

# Діабетичний гастропарез: сучасні дані щодо епідеміології, патофізіології, діагностики та лікування. Огляд літератури



**С. М. Ткач, В. І. Паньків, В. Б. Доготар, В. С. Юзвенко**

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ*

Термін «гастропарез» вперше ввів Р. Kassandra у 1958 р., коли описав 21 хворого на цукровий діабет (ЦД), в яких під час рентгенологічного дослідження барій не виходив зі шлунка понад 24 год [1]. Тоді ж автор вперше застосував термін «діабетичний гастропарез» (ДГ, *gastroparesis diabetorum*), під яким він розумів затримку шлункового спорожнення, пов'язану із симптомами (переважно нудотою та блювотою) за відсутності механічних перешкод. У 2019 р. у США гастропарез діагностовано у 5 млн осіб. Таке швидке зростання поширеності, ймовірно, пов'язане з тим, що нині набагато легше вимірювати спорожнення шлунка та розглядати його симптоми без обов'язкової детальної диференціації. Кількість хворих на гастропарез збільшується набагато швидше, ніж кількість пацієнтів із нудотою та блювотою іншого генезу, гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, гастритом або виразками гастродуоденальної зони, яка залишається відносно статичною. Таким чином, гастропарез є серйозним тягарем для охорони здоров'я [2].

Найчастішою причиною гастропарезу є ЦД 1 та 2 типу. Окрім того, гастропарез може бути ідіопатичним або виникати внаслідок ушкодження блукаючого нерва (після таких операцій, як розширена резекція шлунка або гастроектомія, езофагоектомія, баріатричні операції на шлунку, ваготомія, фундо-

плікація) або прийому деяких лікарських препаратів [1—3].

Згідно із сучасними уявленнями під гастропарезом розуміють порушення моторики, що характеризується сповільненим спорожненням шлунка від твердої їжі без механічних перешкод [1—3]. Пацієнти із гастропарезом відчують хронічні симптоми з епізодами загострення (відчуття переповнення після їди, нудоту, блювоту та біль у верхній частині живота). Через спільні симптоми гастропарезу з такими станами, як функціональна диспепсія, особливо у пацієнтів третинного рівня догляду, діагностика гастропарезу може виявитися складною [1—3]. У багатьох осіб можуть виявлятися симптоми, схожі на гастропарез, без затримки спорожнення шлунка, що ще більше ускладнює ідентифікацію пацієнтів із цим захворюванням. Діагноз гастропарезу встановлювали у середньому через 4 роки після появи перших симптомів, а протягом наступних 3 міс лише 49,4 % пацієнтів отримували принаймні один фармакологічний препарат для лікування гастропарезу [4]. Ці дані свідчать про недостатню обізнаність лікарів з цим захворюванням.

Дослідження, проведене J. Chang та співавт. [5], не виявило зв'язку між затримкою спорожнення шлунка та збільшенням смертності протягом 25-річного періоду. Хоча доказів того, що ДГ істотно підвищує смертність немає, це ускладнення погіршує всі

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф., гол. наук. співр. E-mail: [tkachsergio@yahoo.com](mailto:tkachsergio@yahoo.com). ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1772-9562>; Паньків Володимир Іванович, д. мед. н., проф., зав. відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9205-9530>; Доготар Валерій Борисович, к. мед. н., ст. наук. співр.; Юзвенко Віолета Сергіївна, лікар-інтерн. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5562-4406>

аспекти життя. Гастропарез пов'язаний із значним навантаженням на пацієнтів. Установлено обернено пропорційну залежність між тяжкістю симптомів і якістю життя. Хвороба також має значний негативний вплив на систему охорони здоров'я, зокрема через збільшення кількості госпіталізацій та пов'язані з цим прямі та непрямі економічні наслідки [1—4].

### ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Попри значне навантаження гастропарезу на пацієнтів та систему охорони здоров'я, епідеміологічні дані є рідкісними і обмеженими, отриманими у нечисленних дослідженнях, проведених переважно в США та Великій Британії [4].

Уперше епідеміологію гастропарезу детально вивчено в окрузі Олмстед, штат Мінесота, у межах Рочестерського епідеміологічного проекту (РЕП), в якому досліджували стаціонарні й амбулаторні медичні карти місцевих жителів у середньому впродовж більш ніж 12 років спостереження [6].

У популяційному епідеміологічному дослідженні гастропарезу у рамках РЕП стандартизовану поширеність встановленого гастропарезу оцінено як 24,2 випадку на 100 тис. населення. Когорту мешканців, до складу якої входило 537 хворих на ЦД і 689 хворих без діабету, також використовували для визначення відносного ризику розвитку гастропарезу у пацієнтів із ЦД порівняно з недіабетичними контрольними групами: кумулятивні пропорції осіб, у яких розвивався гастропарез за 10-річний період, становили 5,2 % у хворих на ЦД 1 типу, 1,0 % у пацієнтів з ЦД 2 типу і 0,2 % в осіб без ЦД. При використанні класичного методу діагностики гастропарезу (4-годинне сцинтиграфічне дослідження) наявність затримки спорожнення шлунка виявлено у 1,8 % популяції округу Олмстед.

За межами округу Олмстед масштабні дослідження епідеміології гастропарезу були поодинокими [7]. Технологічний прогрес та оцифровка медичної документації дали змогу створити величезну кількість вторинних даних, пов'язаних зі здоров'ям, у формі адміністративних баз даних та електронних медичних карт (EMR). Це дало змогу дослідникам ефективніше планувати і проводити дослідження, щоб отримати відповіді на запитання, що раніше було неможливо [8]. У дослідженні, проведеному з використанням національної бази даних EMR США у 2020 р., А. R. Syed та співавт. виявили, що із 43 827 910 медичних записів 0,16 % мали підтверджений діагноз гастропарезу. Серед хворих на

ЦД 1 або 2 типу задокументований гастропарез мали 4,6 і 1,3 % відповідно. У решти EMR з діагнозом гастропарезу припускали ідіопатичну етіологію. У 28,3 % осіб з документованим гастропарезом етіологія була невідомою, 55,3 % мали ЦД 2 типу, 16,4 % — ЦД 1 типу [9]. Це було першим національним популяційним дослідженням гастропарезу в США. Однак результати дослідження слід інтерпретувати з обережністю, оскільки дані з цієї вибірки не були стандартизовані за такими демографічними показниками, як вік, стать і географічний регіон, які дають змогу порівняти їх з аналогічними показниками в інших групах.

У Європі перше популяційне дослідження епідеміології та наслідків гастропарезу проведене з використанням бази даних UK Clinical Practice Research Datalink (CPRD), яка надала велику вибірку з понад 4 млн активних пацієнтів, що представляють загальне населення Великої Британії [10]. На основі даних CPRD оцінено поширеність діагностованого гастропарезу — 13,8 випадку на 100 тис. населення. Доступна на даний момент література з епідеміології гастропарезу свідчить про необхідність проведення додаткових досліджень із суворою, чітко задокументованою методологією, що усуває обмеження вторинних досліджень баз даних і забезпечує результати з поліпшеною узагальненістю для широких груп населення.

Нещодавно у США проведено ще одне велике популяційне дослідження поширеності гастропарезу. Стандартизована загальна поширеність гастропарезу становила 267,7 випадку на 100 тис. населення, поширеність діагностованого гастропарезу — 25,1 випадку на 100 тис. населення, що значно перевищує показники, отримані у проекті РЕП [11]. У хворих з гастропарезом найчастішою етіологією був ЦД (57,4 %) (1 типу (5,7 %) або 2 (51,7 %) типу), рідше діагностували післяопераційний (15,0 %), медикаментозний (11,8 %) та ідіопатичний (11,3 %) гастропарез. Цікаво, що частка пацієнтів із ДГ була значно більшою (57,4 %), а пацієнтів із ідіопатичним гастропарезом — значно меншою (11,3 %) за показники, наведені в літературі, зокрема отримані у дослідженні CPRD. Відзначено, що багато пацієнтів мали тривалі супутні захворювання, такі як хронічні захворювання легень (46,4 %), периферичні судинні захворювання (30,4 %), цереброваскулярні захворювання (27,8 %), захворювання нирок (26,7 %) і застійну серцеву недостатність (25,4 %). Це серйозний коморбідний тягар, взаємозв'язок якого з гастропарезом потребує подальшого дослідження.

## ПАТОФІЗІОЛОГІЯ

Хоча патофізіологія ДГ остаточно не з'ясована, припускають роль таких чинників, як поганий глікемічний контроль, симпатична вагусна нейропатія, аномалії інтерстиціальних клітин Cajal та втрата нейрональної синтази оксиду азоту (nNOS) [12, 13].

Установлено, що втрата інтерстиціальних клітин Cajal, які є електричними водіями ритму шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що беруть участь у стимуляції моторної функції та нейротрансмісії в шлунку, може призвести до розвитку ДГ. На моделях тварин показано, що зв'язування продуктів глікації з мієнтеричними нейронами згодом пригнічує експресію nNOS. Хоча інгібована експресія nNOS пов'язана з ДГ, не відомо, чи є затримка спорожнення шлунка наслідком втрати експресії nNOS [6]. Окрім того, на тваринних моделях із ЦД, індукованим стрептозотоцином спостерігали розвиток вагусної нейропатії. У розвитку симптоматики велике значення мають такі дисмоторні порушення, як зниження частоти хвиль антрального тиску, відсутність антральної рухової активності та підвищення частоти хвиль пілоричного тиску [12].

Оксидазний стрес також був пов'язаний із патогенезом ДГ. Дослідження показали, що підвищення регуляції ферменту гемоксигенази-1 (НО-1) у шлункових макрофагах захищає від оксидазного стресу в шлунку. У хворих на ЦД втрата НО-1 призводить до подальшої втрати експресії рецептора тирозинкінази, яка необхідна для підтримки функціонування шлунка, що частково пояснює затримку спорожнення шлунка в окремих осіб із ДГ [14].

Третя теорія, що пояснює патогенез цього стану, фокусується на гіперглікемії. У низці досліджень показано, що різке збільшення концентрації глюкози в сироватці крові, особливо у пацієнтів з ЦД 1 типу, може бути пов'язане із відстроченим спорожненням шлунка через зниження його моторики [13]. Це явище може відбуватися із залученням різних механізмів, зокрема через апоптоз ентеральних нейронів під час гіперглікемічних станів (хоча це спостерігали лише у гризунів), і призводить до подальшої затримки спорожнення шлунка та прискорення кишкового транзиту [12].

## КЛІНІЧНІ ВИЯВИ

Симптоми ДГ можуть варіювати від легких до тяжких, що призводять до недієздатності. Діагностика ДГ не є простою через велику різноманітність симптоматики, у частини пацієнтів він може пере-

бігати безсимптомно, особливо в початковій фазі захворювання. Клінічна картина ДГ: раннє насичення, анорексія, біль у животі, здуття живота, нудота та блювання. Хоча у багатьох пацієнтів біль не є значущим, 72 % пацієнтів з гастропарезом повідомляли про біль у животі [14].

У дослідженні, проведеному Y. R. Wang та співавт., вивчали тенденції гастропарезу з 1995 до 2004 р. Ризик госпіталізацій, пов'язаних із ДГ, підвищився на 53 %. Наявність захворювання також може вказувати на вищий ризик інших ускладнень, пов'язаних із ЦД. Наприклад, у пацієнтів із ЦД, які також відчували симптоми гастропарезу, порівняно з тими, у кого не було таких симптомів, був вищим розвиток серцево-судинних захворювань (19,2 і 6,4 %,  $p = 0,05$ ), артеріальної гіпертензії (63,0 та 43,0 %,  $p < 0,005$ ) і ретинопатії (33,0 і 11,7 %,  $p = 0,001$ ) [15].

Деякі пацієнти із ЦД можуть не усвідомлювати, що вони мають затримку із випорожненням шлунка та виявляти непередбачувані реакції на прийом інсуліну під час їди. Це може бути результатом невідповідності між поглинанням їжі (що є сповільненим) та всмоктуванням інсуліну (яке не сповільнюється). Невдовзі це явище може виявитися тяжкою гіпоглікемією після їди, залишаючи під сумнівом адекватний постпрандіальний контроль глікемії у таких пацієнтів.

Інші пацієнти не знають, що у них є ДГ, доки їм не призначають агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), такі як ліраглутид, дулаглутид, семаглутид, ліксисенатид або ексенатид, для контролю вмісту глюкози в крові. Цей клас препаратів може посилювати симптоми ДГ. Агоністи рецепторів ГПП-1 діють, імітуючи гормон ГПП-1, який зменшує спорожнення шлунка, апетит і споживання їжі, збільшуючи глюкозозалежну секрецію інсуліну [16]. Таким чином, терапія агоністами рецепторів ГПП-1 не рекомендована для пацієнтів із ЦД, які відчують симптоми гастропарезу.

## ДІАГНОСТИКА

Типовою скаргою, пов'язаною із гастропарезом, є відчуття надмірної ситості після їди, яке може тривати години або навіть протягом ночі. Крім того, пацієнти можуть повідомляти про відчуття ситості раніше, ніж очікувалося. Коли симптоми прогресують, деякі пацієнти можуть блювати неперетравленою їжею протягом кількох годин після їди. Хоча функціональну диспепсію (постпрандіальний дистрес-синдром) можна помилково прийняти за гастропарез, при ній зазвичай менш помітні симпто-

ми гастропарезу, ніж почуття здуття живота і відчуття повноти. Симптоми можуть виникати після будь-якого прийому їжі незалежно від типу споживаної їжі та часу доби. Більшість пацієнтів із ДГ мають різні мікросудинні ускладнення ЦД [1—4].

Під час діагностики в осіб із симптомами гастропарезу слід заперечити інші можливі причини, такі як побічний вплив препаратів або наявність інших захворювань [3, 4]. Під час огляду пацієнтів слід з'ясувати, чи була в анамнезі абдомінальна операція, чи є тривалий закреп, чи приймає пацієнт препарати, які уповільнюють моторику ШКТ (агоністи рецепторів ГПП-1 або аналог аміліну прамлінтид).

Фізикальне обстеження хворих з ДГ лише іноді корисно, оскільки такі пацієнти можуть мати нормальний або роздутий живіт. Хворі з тривалим гастропарезом можуть видаватися занадто худими або демонструвати недостатнє харчування. Тому діагностичний процес можна полегшити, з'ясувавши, чи наявні у пацієнта інші ускладнення ЦД та яким є стан його харчування.

Після вивчення історії хвороби пацієнта та проведення медичного огляду слід заперечити будь-які механічні перешкоди. Цей етап зазвичай передбачає або верхню ендоскопію, або радіологічні дослідження, такі як комп'ютерна томографія або магнітно-резонансна ентерографія [17]. Наявність їжі в шлунку після періоду голодування з високою ймовірністю свідчить про гастропарез. Бар'єве дослідження шлунка є альтернативним методом дослідження будь-якого пошкодження слизової оболонки або встановлення механічної перешкоди, але цей метод не такий чутливий, як ендоскопія.

Після того, як механічні перешкоди заперечено, оцінюють моторику шлунка. За даними Американської гастроентерологічної асоціації, золотим стандартом у діагностиці гастропарезу є скінтиграфічне дослідження швидкості випорожнення шлунка [18]. За 48—72 год до проведення процедури усі препарати, що змінюють моторику (наприклад, антихолінергічні засоби, опіати або прокінетики), слід відмінити, щоб гарантувати точні результати тесту. Крім того, припиняють прийом антидіабетичних агентів з відомим впливом на затримку спорожнення шлунка, таких як агоністи рецепторів ГПП-1 і прамлінтид. Будь-яких інших чинників, які можуть потенційно сповільнювати випорожнення шлунка, наприклад тютюнопаління і вживання алкоголю, слід уникати напередодні та в день тестування [19]. Оскільки гіперглікемія також може затримати спо-

роження шлунка, перед виконанням тесту слід досягти стабільного рівня глюкози 270 мг/дл [18]. Як тестовий сніданок використовують стандартний нежирний бутерброд з яєчним білком, а скінтиграфічні зображення отримують через 0, 1, 2 та 4 год [19]. Легкий ступінь затримки шлункового спорожнення характеризується 10—15 % затримкою, помірний — 16—35 % затримкою, тяжкий > 35 % затримкою через 4 год після прийому їжі. Гастропарез діагностують у разі тяжкого ступеня затримки їжі у шлунку, тобто, якщо у шлунку через 4 год після прийому їжі залишається > 35 % стандартної їжі з низьким вмістом жиру [19].

Іншим валідизованим методом діагностики затримки спорожнення шлунка є <sup>13</sup>C-дихальний тест із октаноєвою кислотою. Нормальна швидкість спорожнення шлунка — якщо коефіцієнт спорожнення шлунка (КСШ) > 3,1, а час напіввиведення < 75 хв, сповільнена — якщо КСШ — 2,5—3,1, час напіввиведення — 75—120 хв, значно сповільнена — якщо КСШ < 2,5, час напіввиведення > 120 хв. Чутливість та специфічність цього тесту оцінюють як 89 та 80 % відповідно, тому цей метод розглядають як другий золотий стандарт діагностики гастропарезу [19, 20].

До нових методів діагностики ДГ належить використання безпровідної капсули WMC, яка вимірює тиск, температуру і рН. Вона також схвалена FDA для оцінки спорожнення шлунка та часу проходження хімусу крізь товсту кишку. Час спорожнення шлунка визначають у разі підвищення рН від вихідного рівня у шлунку до > 4,0 у дванадцятипалій кишці. Оцінка часу спорожнення шлунка при застосуванні WMC не така точна, як при використанні скінтиграфії або <sup>13</sup>C-октаноєвого дихального тесту. Застосування капсули протипоказано у дітей та осіб із звуженням стравоходу в анамнезі або можливою кишковою непрохідністю.

У пацієнтів із серйозними симптомами гастропарезу в спеціалізованих центрах можливе застосування антропілородуоденальної манометрії, що дає змогу оцінити тиск у шлунку і тонкій кишці.

### ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ Нефармакологічні підходи

Лікування ДГ першої лінії передбачає модифікацію дієти, контроль глікемії та відновлення рідини та електролітів [20, 21].

У пацієнтів з легким гастропарезом модифікацію дієти розглядають як початковий підхід [20]. Слід уникати гострої, кислої та жирної їжі, оскільки вона може

погіршити симптоми. Аналогічний вплив газованих напоїв може погіршити роботу шлунка та спричинити його розтягнення. Тютюнопаління та вживання алкоголю можуть гальмувати моторику шлунка, тому їх також слід уникати. Пацієнтам радять їсти менше і частіше (наприклад, чотири-п'ять разів на день), до складу раціону мають входити продукти з низьким вмістом жиру та розчинною клітковиною. Слід уникати прийому цільнозернових і бобових, оскільки вони мають високий вміст нерозчинної клітковини [21].

У тяжких випадках необхідно доповнювати харчування. Для пацієнтів, які не можуть їсти твердої їжі, гомогенізовані або рідкі страви є альтернативою. Якщо має місце втрата маси тіла від такого харчування, то також можливе ентеральне та парентеральне харчування. У пацієнтів з гастропарезом можуть виникати електролітні аномалії та дефіцит поживних речовин і вітамінів, для усунення яких необхідне додаткове введення рідини та використання харчових добавок [22].

Пацієнти з ДГ мають прагнути до оптимізації глікемічного контролю, але це може стати суттєвою проблемою, оскільки поглинання їжі може не відповідати ендогенній секреції інсуліну або екзогенному його введенню. Для пацієнтів, які приймають інсулін швидко або короткої дії під час їди, може знадобитися його введення після їди, а не перед їдою. У пацієнтів при ДГ унаслідок затримки спорожнення шлунка сповільнюється підвищення рівня глюкози в крові після прийому їжі, тому введення прандіального інсуліну після прийому їжі, а не до нього, може краще відповідати часу визначення постпрандіального рівня глюкози. У деяких випадках пацієнти можуть навіть робити ін'єкції прандіального інсуліну через кілька годин після їди. Хоча досягнення глікемічного контролю знижує ризик розвитку мікросудинних ускладнень, є обмежені дані, що демонструють переваги тривалого контролю глікемії для поліпшення симптомів гастропарезу [20, 21].

У пацієнтів із ДГ доцільно встановити інсулінову помпу. Нещодавнє дослідження J. Calles-Escandón та співавт. показало, що парна безперервна підшкірна інфузія інсуліну та постійний моніторинг рівня глюкози у пацієнтів з ДГ допомогли мінімізувати епізоди гіпоглікемії, поліпшити контроль глікемії, толерантність прийому їжі та якість життя [23].

На жаль, модифікації харчування рідко буває достатньо для контролю симптомів гастропарезу в міру прогресування захворювання. Тому багатьом пацієнтам також знадобляться фармацевтичні препарати чи хірургічні методи.

### Фармакологічні підходи

Фармакологічну терапію слід розглянути для тих, хто пережив рецидив симптоматики, попри модифікацію дієти і контроль глікемії [20, 21].

Прокінетики як клас препаратів, що прискорюють спорожнення шлунка, рекомендовані Американським коледжем гастроентерології для поліпшення спорожнення шлунка та зменшення симптомів гастропарезу [24, 25]. Метоклопрамід, прокінетик з антагоністичними властивостями до рецепторів дофаміну-2 і рецепторів 5-HT<sub>3</sub>, є терапією першої лінії. Це єдиний препарат, схвалений FDA для лікування гастропарезу протягом максимум 12 тиж і лише у тяжких випадках. Метоклопрамід рекомендовано призначати у найнижчій ефективній дозі (не більше 40 мг/добу у 4 прийоми) і бажано у вигляді рідкої пероральної форми для максимального поглинання. Інструкція до використання препарату містить застереження щодо так званої тардивної дискінезії ( $\leq 0,1\%$ ), найчастішим побічним наслідком якої є гостра дистонія [24]. У спостережному дослідженні 479 випадків екстрапірамідної симптоматики найчастіше гостру дистонію відчували молодші дорослі та жінки, тоді як у літніх осіб частіше відзначали побічні ефекти у вигляді паркінсонізму [25]. Пацієнти мають бути поінформовані щодо цих побічних ефектів, а клініцисти мають припинити призначення метоклопраміду, якщо пацієнт відчуває мимовільні рухи або будь-які подібні побічні ефекти.

Домперидон, антагоніст дофамінових рецепторів II типу, щодо полегшення симптомів гастропарезу має ефективність, подібну до такої метоклопраміду, але без екстрапірамідних побічних ефектів, що дає підставу розглядати його як варіант лікування гастропарезу. На жаль, показано, що цей препарат асоціюється з підвищеним ризиком серцевих аритмій [24]. Тому Американський коледж гастроентерології рекомендує робити електрокардіограму до початку і під час лікування домперидоном [20]. Моніторинг електрокардіограми рекомендовано провести через 1 тиж після початку терапії в осіб із високим ризиком подовження інтервалу QT. Домперидон слід припинити, якщо відкоригований інтервал QT становить 0,45 мс у чоловіків або 0,47 мс у жінок [25].

Еритроміцин, макролідний антибіотик і агоніст мотиліну, є ще одним варіантом лікування для поліпшення симптомів гастропарезу і спорожнення шлунка. Якщо цей прокінетичний засіб обрано для госпіталізованих пацієнтів, то рекомендується його внутрішньовенне введення. Пероральний прийом еритромі-

цину розглядають у пацієнтів, які не дали відповіді на лікування метоклопрамідом та домперидоном [25]. Хоча пероральне лікування еритроміцином показало ефективність щодо поліпшення спорожнення шлунка, тривалість лікування не має перевищувати 4 тиж через потенційну тахіфілаксію [20]. Через зниження клінічної відповіді з часом і побічні ефекти на ШКТ, такі як діарея або запор, цей засіб у лікуванні гастропарезу має обмежене застосування. Іншим макролідним антибіотиком, який досліджували для лікування гастропарезу, є азитроміцин.

Протиблювотні препарати можна розглядати у пацієнтів із гастропарезом, які відчувають симптоми нудоти та блювоти, однак ці засоби не поліпшують спорожнення шлунка і використовуються лише для лікування симптомів [20]. Найпоширенішими є фенотіазини (зокрема прохлорперазин), антигістамінні препарати (зокрема прометазин), селективні антагоністи 5-HT<sub>3</sub>-рецепторів (зокрема ондасетрон).

Пацієнтам з рефрактерною нудотою та блюванням іноді призначають трициклічні антидепресанти (ТЦА). Відкриті дослідження показали ефективність ТЦА щодо зменшення нудоти і блювання у тих, хто страждає на ДГ [26]. Однак, оскільки деякі ТЦА, наприклад, амітриптилін, мають антихолінергічні властивості, вони можуть погіршити спорожнення шлунка. Таким чином, уникати призначення цих агентів у пацієнтів з гастропарезом або приймати їх у найнижчих ефективних дозах було б найкращою клінічною практикою [20].

До новітніх досліджуваних препаратів належать агоністи греліну, які у фармакологічних дозах сприяють моториці шлунка у здорових осіб. Зокрема реламорелін знижував частоту блювання на 60 % (значно більше порівняно з плацебо), а також зменшував період напіввиведення твердої їжі на 23 %. Тривають дослідження ефективності цього препарату [27, 28].

Раніше встановлено, що цизаприд, який є агоністом серотонінових рецепторів, поліпшує симптоми гастропарезу. Однак його відкликали з фармацевтичного ринку через занепокоєння щодо несподіваних серцевих подій. Нещодавно повідомлено, що прукралоприд, який використовують для лікування рефрактерних запорів, також поліпшує симптоми гастропарезу. Схожі дані отримано при призначенні велусетрагу. Дослідження цих препаратів триває [27, 29].

#### Ендоскопічні методи

Ін'єкції ботокса в пілоричний відділ шлунка використовували для лікування гастропарезу, але дані клі-

нічних випробувань не підтвердили ефективності його використання за цим показанням [30]. Триває вивчення ефективності транспілоричного стентування та ендоскопічної міотомії пілоричного відділу шлунка.

#### Хірургічні підходи

Випробовано кілька хірургічних підходів для лікування ДГ: хірургічну модифікацію шлунка, встановлення шлункового електростимулятора і шунтування шлунка за Roux-en-Y. Хоча деякі тяжкі випадки гастропарезу лікували за допомогою пілоропластики і гастроеюностомії, необхідно провести додаткові дослідження для підтвердження їх ефективності як варіантів хірургічного лікування [20]. Як допоміжні засоби для годування та полегшення симптомів у тяжких випадках можна застосовувати гастростомію та єюностомію. У найтяжчих рефрактерних випадках можна розглянути повну гастректомію [20].

У 2000 р. FDA схвалила електричну стимуляцію шлунка пристроєм, який подає високочастотний електричний струм із низьким споживанням енергії. Цей метод слід використовувати у рефрактерних випадках [31]. Метааналіз показав користь такої електричної стимуляції шлунка, хоча його точні механізми щодо ефективного лікування гастропарезу невідомі. Як можливі методи запропоновано вплив на механізми, за допомогою яких контролюються нудота і блювання, посилення вагусного функціонування та зниження чутливості до розтягування шлунка [31, 32].

#### КЛІНІЧНІ НАСЛІДКИ

Діабетичний гастропарез має широкий спектр виявів — від безсимптомних до тяжких симптомів, які можуть призвести до зневоднення та харчових ускладнень, якщо їх не лікувати. Раннє виявлення, нормалізація та зменшення варіабельності рівня глюкози в крові можуть обмежити ці наслідки. На жаль, ДГ може спричинити значні труднощі з контролем коливання рівня глюкози після їди, оскільки поглинання їжі у цих пацієнтів може бути непередбачуваним. Через часту зміну кількості та норми їжі, що проходить крізь шлунок, рівень глюкози в крові може постійно змінюватися, ускладнюючи контроль глікемії [13]. До ускладнень гастропарезу належать також зневоднення і особливо недоїдання через втрату вітамінів та поживних речовин у пацієнтів із блювотою. З часом це може призвести до недоїдання і спричинити утворення безоарів, що підвищує ризик кишкової непрохідності [33]. Сучасні варіанти лікування безоарів передбачають введення

целюлази, ацетилцистеїну та Coca-Cola кризь назо-гастральний зонд [33]. Пацієнти із ДГ можуть мати низьку якість життя через необхідність постійної боротьби із загостреннями, симптомами, які заважають повсякденному життю, неможливість приймати тверду їжу та часті госпіталізації [3].

### ВИСНОВКИ

Таким чином, ДГ є тяжким ускладненням ЦД, що призводить до його поганого контролю, погіршує якість життя, збільшує частоту супутніх захворювань та смертність. Це ускладнення характеризується здуттям живота, нудотою, блювотою, втратою маси тіла і раннім насиченням, але має бути підтверджене/діагностоване за допомогою сцинтиграфії або <sup>13</sup>C-октаноевого дихального тесту. Початкове лікування передбачає модифікацію дієти, відновлення вмісту рідини та електrolітів, а також контроль рівня глікемії. Особам зі стійкими симптомами, може знадобитися фармакологічне або навіть хірургічне лікування. Розуміння патогенезу та основних механізмів розвитку ДГ сприяє дослідженню цього стану для вдосконалення профілактики та лікування ДГ і зменшення його клінічних наслідків.

### Конфлікту інтересів немає.

Роботу виконано в рамках НДР «Оптимізація профілактики, діагностики і лікування цукрового діабету на тлі коморбідної патології із врахуванням впливу дефіциту йоду та вітаміну D». Номер державної реєстрації: 0120U000218.

**Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження, написання тексту — С.М. Ткач; збір та опрацювання матеріалу — С.М. Ткач, В.І. Паньків, В.Б. Доготар, В.С. Юзвенко; редагування — В.І. Паньків, В.Б. Доготар.

### ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bharucha A, Kudva Y, Prichard D. Diabetic gastroparesis. *Endocrine Reviews*. 2019; 40:1318-52 <https://doi.org/10.1210/er.2018-00161>.
- Young CF, Moussa M, Shubrook JH. Diabetic gastroparesis: a review. *Diabetes Spectr*. 2020;33(3):290-7. doi: 10.2337/ds19-0062.
- Tack J, Carbone F, Rotondo A. Gastroparesis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31(6):499-505. doi: 10.1097/MOG.0000000000000220.
- Camilleri M, Bharucha AE, Farrugia G. Epidemiology, mechanisms, and management of diabetic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jan;9(1):5-12; quiz e7. doi: 10.1016/j.cgh.2010.09.022.
- Chang J, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Prognosis of diabetic gastroparesis — a 25-year evaluation. *Diabet Med*. 2013;30(5):e185-8. doi: 10.1111/dme.12147.
- 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(4):1225-33. doi: 10.1053/j.gastro.2008.12.047.
- Choung RS, Locke GR 3rd, Schleck CD, et al. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(1):82-8. doi: 10.1038/ajg.2011.310.
- Moshiree B, Potter M, Talley NJ. Epidemiology and pathophysiology of gastroparesis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2019;29(1):1-14. doi: 10.1016/j.giec.2018.08.010. PMID: 30396519.
- Syed AR, Wolfe MM, Calles-Escandon J. J. Epidemiology and diagnosis of gastroparesis in the United States: A population-based study. *Clin Gastroenterol*. 2020 Jan;54(1):50-4. doi: 10.1097/MCG.0000000000001231.
- Maleki D, Locke GR 3rd, Camilleri M, et al. Gastrointestinal tract symptoms among persons with diabetes mellitus in the community. *Arch Intern Med*. 2000;160(18):2808-16. doi: 10.1001/archinte.160.18.2808. PMID: 11025791.
- Ye Y, Yin Yu, Huh S, et al. Epidemiology, etiology, and treatment of gastroparesis: real-world evidence from a large US National Claims Database. *Gastroenterology*. 2022;162(1):109-21. doi: 10.1053/j.gastro.2021.09.064.
- Vittal H, Farrugia G, Gomez G, Pasricha PJ. Mechanisms of disease: the pathological basis of gastroparesis — a review of experimental and clinical studies. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007;4(6):336-46. doi: 10.1038/ncpgasthep0838. PMID: 17541447.
- Rayner CK, Horowitz M. Gastrointestinal motility and glycemic control in diabetes: the chicken and the egg revisited? *J Clin Invest*. 2006;116(2):299-302. doi: 10.1172/JCI27758.
- Camilleri M. Clinical practice. Diabetic gastroparesis. *N Engl J Med*. 2007;356(8):820-9. doi: 10.1056/NEJMp062614.
- Wang YR, Fisher RS, Parkman HP. Gastroparesis-related hospitalizations in the United States: trends, characteristics, and outcomes, 1995-2004. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(2):313-22. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01658.x.
- Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006;368(9548):1696-705. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69705-5. PMID: 17098089.
- Shin AS, Camilleri M. Diagnostic assessment of diabetic gastroparesis. *Diabetes*. 2013;62(8):2667-73. doi: 10.2337/db12-1706.
- Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology*. 2004;127(5):1592-622. doi: 10.1053/j.gastro.2004.09.055.
- Abell TL, Camilleri M, Donohoe K, et al.; American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: a joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med Technol*. 2008;36(1):44-54. doi: 10.2967/jnmt.107.048116.
- Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L; American College of Gastroenterology. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(1):18-37; quiz 38. doi: 10.1038/ajg.2012.373.
- Krishnasamy S, Abell TL. Diabetic gastroparesis: principles and current trends in management. *Diabetes Ther*. 2018;9(Suppl 1):1-42. doi: 10.1007/s13300-018-0454-9.

22. Schol J, Wauters L, Dickman R, Drug V, Mulak A, Serra J, Enck P, Tack J; ESNM Gastroparesis Consensus Group. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on gastroparesis. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(3):287-306. doi: 10.1002/ueg2.12060.
23. Calles-Escandón J, Koch KL, Hasler WL, Van Natta ML, Pasricha PJ, Tonascia J, Parkman HP, et al.; NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC). Glucose sensor-augmented continuous subcutaneous insulin infusion in patients with diabetic gastroparesis: An open-label pilot prospective study. *PLoS One.* 2018;13(4):e0194759. doi: 10.1371/journal.pone.0194759.
24. Vijayvargiya P, Camilleri M, Chedid V, Mandawat A, Erwin PJ, Murad MH. Effects of promotility agents on gastric emptying and symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2019;156(6):1650-60. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.249.
25. Tack J, Goelen N, Carbone F, et al. Prokinetic effects and symptom relief in the pharmacotherapy of gastroparesis. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1841-2. doi: 10.1053/j.gastro.2019.06.049.
26. Lacy BE, Tack J, Gyawali CP. AGA Clinical practice update on management of medically refractory gastroparesis: expert review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(3):491-500. doi: 10.1016/j.cgh.2021.10.038.
27. Tack J, Camilleri M. New developments in the treatment of gastroparesis and functional dyspepsia. *Curr Opin Pharmacol.* 2018;43:111-7. doi: 10.1016/j.coph.2018.08.015.
28. Camilleri M, McCallum RW, Tack J, Spence SC, Gottesdiener K, Fiedorek FT. Efficacy and safety of relamorelin in diabetics with symptoms of gastroparesis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology.* 2017;153(5):1240-50.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.035.
29. Andrews CN, Woo M, Buresi M, et al. Prucalopride in diabetic and connective tissue disease-related gastroparesis: Randomized placebo-controlled crossover pilot trial. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(1):e13958. doi: 10.1111/nmo.13958.
30. 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(9):1251-8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03467.x. PMID: 17944739.
31. O'Grady G, Egbuji JU, Du P, Cheng LK, Pullan AJ, Windsor JA. High-frequency gastric electrical stimulation for the treatment of gastroparesis: a meta-analysis. *World J Surg.* 2009;33(8):1693-701. doi: 10.1007/s00268-009-0096-1.
32. Reddymasu SC, Sarosiek I, McCallum RW. Severe gastroparesis: medical therapy or gastric electrical stimulation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(2):117-24. doi: 10.1016/j.cgh.2009.09.010.
33. Eng K, Kay M. Gastrointestinal bezoars: history and current treatment paradigms. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2012;8(11):776-8. PMID: 24672418; PMCID: PMC3966178.

## РЕЗЮМЕ

Проаналізовано сучасні дані щодо епідеміології, патофізіології, діагностики та лікування діабетичного гастропарезу. Пошук проводили у базах PubMed та Medline. Використано такі ключові слова, як «diabetic

gastroparesis», «complications of diabetes» «risk factors». Залучено статті, опубліковані в рецензованих виданнях.

Діабетичний гастропарез є тяжким ускладненням цукрового діабету, що призводить до його поганого контролю, погіршує якість життя, збільшує частоту супутніх захворювань та смертність. Це ускладнення характеризується здуттям живота, нудотою, блювотою, втратою маси тіла і раннім насиченням, але має бути підтверджено/діагностовано за допомогою сцинтиграфії або <sup>13</sup>C-октаноєвого дихального тесту. Хоча доказів того, що діабетичний гастропарез істотно підвищує смертність немає, це ускладнення погіршує всі аспекти життя. Гастропарез асоціюється зі значним навантаженням на пацієнта. Установлено обернено пропорційну кореляцію між тяжкістю симптомів та якістю життя. Хвороба також має значний негативний вплив на систему охорони здоров'я, зокрема через збільшення кількості госпіталізацій та пов'язані з цим прямі та непрямі економічні наслідки. Лікування діабетичного гастропарезу першої лінії передбачає модифікацію дієти, контроль глікемії і відновлення вмісту рідини та електролітів. Пацієнтам зі стійкими симптомами може знадобитися фармакологічне або навіть хірургічне лікування. Із фармакопрепаратів найчастіше застосовують прокінетики, зокрема метоклопрамід, домперідон або еритроміцин. Для зменшення симптоматики також призначають протиблювотні засоби, зокрема фенотіазини і антигістамінні препарати. До новітніх досліджуваних препаратів належать агоністи греліну (реламорелін), а також агоністи серотонінових рецепторів, зокрема пруклоприд і велусетраг. У рефрактерних випадках рекомендують варіанти хірургічного лікування або електричну стимуляцію шлунка.

**Ключові слова:** цукровий діабет, діабетичний гастропарез, чинники ризику, діагностика, лікування.

## ABSTRACT

### **Diabetic gastroparesis: current data on epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. Review**

**S. M. Tkach, V. I. Pankiv,  
V. B. Dogotar, V. S. Yuzvenko**

*Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery,  
Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the  
Ministry of Health of Ukraine, Kyiv*

The analysis has been performed for the current data on the epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment of diabetic gastroparesis.



The search was conducted in PubMed and Medline databases. The following keywords were used: «diabetic gastroparesis», «complications of diabetes», «risk factors». Articles published in peer-reviewed publications were taken into account.

Diabetic gastroparesis is a serious complication of diabetes, which leads to its poor control, worsens the quality of life, increases frequency of comorbidities and mortality. This complication is characterized by abdominal distension, nausea, vomiting, weight loss and early satiety, but should be confirmed/diagnosed by scintigraphy or <sup>13</sup>C-octanoic breath test. Though there is no evidence that diabetic gastroparesis significantly increases mortality, this complication impairs all aspects of life. Gastroparesis carries a significant burden on patients, with a negative correlation between the severity of symptoms and their quality of life; the disease also has a significant negative impact on the health care

system, in particular, due to increase in the number of hospitalizations and associated direct and indirect economic consequences. First-line treatment for diabetic gastroparesis includes dietary modification, glycemic control, and fluid and electrolyte replacement. Those patients who have persistent symptoms may require pharmacological or even surgical treatment. Among pharmaceuticals, prokinetics are most often used, in particular metoclopramide, domperidone or erythromycin. Antiemetics, in particular phenothiazines and antihistamines, are also prescribed to reduce symptoms. Newer drugs under investigation include ghrelin agonists such as relamorelin, as well as serotonin receptor agonists such as prucalopride and velusetrag. In refractory cases, various options for surgical treatment or electrical stimulation of the stomach are recommended.

**Keywords:** diabetes mellitus, diabetic gastroparesis, risk factors, diagnosis, treatment.

*Дата надходження до редакції 02.06.2022 р.*

*Дата рецензування 18.07.2022 р.*

*Дата підписання статті до друку 09.08.2022 р.*