

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.33

Д.В. Кирилюк, А.Н. Шишкин

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ГАСТРОПАТИЯ (обзор литературы)

По данным ВОЗ в мире насчитывается более 150 млн больных сахарным диабетом. Экспертная оценка распространенности этого заболевания позволяет считать, что к 2010 г. в мире будет насчитываться более 230 млн больных сахарным диабетом, причем 80–90 % из них составят больные диабетом II типа [1]. Наряду с высокой распространенностью сахарный диабет является одной из частых причин инвалидизации и летальности, что обусловлено его сосудистыми осложнениями — макроангиопатией и микроангиопатией.

В связи с увеличением продолжительности жизни больных вследствие появления эффективных сахароснижающих препаратов сосудистые поражения, которые прежде не успевали развиться у больного, стали одной из характерных черт современного течения сахарного диабета. За счет развития макроангиопатий у больных сахарным диабетом в пять раз чаще развивается гангрена нижних конечностей и в два-три раза чаще инфаркт миокарда и инсульты по сравнению с лицами того же возраста, не страдающими диабетом [2, 3]. К проявлениям микроангиопатии относятся диабетическая ретинопатия, вследствие которой сахарный диабет занимает первое место среди причин слепоты, и диабетическая нефропатия — одна из главных причин развития хронической почечной недостаточности.

Процесс развития микроангиопатии носит генерализованный характер и происходит во всех органах и тканях больного диабетом. Наряду с поражением глаз и почек в результате развивающихся параллельно нейропатии и местных изменений в тканях происходит поражение других органов и систем — легких, кожи, костно-суставной системы, желудочно-кишечного тракта [4, 5]. При длительном течении сахарного диабета I и II типа развиваются такие осложнения, как диабетическая остеоартропатия, диабетическая энтеропатия, диабетическая гастропатия.

История изучения поражений желудка при сахарном диабете. Первые исследования, затрагивающие вопросы поражения желудка при сахарном диабете, появились в 20-х годах XX века. Так, Voas [6] в 1925 г. опубликовал данные, свидетельствующие о замедленном опорожнении желудка у больных диабетом. Несколько позже, в 1937 г. Ferroir [7] подтвердил эту информацию, проведя рентгенологическое исследование желудка среди

пациентов, страдающих диабетом. Rundles et al. [8] в 1945 г. провели исследование на 125 больных с проявлениями диабетической нейропатии, показав, что у пациентов этой группы повышена частота таких жалоб, как чувство дискомфорта в эпигастрии после приема пищи и раннее насыщение. В 1958 г. выходит работа Kassander [9], посвященная бессимптомному нарушению эвакуации желудочного содержимого у больных диабетом. В этой работе Kassander называет описанное состояние «gastroparesis diabeticorum». В последующее десятилетие выходят работы Sievers [10] и Paris et al. [11] по вопросам гастрэктазии и гастроплегии у больных диабетом. Таким образом, разные авторы называют изучаемое состояние гастропарезом, гастрэктазией, гастроплегией, подчеркивая нарушение моторики желудка. К началу 70-х годов в научной литературе формируется термин «диабетическая гастропатия», под которым исследователи понимают весь комплекс нарушений, имеющих место в желудке при диабете: моторных нарушений, изменений в мышечной оболочке желудка и его слизистой. В настоящее время изучению диабетической гастропатии и способам борьбы с ней придается большое значение.

Распространенность патологии желудка у больных диабетом. По данным различных исследований, частота патологии желудка у больных диабетом выше по сравнению с общей популяцией. Так, у 50 % больных диабетом II типа имелись жалобы (одна или более) на органы ЖКТ по сравнению с 38 % среди здорового населения [12]. Сходная статистика представлена и в другом исследовании [13]. У больных сахарным диабетом чаще имеет место замедленная эвакуация содержимого желудка, что влияет на фармакокинетику пероральных сахароснижающих препаратов, увеличивает время переваривания и всасывания пищи. По данным разных авторов, у 30–50 % больных диабетом на скintiграфии желудка выявляется замедление его моторики [14–16]. У больных диабетом чаще в сравнении с общей популяцией имеет место инфицированность желудка *Helicobacter pylori* [17, 18]. В исследовании Kong et al. в период 1984–1998 гг., включавшем 66 больных диабетом I типа и 20 больных диабетом II типа [20], проводилось наблюдение пациентов с нарушениями моторики желудка разной степени тяжести. Авторы пришли к заключению, что нарушение моторики желудка у больных диабетом не повлияло на их смертность, однако ухудшило качество их жизни и степень компенсации диабета.

Помимо нарушения моторной функции желудка при сахарном диабете изменяется и деятельность его слизистой оболочки, что сопровождается нарушениями кислотообразующей и секреторной функций желудка. Так, показано [21], что у больных сахарным диабетом вне зависимости от его типа гипергликемия ингибирует желудочную секрецию при наличии язвенных поражений двенадцатиперстной кишки. С увеличением давности заболевания диабетом кислотообразование угнетается независимо от степени его декомпенсации. Длительная гипергликемия при диабете у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки способствует угнетению секреции кислоты желудком и снижению активности пепсина в желудочном соке. Имеются публикации [22], что при сахарном диабете I и II типов гастродуоденальные язвы встречаются с большей частотой, чем в общей популяции: 9,1 % у больных диабетом и до 5,5 % среди населения России. При этом у больных диабетом I типа язвы желудка и двенадцатиперстной кишки выявлялись с одинаковой частотой, а у больных диабетом II типа преобладали язвы тела желудка.

Патогенез диабетической гастропатии. Предполагается, что развитие диабетической гастропатии осуществляется с помощью различных механизмов. Среди них основные роли, по мнению большинства исследователей, принадлежат автономной нейро-

патии, непосредственному влиянию уровня гликемии и микроангиопатии тканей желудка. Однако наряду с этими факторами на деятельность желудка могут повлиять и некоторые другие — инфицированность *Helicobacter pylori*, прием некоторых лекарственных препаратов и т.д.

Автономная нейропатия. Определенное сходство симптомов, которые отмечаются у пациентов с диабетической гастропатией, и симптоматики у больных, перенесших операцию ваготомии, послужило основой гипотезы о том, что причиной (или одной из причин) поражения желудка при диабете служит автономная нейропатия [8]. Действительно, при исследовании экспериментальных моделей сахарного диабета на животных были получены подтверждения того, что в нервных стволах, иннервирующих верхние отделы желудочно-кишечного тракта, уменьшается число миелинизированных нервных волокон. Однако работы, проводившиеся на больных диабетом, не были столь однозначными. Так, в исследованиях Guy et al. [23] и Britland et al. [24] в самом деле было обнаружено уменьшение числа волокон блуждающего нерва, иннервирующих желудок, а в работе Yoshida et al. [25] каких-либо морфологических изменений не было найдено.

В связи с невозможностью непосредственной оценки функции вегетативной нервной системы верхних отделов ЖКТ использовались косвенные методы, например оценка степени кардиальной автономной нейропатии. При этом было обнаружено, что нарушения моторики желудка чаще встречаются у пациентов с проявлениями кардиальной автономной нейропатии [26]. Тем не менее корреляция между степенью выраженности кардиальной автономной нейропатии и нарушениями моторики желудка оказалась весьма слабой [27, 28], и это свидетельствует в пользу того факта, что диабетическая гастропатия развивается не только по механизму автономной нейропатии.

Уровень гликемии. У здоровых субъектов скорость опорожнения желудка уменьшается в состоянии индуцированной гипергликемии [29]. Повышение концентрации глюкозы в крови от нормальных значений до 12–13 ммоль/л сопровождается замедлением моторики антрального отдела желудка [30], а повышение уровня глюкозы до 15 ммоль/л сопровождается изменением моторики практически всех отделов ЖКТ [32]. У больных диабетом I и II типов скорость опорожнения желудка снижена в состоянии гипергликемии [31–33]. Повышенная концентрация глюкозы сопровождается усилением сокращений пилорического отдела и ослаблением сокращений антрального отдела, что ведет к задержке пищи в желудке [34].

Состояние гипогликемии, напротив, сопровождается ускорением эвакуации пищи из желудка как у здоровых индивидов, так и у пациентов с неосложненным диабетом [35]. Продемонстрировано, что у больных диабетом I типа и здоровых людей колебания гликемии в физиологических пределах влияют на скорость опорожнения желудка [32, 36, 37]: при гликемии 8 ммоль/л эвакуация пищи происходит медленнее, чем при уровне глюкозы крови 4 ммоль/л [32]. Однако эта корреляция исчезает при достаточно выраженной гипергликемии: снижение уровня глюкозы с $15,4 \pm 2,2$ до $11,7 \pm 1,7$ ммоль/л у больных диабетом II типа не приводит к сколько-нибудь значимым изменениям скорости опорожнения желудка [38].

Диабетическая микроангиопатия. После изучения биоптатов слизистой и подслизистой оболочек желудка, взятых при эндоскопическом исследовании у больных диабетом, в них обнаружены признаки диабетической микроангиопатии. По данным Б.Б. Салтыкова и В.С. Паукова [39], у больных диабетом I типа признаки микроангиопатии подслизистой оболочки отмечались у всех пациентов, а у больных диабетом II типа — в 70 % случаев. В работе Ivandic et al. [19] PAS-положительные депозиты в стенках сосу-

дов и другие признаки микроангиопатии в биоптатах слизистой желудка выявлялись реже — в 35 % случаев. В исследовании Kihara et al. [40] проводилось электронное микроскопирование образцов слизистой оболочки желудка больных диабетом, полученных при операции гастрэктомии. В сосудах слизистой ими также были отмечены изменения, характерные для диабетической микроангиопатии. Считают [41], что процессы микроангиопатии могут способствовать нарушению работы нервных и мышечных волокон в стенке желудка и дальнейшему развитию гастропатии. Кроме того, ухудшение кровоснабжения слизистой оболочки желудка вследствие микроангиопатии ее капилляров не может не сказаться на ее функционировании. Необходимо учитывать и воздействие на слизистую желудка иммунологических изменений, имеющих место при сахарном диабете.

Аутоиммунные механизмы. Особое место в поражении желудка при сахарном диабете занимает аутоиммунный гастрит, развивающийся у больных диабетом I типа. Обнаружено, что у 15–20 % пациентов, страдающих сахарным диабетом I типа, в крови выявляются антипариетальные антитела [42–44]. У лиц, не страдающих диабетом, эти антитела выявляются в два – три раза реже. Антипариетальные антитела направлены против антипортера H^+/K^+ -АТФазы [45, 46], и хроническое их действие на желудок может вести к развитию гипо- или ахлоргидрии, гипергастринемии, а также железо- и B_{12} -дефицитной анемии [47]. Действительно, у больных сахарным диабетом I типа с положительным титром антипариетальных антител выявляется пониженный уровень базальной секреции кислоты, что коррелирует с содержанием железа (уменьшение кислотности ведет к нарушению всасывания ионов железа) [45, 48]. Кроме того, у больных этой группы отмечается повышение концентрации в крови гастрина, уровень которого коррелирует с титром антипариетальных антител [49, 50]. Титр антител коррелирует и с выраженностью и распространенностью процессов атрофии слизистой желудка [47]. Отмечается, что B_{12} -дефицитная анемия встречается у больных сахарным диабетом I типа до 10 раз чаще, чем у не болеющих диабетом лиц. Частота ее в популяции больных диабетом I типа составляет 2,6–4,0 % [43].

Helicobacter pylori. Данные о частоте инфицированности больных диабетом *Helicobacter pylori* различны. Хотя, по мнению некоторых ученых, она выше, чем в общей популяции (до 80 %, согласно данным отдельных работ), по другим источникам частота носительства *Helicobacter pylori* у больных диабетом не выше, чем в общей популяции [51, 52]. Носительство *Helicobacter pylori* встречается с одинаковой частотой у больных диабетом I и II типа и не зависит от длительности диабета [53]. Тем не менее для больных диабетом терапия, направленная на эрадикацию *Helicobacter*, оказывается менее эффективной, нежели в общей популяции. Так, в работе M. Sargyn et al. [54] эффективность эрадикационной терапии у больных диабетом II типа составила 50 %, в то время как у пациентов, не страдающих диабетом, ее эффективность достигла 85 %. Инфицированность *Helicobacter pylori* не влияет на скорость опорожнения желудка [55, 58] и на интенсивность диспепсической симптоматики [56]. По мнению R. Quadri et al. [57], у больных диабетом II типа частота носительства *Helicobacter pylori* имеет обратную корреляцию со степенью микроангиопатии, что связано, на их взгляд, с изменением микроокружения в пораженной ангиопатией слизистой.

Симптоматика диабетической гастропатии. Среди симптомов диабетической гастропатии обычно перечисляются чувство раннего насыщения, дискомфорт или чувство тяжести в подложечной области после приема пищи, вздутие живота, тошнота и рвота. Однако следует учитывать, что интенсивность диспепсических жалоб не коррелирует с выраженностью нарушений моторики желудка. Так, у пациентов, не предъявляю-

щих каких-либо жалоб на состояние желудочно-кишечного тракта, может наблюдаться значимое замедление опорожнения желудка.

Действительно, после статистического исследования диспепсической симптоматики у пациентов, страдающих диабетом I типа [59], установлено, что у них достоверно выше частота жалоб на запоры, частота приема слабительных препаратов, а также частота хирургических вмешательств по поводу заболеваний желчного пузыря. Наряду с этим авторы отмечают некоторое уменьшение частоты жалоб на изжогу у пациентов данной группы, связывая указанный факт со снижением чувствительности к изжоге вследствие нейропатии ветвей блуждающего нерва. После анализа частоты диспептических жалоб у пациентов с диабетом II типа [60] установлена более высокая частота жалоб на чувство тяжести в эпигастральной области после еды, дисфагию, и диарею. При этом частота жалоб на запоры, по данным Bytzer et al. [60], не отличалась от общей популяции. Кроме того, разница в частоте жалоб на тошноту между общей популяцией и больными диабетом II типа приближалась к статистически достоверной.

После статистического анализа факторов, влияющих на выраженность диспепсической симптоматики у больных диабетом, выяснилось, что частота гастроинтестинальных жалоб зависит от осложнений сахарного диабета и степени их тяжести, а корреляции с уровнем компенсации диабета по уровню гликемии и гликозилированного гемоглобина обнаружить не удалось [61, 62].

Диагностика диабетической гастропатии. Проводя диагностику поражения желудка при сахарном диабете, необходимо учитывать, что наряду с собственно диабетической гастропатией сходные клинические проявления могут быть вызваны и другими причинами. Так, Horowitz, O'Donovan et al. [14] приводят следующие возможные причины нарушения моторики желудка:

- 1) замедленная эвакуация содержимого желудка (транзиторная):
 - а) прием лекарственных средств (антихолинергические препараты, опиаты, блокаторы кальциевых каналов, β-адреномиметики);
 - б) вирусные гастроэнтериты;
 - в) нарушения электролитного баланса — гипокалиемия, гипомagneмизм;
 - г) эндокринные заболевания — гипертиреоз, гипотиреоз, гипопитуитаризм, болезнь Аддисона;
 - д) беременность;
- 2) замедленная эвакуация содержимого желудка (хроническая):
 - а) последствия оперативного вмешательства (ваготомия);
 - б) гастро-эзофагеальный рефлюкс;
 - в) атрофический гастрит;
 - г) системные заболевания — дерматомиозит, полимиозит, системная красная волчанка;
 - д) амилоидоз;
 - е) паранеопластический синдром (мелкоклеточный рак легких, рак поджелудочной железы);
 - ж) ВИЧ-инфекция;
 - з) метаболические нарушения (порфирия, почечная недостаточность);
- 3) ускоренная эвакуация содержимого желудка:
 - а) последствия оперативного вмешательства;
 - б) синдром Золлингера-Эллисона;
 - в) язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки.

В связи с этим на первоначальном этапе диагностики большое значение приобретает тщательный сбор анамнеза и подробное объективное исследование пациента для исключения тех заболеваний и состояний, которые способны давать сходную с диабетической гастропатией клиническую картину.

Следующим этапом диагностики должно стать исключение механического нарушения проходимости желудка и верхних отделов тонкого кишечника посредством проведения фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) или рентгеноконтрастного исследования. Кроме того, обнаружение в желудке при ФГДС остатков пищи через 8 ч после ее приема свидетельствует о гастропарезе [63].

Для подтверждения нарушения моторики желудка могут использоваться различные методы — электрогастрография, ультразвуковое исследование, сцинтиграфия желудка. Все они обладают определенными преимуществами и недостатками.

Электрогастрография представляет собой неинвазивный метод исследования миоэлектрической активности, которая измеряется с помощью электродов, размещенных в эпигастральной области. Электрогастрография позволяет регистрировать электрические ритмы желудка в норме (3 сокращения в минуту), тахиритмии (3,6–9,9 сокращений за минуту) и брадиритмии (1,0–2,4 сокращений в минуту). Неоспоримые преимущества электрогастрографии — ее неинвазивность и простота выполнения, а главные недостатки — сложность интерпретации электрической активности и высокая частота артефактов [64, 65].

Ультразвуковое исследование желудка тоже представляет собой неинвазивный и достаточно дешевый метод исследования. Основными его недостатками являются сложность интерпретации и недостоверность результатов при ожирении пациента или большом количестве газов в его желудке [66, 67].

Сцинтиграфия желудка на данный момент считается наиболее достоверным методом подтверждения нарушенной моторики. Для проведения исследования используется изотоп технеций-99. Продолжительность исследования составляет 4 ч, на протяжении которых при помощи гамма-камеры оценивается скорость выведения изотопа из желудка. Задержка в желудке более 10% от первоначального количества изотопа по истечении 4 ч служит подтверждением гастропареза [66, 69].

В некоторых случаях с целью подтверждения замедленной моторики желудка могут использоваться и другие методы. Так, например, магнитно-резонансная томография позволяет оценить скорость опорожнения желудка [70], однако в силу высокой стоимости этот метод используется крайне редко. Антродуоденальная манометрия — размещение под рентгеновским контролем датчика для регистрации уровня давления в просвете антрального отдела желудка или двенадцатиперстной кишки — позволяет регистрировать силу и частоту сокращений [71]. Следует помнить, что это исследование плохо переносится пациентами, отчего также не получило широкого распространения.

Терапия диабетической гастропатии. Основные цели лечения диабетической гастропатии — компенсация уровня гликемии и уменьшение диспепсической симптоматики. Большое значение в терапии приобретают соблюдение диеты и тщательный контроль уровня гликемии. Больным с нарушениями моторики желудка вследствие сахарного диабета следует избегать продуктов, богатых растительными волокнами, так как они могут способствовать формированию в желудке безоаров. К числу таких продуктов относятся апельсины, яблоки, бобы, многие ягоды. Следует ограничить употребление жиров — не более 40 г в день, поскольку жиры замедляют опорожнение желудка. Питание

больных должно быть дробным: 5–6 раз в день, небольшими порциями, чтобы уменьшить нагрузку на желудок.

Так, К. Koch [41] предлагает ступенчатую схему модификации диеты у больных с тяжелыми проявлениями диабетической гастропатии. На первом этапе, при выраженной тошноте и рвоте больным показана жидкая пища, предпочтительно в форме бульонов, а также прием витаминов. В сутки пациент должен получать около 1000–1500 калорий. На этом этапе следует избегать цитрусовых и высококалорийных напитков. Ко второму этапу переходят, если пациент хорошо переносит питание бульонами. В этот период питание пациента состоит преимущественно из супов — в бульон добавляют немного риса или лапши. Следует избегать напитков на основе молока. Основная цель первых двух этапов состоит в борьбе с дегидратацией и поддержании массы тела пациента. При хорошей переносимости пациентом и этой пищи, возможен переход к третьему этапу, на котором пациент может употреблять в пищу все те продукты, которые не усиливают у него тошноты и рвоты.

Медикаментозные препараты, использующиеся в терапии диабетической гастропатии, обладают свойствами прокинетики и антиэметиков. Большая часть лекарственных средств — это прокинетики, их механизм действия связан с увеличением частоты и амплитуды сокращений желудка. Чаще всего в терапии диабетической гастропатии применяются метоклопрамид, домперидон и эритромицин. Ранее с этой же целью использовался цизаприд, однако от него было решено отказаться по причине выраженных побочных эффектов.

Метоклопрамид представляет собой центральный и периферический антагонист D_2 -рецепторов дофамина, агонист серотониновых рецепторов и ингибитор холинэстеразы [72]. Он обладает как прокинетиическим, так и антиэметическим действием. С целью лечения нарушений моторики желудка при диабете рекомендуется прием метоклопрамида в дозировке от 5 до 20 мг 4 раза в сутки [73]. Уменьшение диспепсической симптоматики, как правило, происходит в течение первых трех недель от начала терапии. Длительная терапия метоклопрамидом нецелесообразна по причине многих побочных эффектов, в основном экстрапирамидной симптоматики.

Домперидон является периферическим антагонистом D_2 -рецепторов дофамина. Дозировка домперидона для лечения больных этой категории составляет от 10 до 40 мг 4 раза в сутки [74]. Его основные побочные эффекты — проявления гиперпролактинемии: гинекомастия и эректильная дисфункция у мужчин, галакторея и аменорея у женщин.

Эритромицин — антибиотик из группы макролидов, способный связываться с рецепторами мотилина. Вследствии такой особенности эритромицин увеличивает частоту и интенсивность сокращений антрального отдела желудка [75]. При пероральном приеме его дозировка составляет от 50 до 250 мг три-четыре раза в сутки, при внутривенном — от 1 до 6 мг/кг массы тела пациента каждые 8 ч [73]. Основными побочными эффектами эритромицина являются тошнота, рвота и абдоминальные боли. Учитывая достаточно высокую частоту аллергических реакций к эритромицину, а также тот факт, что в высоких дозах он способен влиять на сердечную деятельность: удлинение интервала QT [76], длительное применение его в терапии нарушений моторики желудка у больных диабетом нежелательно.

Если на фоне терапии прокинетиками у больного сохраняются тошнота и рвота, возможно назначение антиэметических средств. С этой целью могут использоваться центральные антагонисты дофаминовых рецепторов прометазин и прохлорперазин. Оба этих

препарата могут назначаться перорально, внутримышечно или внутривенно — прометазин в дозе 12,5–50 мг каждые 6 ч, а прохлорперазин 5–10 мг каждые 6 ч [77]. Основные побочные эффекты — экстрапирамидная симптоматика (особенно при сочетании препаратов с метоклопрамидом). При неэффективности этих средств возможно назначение селективных антагонистов 5-HT₃-рецепторов серотонина — ондасетрона, гранисетрона и доласетрона [78].

Больным с выраженной диспепсической симптоматикой, резистентным к терапии прокинетиками и антиэметиками, может проводиться хирургическое лечение — гастростомия [79], еюностомия [80] или же субтотальная резекция желудка по Ру с наложением Y-образного анастомоза [81, 82]. Радикальный характер этих вмешательств и высокий риск осложнений операции у больных этой категории ограничивают использование указанных методик.

Таким образом, в медикаментозной терапии поражений желудка при сахарном диабете используется преимущественно симптоматическое лечение — препараты из групп прокинетиков и антиэметиков. Они способны улучшить качество жизни пациентов, однако длительная терапия ими затруднена вследствие развития различных побочных эффектов. Кроме того, указанные препараты оказывают влияние лишь на моторику желудка, не влияя на процессы, проходящие в его слизистой оболочке.

* * *

Таким образом, диабетическая гастропатия является частым осложнением длительно протекающего сахарного диабета и способна оказать существенное влияние на качество жизни больного диабетом и на степень компенсации диабета. В развитии этой патологии принимают участие различные факторы — автономная нейропатия, микроангиопатия слизистой оболочки желудка, уровень гликемии и др. Терапия диабетической гастропатии в настоящее время направлена только на уменьшение диспепсии и носит симптоматический характер. Для более эффективной борьбы с патологией желудка при сахарном диабете требуется дальнейшее изучение особенностей его патогенеза, а также новых подходов к его терапии.

Summary

Kirilyuk D.V., Shishkin A.N. Diabetic gastropathy (review).

In this review problems of the gastric pathology in diabetes mellitus are discussed. The issues of diabetic gastropathy prevalence, pathogenesis, symptoms, diagnostics and treatment are reviewed.

Литература

1. Amos A.F., McCarthy D.J., Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010 // *Diabet Med.* 1997, 14 s. 5. S. 1–85.
2. Газетов Б.М., Калинин А.П. Хирургические заболевания у больных сахарным диабетом. М., 1991.
3. Bonora E., Kiechl S., Oberhollenzer F. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus and carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck study // *Ibid.* 2000. Vol. 43. N 2. P. 156–164.
4. Балаболкин М.И. Диабетология. М., 2000.
5. Калинин А.П. Некоторые гастроэнтерологические аспекты эндокринологии // *Пробл. эндокринолог.* 1998. № 1. С. 31–36.
6. Boas I. Diseases of the Stomach: 9th edn. Leipzig, 1925. P. 200.
7. Ferroir J. The diabetic stomach: Thesis in Medicine. Paris, 1937.
8. Rundles R.W. Diabetic neuropathy // *Medicine.* 1945. Vol. 24. P. 111–160.
9. Kassander P. Asymptomatic gastric retention in diabetics: gastroparesis diabeticorum. *Ann. Intern. Med.* 1958.

Vol. 48. P. 797–812. **10.** *Sievers P.* Gastrectasia in diabetic neuropathies // *Dtsch Z. Verdau Stoffwechselkr.* 1967. Vol. 26. P. 218–222. **11.** *Paris J., Gerard A., Paris J.C.* Apropos of a case of diabetic gastroplegia // *Lille Med.* 1967. Vol. 12. P. 707–710. **12.** *Ricci J.A., Siddique R., Stewart W.F.* et al. Upper gastrointestinal symptoms in a US national sample of adults with diabetes // *Scand. J. Gastroenterol.* 2000. Vol. 35. P. 152–159. **13.** *Spangeus A., El-Salhy M., Suhr O.* et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in young and middle-aged diabetic patients // *Scand. J. Gastroenterol.* 1994. Vol. 34. P. 1196–2002. **14.** *Horowitz M., O'Donovan D.* et al. Gastric emptying in diabetes: clinical significance and treatment // *Diabet. Med.* 2002. Vol. 19. P. 177–194. **15.** *Cotroneo P., Grattagliano A., Rapaccini G.L.* et al. Gastric emptying rate and hormonal response in type II diabetics // *Diabet. Res.* 1991. Vol. 17. P. 99–104. **16.** *Annese V., Bassotti G., Caruso N.* et al. Gastrointestinal motor dysfunction, symptoms, and neuropathy in noninsulin-dependent (type 2) diabetes mellitus // *J. Clin. Gastroenterol.* 1999. Vol. 29. P. 171–177. **17.** *Oldenburg B., Diepersloot R.J., Hoekstra J.B.* High seroprevalence of *Helicobacter pylori* in diabetes mellitus patients // *Dig. Dis. Sci.* 1996. Vol. 41. P. 458–161. **18.** *Perdichizzi G., Bottari M., Pallio S.* et al. Gastric infection by *Helicobacter pylori* and antral gastritis in hyperglycemic obese and in diabetic subjects // *New Microbiol.* 1996. Vol. 9. P. 149–154. **19.** *Ivandic A., Bozic D., Dmitrovic B.* et al. Gastropathy and diarrhea in diabetic patients: the presence of helicobacteriosis and PAS-positive vascular deposits in gastric and duodenal mucosa // *Wien Klin. Wochenschr.* 2001. Vol. 113. P. 199–203. **20.** *Kong M.F., Horowitz M., Jones K.L.* et al. Natural History of Diabetic Gastroparesis // *Diabet. Care.* 1998. Vol. 22. P. 503–507. **21.** *Смолянинов А.Б.* Кислотная желудочная секреция у больных сахарным диабетом при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // *Сахарн. диаб.* 2000. № 4. **22.** *Федорченко Ю. Л., Коблова Н.М., Обухова Г.Г.* Особенности течения хронических гастродуоденальных язв при сахарном диабете и лечение их кватетом // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* 2002. Вып. 2. С. 82–88. **23.** *Guy R.J.C., Dawson J.L., Garrett J.R.* et al. Diabetic gastroparesis from autonomic neuropathy: surgical considerations and changes in vagus nerve morphology // *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 1984. Vol. 47. P. 686–691. **24.** *Britland S.T., Young R.J., Sharma A.K.* et al. Vagus nerve morphology in diabetic gastropathy // *Diabet. Med.* 1990. Vol. 7. P. 780–787. **25.** *Yoshida M.M., Schuffler M.D., Sumi S.M.* There are no morphological abnormalities of the gastric wall or abdominal vagus in patients with diabetic gastroparesis // *Gastroenterology.* 1988. Vol. 94. P. 907–914. **26.** *Horowitz M., Maddox A.F., Wishart J.M.* et al. Relationships between oesophageal transit and solid and liquid gastric emptying in diabetes mellitus // *Eur. J. Nucl. Med.* 1991. Vol. 18. P. 229–234. **27.** *Buysschaert M., Moulart M., Urbain J.L.* et al. Impaired gastric emptying in diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy // *Diabet. Care.* 1987. Vol. 10. P. 448–452. **28.** *Abell T.L., Cardoso S., Schwartzbaum J., Familoni B.* et al. Diabetic gastroparesis is associated with an abnormality in sympathetic innervation // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1994. Vol. 6. P. 241–247. **29.** *MacGregor I.L., Gueller R., Watts H.D., Meyer J.H.* The effect of acute hyperglycemia on gastric emptying in man // *Gastroenterology.* 1976. Vol. 70. P. 190–196. **30.** *Sims M.A., Hasler W.L., Chey W.D.* et al. Hyperglycemia inhibits mechanoreceptor-mediated gastrocolonic responses and colonic peristaltic reflexes in healthy humans // *Gastroenterology.* 1995. Vol. 108. P. 350–359. **31.** *Horowitz M., Harding P.E., Maddox A.F.* et al. Gastric and oesophageal emptying in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus // *Diabetologia.* 1989. Vol. 32. P. 151–159. **32.** *Schvarcz E., Palmer M., Aman J.* et al. Physiological hyperglycaemia slows gastric emptying in normal subjects and patients with insulin-dependent diabetes mellitus // *Gastroenterology.* 1997. Vol. 113. P. 60–66. **33.** *Jones K.L., Horowitz M., Carney B.I., Wishart J.M., Guha S., Green L.* Gastric emptying in early non insulin-dependent diabetes mellitus // *J. Nucl. Med.* 1996. Vol. 37. P. 1643–1648. **34.** *Fraser R., Horowitz M., Dent J.* Hyperglycemia stimulates pyloric motility in normal subjects // *Gut.* 1991. Vol. 32. P. 475–478. **35.** *Schvarcz E., Palmer M., Aman J., Lindkvist B., Beckman K.W.* Hypoglycaemia increases the gastric emptying in patients with type 1 diabetes mellitus // *Diabet. Med.* 1993. Vol. 10. P. 660–663. **36.** *Andrews J.M., Rayner C.K., Doran S.* et al. Physiological changes in blood glucose affect appetite and pyloric motility during antroduodenal lipid infusion // *Am. J. Physiol.* 1998. Vol. 275. P. G797–804. **37.** *Jones K.L., Kong M.F., Berry M.K.* et al. The effect of erythromycin on gastric emptying is modified by physiological changes in the blood glucose concentration // *Am. J. Gastroenterol.* 1999. Vol. 94. P. 2074–2079. **38.** *Holzappel A., Festa A.,*

Stacher-Janotta G. et al. Gastric emptying in Type II (non-insulin dependent) diabetes mellitus before and after therapy readjustment: no influence of actual blood glucose concentration // *Diabetologia*. 1999. Vol. 42. P. 1410–1412. **39.** Салтыков Б.Б., Пауков В.С. Диабетическая микроангиопатия. М., 2002. **40.** Kihara S., Mori K., Akagi M. Electron microscopic observation of gastric mucosal capillaries in diabetics — relationship between diabetic microangiopathy and complications following gastrectomy // *Gastroenterol. Jpn.* 1983. Vol. 18. P. 181–196. **41.** Koch K.L. Diabetic gastropathy // *Digest. Dis. Sci.* 1999. Vol. 44. N 6. P. 1061–1075. **42.** Riley W.J., Toskes P.P., Maclaren N.K., Silverstein J.H. Predictive value of gastric parietal cell autoantibodies as a marker for gastric and hematologic abnormalities associated with insulin-dependent diabetes // *Diabetes*. 1982. Vol. 31. P. 1051–1055. **43.** De Block C., Van Gaal L., De Leeuw I. The Belgian Diabetes Registry: High prevalence of manifestations of gastric autoimmunity in parietal cell-antibody positive type I (insulin-dependent) diabetic patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84. P. 4062–4067. **44.** De Block C., De Leeuw I.H., Decochez K. et al. The Belgian Diabetes Registry: The presence of thyrogastric antibodies in first-degree relatives of type I diabetic patients is associated with age and proband antibody status // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. P. 4358–4363. **45.** Karlsson F.A., Burman P., Loof L. et al. Enzyme-linked immunosorbent assay of H⁺/K⁺-ATPase, the parietal cell antigen // *Clin. Exp. Immunol.* 1987. Vol. 70. P. 604–610. **46.** Gleeson P.A., Toh B.H. Molecular targets in pernicious anemia // *Immunol. Today*. 1991/ Vol. 12. P. 233–238. **47.** De Block C., Leeuw I.H., Bogers J.J.P.M. et al. Autoimmune Gastropathy in Type 1 Diabetic Patients With Parietal Cell Antibodies // *Diabetes. Care*. 2003. Vol. 26. P. 82–88. **48.** De Block C.E.M., De Leeuw I.H., Bogers J.J.P.M. et al. Helicobacter pylori, parietal cell antibodies and autoimmune gastropathy in type 1 diabetes mellitus // *Aliment. Pharmacol. Therap.* 2002. Vol. 16. P. 281–289. **49.** Kokkonen J. Parietal cell antibodies and gastric secretion in children with diabetes mellitus // *Acta Paediatr. Scand.* 1980. Vol. 69. P. 485–489. **50.** Sipponen P., Valle J., Varis K. et al. Fasting levels of serum gastrin in different functional and morphologic states of the antrofundal mucosa: an analysis of 860 subjects // *Scand. J. Gastroenterol.* 1990. Vol. 25 P. 513–519. **51.** Anastasios R., Goritsas C., Papamihail C. et al. Helicobacter pylori infection in diabetic patients: prevalence and endoscopic findings // *Eur. J. Intern. Med.* 2002. Vol. 13. P. 376. **52.** Bures J., Smahelova A., Kopacova M., Rejchrt S. Clinical importance of Helicobacter pylori infection in patients with diabetes mellitus // *Vnitr. Lek.* 2004. Vol. 50. P. 350–353. **53.** Stanciu O.G., Trifan A., Sfarti C. et al. Helicobacter pylori infection in patients with diabetes mellitus // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*. 2003. Vol. 107. P. 59–65. **54.** Sargyn M., Uygur-Bayramicli O., Sargyn H. et al. Type 2 diabetes mellitus affects eradication rate of Helicobacter pylori // *World. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 9. P. 1126–1128. **55.** Chang C.S., Chen G.H., Kao C.H. et al. The Effect of Helicobacter pylori Infection on Gastric Emptying of Digestible and Indigestible Solids in Patients with Nonulcer Dyspepsia // *Am. J. Gastroenterol.* 1996. Vol. 91. **56.** Xia H.H., Talley N.J., Kam E.P. et al. Helicobacter pylori infection is not associated with diabetes mellitus, nor with upper gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus // *Am. J. Gastroenterol.* 2001. Vol. 96. P. 1039–1046. **57.** Quadri R., Rossi C., Catalfamo E. et al. Helicobacter pylori infection in type 2 diabetic patients // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2000. Vol. 10. P. 263–266. **58.** Caballero-Plasencia A.M., Muros-Navarro M.C., Martin-Ruiz J.C. et al. Gastroparesis of digestible and indigestible solids in patients with insulin-dependent diabetes mellitus or functional dyspepsia // *Dig. Dis. Sci.* 1994. Vol. 39. P. 1409–1415. **59.** Maleki D., Locke G.R. III, Camilleri M. et al. Gastrointestinal tract symptoms among persons with diabetes mellitus in the community // *Arch. Intern. Med.* 2000. Vol. 160. P. 2808–2816. **60.** Bytzer P., Talley N.J., Leemon M. et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults // *Arch. Intern. Med.* 2001. Vol. 161. P. 1989–1996. **61.** Bytzer P., Hammer J., Talley N.J. et al. Gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus are associated with diabetic complications but not with current diabetic control // *Gastroenterology*. 2000. Vol. 118. P. A468. **62.** Kim C.H., Kennedy F.P., Camilleri M. et al. The relationship between clinical factors and gastrointestinal dysmotility in diabetes mellitus // *J. Gastrointest. Motil.* 1991. Vol. 3. P. 268–272. **63.** Parkman H.P., Schwartz S.S. Esophagitis and gastroduodenal disorders associated with diabetic gastroparesis // *Arch. Intern. Med.* 1987. Vol. 147. P. 1477–1480. **64.** Koch K.L., Stern R.M. Electrogastrography // *An Illustrated Guide to Gastrointestinal Motility*, 2nd ed. / Ed. D. Kumar, D. Wingate. London, 1993. P. 290–307. **65.** Stern R.M., Koch K.L., Stewart W.R., Vasey M.W.

Electrogastrography: Current issues in validation and methodology // *Psychophysiology*. 1987. Vol. 24. P. 55–64. **66.** *Berstad A., Hauske T., Gilja O.* et al. Ultrasonography of the human stomach // *Scand. J. Gastroenterol.* 1996. Vol. 31 (suppl 220). P. 75–82. **67.** *Parkman H., Harris A., Krevsky B.* et al. Gastroduodenal motility and dysmotility: An update on techniques available for evaluation // *Am. J. Gastroenterol.* 1995. Vol. 90. P. 869–892. **68.** *Lartigue S., Bizais Y., Varannes S.* et al. Inter- and intrasubject variability of solid and liquids gastric emptying parameters: a scintigraphic study in healthy subjects and diabetic patients // *Dig. Dis. Sci.* 1994. Vol. 39. P. 109–115. **69.** *Stacher G.* Diabetes and the stomach // *Dig. Liver. Dis.* 2000. Vol. 32 (suppl. 3). P. 253–254. **70.** *Schwizer W., Fraser R., Borovicka J.* et al. Measurement of proximal and distal gastric motility with magnetic resonance imaging // *Am. J. Physiol.* 1996. Vol. 271. P. G217–G222. **71.** *Hornbuckle K., Barnett J.* The diagnosis and work-up of the patient with gastroparesis // *J. Clin. Gastroenterol.* 2000. Vol. 30. P. 117–124. **72.** *Albibi R., McCallum R.* Metoclopramide: pharmacology and clinical application // *Ann. Intern. Med.* 1983. Vol. 98. P. 86–95. **73.** *McCallum R.* Clinical pharmacology forum: motility agents and the gastrointestinal tract // *Am. J. Med. Sci.* 1996. Vol. 312. P. 19–26. **74.** *Prakash A., Wagstaff A.* Domperidone: a review of its use in diabetic gastropathy // *Drugs*. 1998. Vol. 56. P. 429–445. **75.** *Chen J., Lin Z., Edmunds M.* et al. Effects of octreotide and erythromycin on gastric myoelectrical and motor activities in patients with gastroparesis // *Dig. Dis. Sci.* 1998. Vol. 43. P. 80–89. **76.** *Orban Z., McDonald L., Peters M.* et al. Erythromycin-induced cardiac toxicity // *Am. J. Cardiol.* 1995. Vol. 75. P. 859–861. **77.** *Rabine J., Barnett J.* Management of the patient with gastroparesis // *J. Clin. Gastroenterol.* 2001. Vol. 32. P. 11–18. **78.** *Smith S., Ferris C.* Current concepts in diabetic gastroparesis // *Drugs*. 2003. Vol. 63. P. 1339–1358. **79.** *Kim C., Nelson D.* Venting percutaneous gastrostomy in the treatment of refractory idiopathic gastroparesis // *Gastrointest. Endosc.* 1998. Vol. 47. P. 67–70. **80.** *Fontana R., Barnett J.* Jejunostomy tube placement in refractory diabetic gastroparesis: a retrospective review // *Am. J. Gastroenterol.* 1996. Vol. 91. P. 2174–2178. **81.** *Reardon T., Scnnell G., Smith O.* Surgical therapy of diabetic gastroparesis // *J. Clin. Gastroenterol.* 1989. Vol. 11. P. 204–207. **82.** *Bell D., Ovalle F.* Gastroparesis cured by gastroectomy // *Diabet. Care*. 1999. Vol. 22. P. 1000–1001.

Статья поступила в редакцию 28 ноября 2005 г.