидетельствовали об улучшении опорожнения желудка и уменьшении симптомов, хотя и на относительно короткий период (около 3 месяцев). Однако результаты больших контролируемых исследований разочаровали - улучшение, вызванное инъекцией ботулинового токсина, через 1 месяц после инъекции не отличалось от плацебо. Поэтому этот метод терапии не может широко применяться в связи с высокой стоимостью и неустановленной до конца эффективностью, по крайней мере, до тех пор, пока контролируемые исследования не дадут более удовлетворительных результатов [3, 21]. Продолжаются исследования для определения эффективности этого метода у пациентов с сахарным диабетом и после ваготомии, у которых с высокой степенью вероятности имеется пилороспазм.

Для коррекции замедленного опорожнения желудка применяется электростимуляция желудка, хотя полной уверенности в эффективности этой методики также нет. Рекомендованный в последнее время гастростимулятор (Enterra; Medtronic, Inc, Minneapolis, MN) использует для стимуляции желудка электрические стимулы с высокой частотой и низкой энергией. Такая высокочастотная и низкоамплитудная стимуляция приводит к улучшению у некоторых, но не у всех пациентов. Также считается, что гастростимуляция может улучшать усвоение пищи в верхних отделах желудочно-кишечного тракта и изменять афферентную ноцицептивную стимуляцию из желудка [38]. Пациенты с диабетическим парезом желудка, испытывающие тошноту и рвоту, лучше отвечают на этот метод лечения, чем пациенты с идиопатическим парезом желудка и болью в эпигастрии, особенно те, которые регулярно употребляют препараты [36]. Необходимы дополнительные контролируемые исследования перед тем, как эта терапия сможет быть включена в рекомендации. По мере того как развивается метод лечения электростимуляцией желудка, необходимы дальнейшие уточнения по ее общей

эфективности, установлению групп пациентов, для которых этот метод наиболее адекватен, наиболее оптимальному размещению электродов и параметрам электростимуляции.

В наиболее тяжелых случаях прибегают к хирургическим вмешательствам, начиная от наложения питающей гастро- или еюностомы и вплоть до гастрэктомии.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. *Abell TL, Bernstein RK, Cutts T, et al.* Treatment of gastroparesis: a multidisciplinary clinical review. *Neurogastroenterol Motil.* 2006;18:263-283.
2. *Abell TL, Camilleri M, Donohoe K, et al.* Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy. A Joint Report of the Society of Nuclear Medicine and the American Neurogastroenterology and Motility Society. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:753-763.
3. *Arts J, Holvoet L, Caenepeel P, et al.* Clinical trial: a randomized-controlled crossover study of intrapyloric injection of botulinum toxin in gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:1251-1258.
4. *Bharucha AE, Kulkarni A, Choi KM, et al.* First-in-human study demonstrating pharmacological activation of heme oxygenase-1 in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87:187-190.
5. *Bharucha AE, Camilleri M, Forstrom L, Zinsmeister AR.* Relationship between clinical features and gastric emptying disturbances in diabetes mellitus. *Clin Endocrinol.* 2008;70:415-420.
6. *Bouras EP, Camilleri M, Burton DD, et al.* Prucalopride accelerates gastrointestinal and colonic transit in patients with constipation without a rectal evacuation disorder. *Gastroenterology.* 2001;120:354-360.
7. *Bredenoord AJ, Chial HJ, Camilleri M, Mullan BP, Murray JA.* Gastric accommodation and emptying in evaluation of patients with upper gastrointestinal symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003;1:264-272.
8. *Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, et al.* Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. *Arch Intern Med.* 2001;161:1989-1996.
9. *Camilleri M, Vazquez-Roque MI, Burton D, Ford T, McKinzie S, Zinsmeister AR, Druzgala P.* Pharmacodynamic effects of a novel prokinetic 5-HT receptor agonist, ATI-7505, in humans. *Neurogastroenterol Motil.* 2007;19:30-38.
10. *Camilleri M.* The stomach in diabetes: from villain to ally. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:285-287.
11. *Camilleri M, Bharucha AE, Farrugia G.* Epidemiology, Mechanisms, and Management of Diabetic Gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:5-12.
12. *Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L;* American College of Gastroenterology. Clinical Guideline: Management of Gastroparesis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:18-37.
13. *Cherian D, Sachdeva P, Fisher RS, Parkman HP.* Abdominal pain is a frequent symptom of gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:676-681.
14. *Choi KM, Gibbons SJ, Nguyen TV, et al.* Heme oxygenase-1 protects interstitial cells of Cajal from oxidative stress and reverses diabetic gastroparesis. *Gastroenterology.* 2008;135:2055-2064.
15. *Choi KM, Kashyap PC, Dutta N, et al.* CD206-positive M2 macrophages that express heme oxygenase-1 protect against diabetic gastroparesis in mice. *Gastroenterology.* 2010;138:2399-2409.
16. *Choung RS, Locke GR, Schleck C, Zinsmeister A, Talley NJ.* Cumulative incidence of gastroparesis in people with type 1 and 2 diabetes in the general population. *Am J Gastroenterol* 2008;103(Suppl):S309.
17. *Curran MP, Robinson DM.* Aprepitant: a review of its use in the prevention of nausea and vomiting. *Drugs.* 2009;69:1853-1878.
18. *Ejskjaer N, Vestergaard ET, Hellström PM, et al.* Ghrelin receptor agonist (TZP-101) accelerates gastric emptying in adults with diabetes and symptomatic gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:1179-1187.
19. *Farrugia G.* Interstitial cells of Cajal in health and disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20:54-63.
20. *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;9:102-108.
21. *Friedenberg FK, Palit A, Parkman HP, Hanlon A, Nelson DB.* Botulinum toxin A for the treatment of delayed gastric emptying. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:416-423.
22. *Gangula PR, Mukhopadhyay S, Ravella K, et al.* Tetrahydrobiopterin (BH4), a cofactor for nNOS, restores gastric emptying and nNOS expression in female diabetic rats. *Am J Physiol.* 2010;298:G692-G699.
23. *Gumaste V, Baum J.* Treatment of Gastroparesis: An Update. *Digestion.* 2008;78:173-179.
24. *Hasler WL, Wilson L, Parkman HP, et al.* Importance

- of abdominal pain as a symptom in gastroparesis: relation to clinical factors, disease severity, quality of life, gastric retention, and medication use. *Gastroenterology*. 2010;138(Supplement 1):S-461.
25. *Harberson J, Thomas RM, Harbison SP, Parkman HP*. Gastric neuromuscular pathology in gastroparesis: analysis of full-thickness antral biopsies. *Dig Dis Sci*. 2010;55:359-370.
 26. *He CL, Soffer EE, Ferris CD, et al*. Loss of interstitial cells of Cajal and inhibitory innervation in insulin-dependent diabetes. *Gastroenterology*. 2001;121:427-434.
 27. *Hyett B, Martinez FJ, Gill BM, et al*. Delayed radionuclide gastric emptying studies predict morbidity in diabetics with symptoms of gastroparesis. *Gastroenterology*. 2009;137:445-452.
 28. *Horváth VJ, Vittal H, Lörincz A, et al*. Reduced stem cell factor links smooth myopathy and loss of interstitial cells of Cajal in murine diabetic gastroparesis. *Gastroenterology*. 2006;130:759-770.
 29. *Iltz JL, Baker DE, Setter SM, Keith Campbell R*. Exenatide: an incretin mimetic for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2006;28:652-665.
 30. *Jones KL, Russo A, Berry MK, et al*. A longitudinal study of gastric emptying and upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus. *Am J Med*. 2002;113:449-455.
 31. *Jung HK, Choung RS, Locke GR 3rd, et al*. The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006. *Gastroenterology*. 2009;136:1225-1233.
 32. *Kashyap PC, Choi KM, Dutta N, et al*. Carbon monoxide reverses diabetic gastroparesis in NOD mice. *Am J Physiol*. 2010;298:G1013-G1019.
 33. *Kong MF, Horowitz M, Jones KL, Wishart JM, Harding PE*. Natural history of diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* 1999;22:503-507.
 34. *Lurken MS, Parkman HP, Abell TL, et al*. Histological changes in idiopathic and diabetic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21:74.
 35. *Manini ML, Camilleri M, Goldberg M, et al*. Effects of velusetrag (TD-5108) on gastrointestinal transit and bowel function in health and pharmacokinetics in health and constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22:42-49, e7-8.
 36. *McCallum RW, Dusing RW, Sarosiek I, et al*. Mechanisms of symptomatic improvement after gastric electrical stimulation in gastroparetic patients. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22:161-167.
 37. *Moshiree B, McDonald R, Hou W, Toskes PP*. Comparison of the effect of azithromycin versus erythromycin on antroduodenal pressure profiles of patients with chronic functional gastrointestinal pain and gastroparesis. *Dig Dis Sci*. 2010;55:675-683.
 38. *O'Grady G, Egbuji JU, Du P, et al*. High-frequency gastric electrical stimulation for the treatment of gastroparesis: a meta-analysis. *World J Surg*. 2009;33:1693-1701.
 39. *Ordög T, Hayashi Y, Gibbons SJ*. Cellular pathogenesis of diabetic gastroenteropathy. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2009;55:315-343.
 40. *Parkman HP, Hasler WL, Barnett JL, Eaker EY*, American Motility Society Clinical GI Motility Testing Task Force. Electrogastrography: a document prepared by the gastric section of the American Motility Society Clinical GI Motility Testing Task Force. *Neurogastroenterol Motil*. 2003;15:89-102.
 41. *Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS*. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology*. 2004;127:1592-1622.
 42. *Pasricha PJ, Pehlivanov ND, Gomez G, et al*. Changes in the gastric enteric nervous system and muscle: a case report on two patients with diabetic gastroparesis. *BMC Gastroenterol*. 2008;30:8-21.
 43. *Patterson D, Abell T, Rothstein R, Koch K, Barnett J*. A double-blind multicenter comparison of domperidone and metoclopramide in the treatment of diabetic patients with symptoms of gastroparesis. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:1230-1234.
 44. *Punkkinen J, Färkkilä M, Mätzke S, et al*. Upper abdominal symptoms in patients with Type 1 diabetes: unrelated to impairment in gastric emptying caused by autonomic neuropathy. *Diabet Med*. 2008;25:570-577.
 45. *Rao AS, Camilleri M*. Review article: Metoclopramide and tardive dyskinesia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:11-19.
 46. *Reddymasu SC, Soykan I, McCallum RW*. Domperidone: review of pharmacology and clinical applications in gastroenterology. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2036-2045.
 47. *Reddymasu SC, Sarosiek I, McCallum RW*. Severe gastroparesis: medical therapy or gastric electrical stimulation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:117-124.
 48. *Talley NJ, Young L, Bytzer P, et al*. Impact of chronic gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus on health-related quality of life. *Am J Gastroenterol*.

2001;96:71-76.

49. Uppalapati SS, Ramzan Z, Fisher RS, Parkman HP. Factors contributing to hospitalization for gastroparesis exacerbations. *Dig Dis Sci.* 2009; 54: 2404-2409.
50. Wang YR, Fisher RS, Parkman HP. Gastroparesis-related hospitalizations in the United States: trends, characteristics, and outcomes, 1995-2004. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:313-322.

РЕЗЮМЕ

Диабетический гастропарез: эпидемиология, механизмы развития, современные подходы к ведению больных

С.М. Ткач

В обзоре рассмотрены современные данные относительно эпидемиологии, патофизиологии, естественного течения, диагностики и лечения гастропареза, в первую очередь – диабетического. Имеющиеся данные о высокой распространенности диабетического гастропареза и его значительном влиянии на исходы и качество жизни больных требуют оптимизации ведения больных с этой патологией. У больных сахарным диабетом гастропарез ухудшает нутритивный статус и гликемический контроль, оказывает вторичные эффекты на многие органы, которые могут повышать смертность. Первая линия лечения включает в себя модификацию диеты, применение таких медикаментов как противорвотные средства и прокинетики. Вторая линия лечения включает в себя проведение электростимуляции желудка или хирургического вмешательства. Среди новых терапевтических стратегий рассматривается применение новых прокинетиков без побочных кардиоваскулярных эффектов, агонистов грелина, стволовых клеток.

Ключевые слова: гастропарез, диабет, лечение.

РЕЗЮМЕ

Діабетичний гастропарез: епідеміологія, механізми розвитку, сучасні підходи до ведення хворих

С.М. Ткач

В огляді розглянуто сучасні дані відносно епідеміології, патофізіології, природного перебігу,

діагностики та лікування гастропарезу, в першу чергу – діабетичного. Найважливіші дані стосовно високої розповсюдженості діабетичного гастропарезу та його значного впливу на наслідки та якість життя хворих вимагають оптимізації ведення хворих з цією патологією. У хворих на цукровий діабет гастропарез погіршує нутритивний статус та глікемічний контроль, чинить негативні вторинні ефекти на органи, що може підвищувати смертність. Перша лінія лікування полягає в модифікації дієти, застосуванні таких медикаментів як протиблювотні засоби та прокінетики. Друга лінія лікування передбачає проведення електростимуляції шлунку або хірургічного втручання. Серед нових терапевтичних стратегій розглядають застосування нових прокинетиків без побічних кардіоваскулярних ефектів, агоністів греліна, стовбурових клітин.

Ключові слова: гастропарез, діабет, лікування.

SUMMARY

Diabetic gastroparesis: epidemiology, mechanisms of development, modern approaches to the management

Tkach SM

The review deals with epidemiology, pathophysiology, natural history, diagnostics and treatment of gastroparesis, focusing primarily on diabetic gastroparesis. Recent evidence of the significant prevalence and impact of gastroparesis on morbidity and health-related quality of life mandates optimized management of this condition. In patients with diabetes gastroparesis affects nutritional state, and has deleterious effects on glycemic control and secondary effects on different organs that increase mortality. First-line treatments include restoration of nutrition and medications (prokinetic and antiemetic). Second-line therapeutic approaches include gastric electrical stimulation and surgery. New therapeutic strategies for gastroparesis include prokinetic agents that do not appear to have cardiac or vascular effects, ghrelin agonists and stem cell therapies.

Key words: gastroparesis, diabetes, treatment.

Дата надходження до редакції 26.12.2016 р.