



УДК 616.33/34: 616.379–008.64–07–08

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-228-8-242-250>

Гастроинтестинальная автономная нейропатия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: особенности диагностики и лечения

Долгих Ю.А., Булгакова С.В., Шаронова Л.А., Тренева Е.В., Курмаев Д.П., Косарева О.В., Мерзлова П.Я.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Самарская область, Россия)

Для цитирования: Долгих Ю.А., Булгакова С.В., Шаронова Л.А., Тренева Е.В., Курмаев Д.П., Косарева О.В., Мерзлова П.Я. Гастроинтестинальная автономная нейропатия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: особенности диагностики и лечения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(8): 242–250. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-242-250

✉ Для переписки:

Долгих

Юлия

Александровна

Долгих Юлия Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой эндокринологии и гериатрии

Шаронова Людмила Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

Тренева Екатерина Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

Курмаев Дмитрий Петрович, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии

Косарева Ольга Владиславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

Мерзлова Полина Ярославовна, ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии

Резюме

Сахарный диабет (СД) 2 типа является одним из компонентов метаболического синдрома. Одним из самых распространенных осложнений СД 2 типа считается диабетическая нейропатия, в результате которой происходит поражение периферических и/или вегетативных нервных волокон. Нарушения, обусловленные поражением вегетативной нервной системы — диабетическая автономная нейропатия (ДАН) — могут встречаться у 60% пациентов. Одной из форм ДАН является гастроинтестинальная автономная нейропатия (ГАН). Точных сведений о ее распространенности нет в связи со сложностью диагностики, но по некоторым данным симптомы встречаются у половины пациентов с СД. Основными проявлениями ГАН являются нарушения моторики пищевода (изжога, рефлюкс), гастропарез (тошнота, рвота, чувство переполнения желудка), нарушение моторики кишечника (диарея, запоры), аноректальная дисфункция (недержание кала). Нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, например, гастропарез, приводит к изменениям фармакокинетики таблетированных сахароснижающих препаратов, что снижает их эффективность. У пациентов, получающих инсулинотерапию, нарушение продвижения пищи по ЖКТ может приводить к гипогликемии. В связи с этим выявление и лечение проявлений ГАН является важным аспектом ведения пациента с СД 2 типа. Диагностика ГАН должна быть направлена на исключение других причин желудочно-кишечных нарушений и включает в себя, в зависимости от клинических проявлений, проведение фиброгастродуоденоскопии, рентгенографии с барием, колоноскопии и т.д. «Золотым стандартом» диагностики гастропареза считается проведение оценки скорости опорожнения желудка при помощи сцинтиграфии перевариваемых твердых веществ, однако в связи с дороговизной и сложностями проведения, данный метод в рутинной практике не применяется. Основными терапевтическими мероприятиями при ведении пациентов с СД и ГАН являются компенсация гликемии, соблюдение рекомендаций по питанию, лечение нейропатии и симптоматическая терапия.

Ключевые слова: диабетический гастропарез, диабетическая энтеропатия, диарея, аноректальная дисфункция, тироксовая кислота

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Gastrointestinal autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: features of diagnosis and treatment

Yu. A. Dolgikh, S. V. Bulgakova, L. A. Sharonova, E. V. Treneva, D. P. Kurmaev, O. V. Kosareva, P. Ya. Merzlova

Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, (89, Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia)

For citation: Dolgikh Yu. A., Bulgakova S. V., Sharonova L. A., Treneva E. V., Kurmaev D. P., Kosareva O. V., Merzlova P. Ya. Gastrointestinal autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: features of diagnosis and treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(8): 242–250. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-242-250

✉ **Corresponding author:**

Yuliya A. Dolgikh

Yuliya A. Dolgikh, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Endocrinology and Geriatrics; ORCID: 0000-0001-6678-6411

Svetlana V. Bulgakova, Doctor of Medical Sciences, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Endocrinology and Geriatrics; ORCID: 0000-0003-0027-1786

Lyudmila A. Sharonova, Candidate of Medical Sciences, Assistant of Professor of the Department of Endocrinology and Geriatrics; ORCID: 0000-0001-8827-4919

Ekaterina V. Treneva, Candidate of Medical Sciences, Assistant of Professor of the Department of Endocrinology and Geriatrics; ORCID: 0000-0003-0097-7252

Dmitry P. Kurmaev, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Endocrinology and Geriatrics; ORCID: 0000-0003-4114-5233

Olga V. Kosareva, Candidate of Medical Sciences, Assistant of Professor of the Department of Endocrinology and Geriatrics; ORCID: 0000-0002-5754-1057

Polina Ya. Merzlova, Assistant of Department of Endocrinology and Endocrinology and Geriatrics; ORCID: 0009-0004-6243-6528

Summary

Diabetes mellitus (DM) type 2 is one of the components of metabolic syndrome. One of the most common complications of type 2 diabetes is diabetic neuropathy, which results in damage to peripheral and/or autonomic nerve fibers. Disorders of the autonomic nervous system — diabetic autonomic neuropathy (DAN)—can occur in up to 60% of patients. One form of GAN is gastrointestinal autonomic neuropathy (GAN). There is no exact information about its prevalence due to the complexity of diagnosis, but according to some data, symptoms occur in half of patients with diabetes. The main manifestations of GAN are esophageal motility disorders (heartburn, reflux), gastroparesis (nausea, vomiting, feeling of fullness), intestinal motility disorders (diarrhea, constipation), anorectal dysfunction (fecal incontinence). Impaired gastrointestinal motility, in particular gastroparesis, leads to changes in the pharmacokinetics of oral glucose-lowering drugs, which reduces their effectiveness. And in patients receiving insulin therapy, impaired movement of food through the gastrointestinal tract can lead to hypoglycemia. In this regard, identifying and treating manifestations of GAN is an important aspect of managing a patient with type 2 diabetes. Diagnosis of GAN should be aimed at excluding other causes of gastrointestinal disorders and includes, depending on the clinical manifestations, fibrogastroduodenoscopy, barium radiography, colonoscopy, etc. The “gold standard” for diagnosing gastroparesis is considered to be measuring gastric emptying using scintigraphy of digested solids, but due to the high cost and complexity of the procedure, this method is not used in routine practice. The main therapeutic measures in the management of patients with diabetes and GAN are glycemic compensation, compliance with nutritional recommendations, treatment of neuropathy and symptomatic therapy.

Keywords: diabetic gastroparesis, diabetic enteropathy, diarrhea, anorectal dysfunction, thiocetic acid

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Сахарный диабет 2 типа является одним из компонентов метаболического синдрома. Распространенность этой патологии настолько высока, что в настоящее время принимает масштабы эпидемии. По статистическим данным более 4,9 млн человек в России страдают СД [1].

Из них – 4,58 млн – пациенты с СД 2 типа и более 270 тыс. человек – с СД 1 типа.

Сахарный диабет характеризуется высокой частотой инвалидизации пациентов и способствует уменьшению качества и продолжительности их жизни. Основной причиной этого являются

хронические осложнения СД. Одним из самых распространенных осложнений по праву считается диабетическая нейропатия – это комплекс клинических и субклинических синдромов, которые характеризуются диффузным или очаговым поражением периферических и/или вегетативных нервных волокон, возникающим в результате СД.

Данное осложнение встречается уже у пациентов с начальными нарушениями углеводного обмена (предиабетом). Частота встречаемости различна по данным разных авторов и варьирует от 2% до 77% в зависимости от методов обследования. В большинстве работ данный показатель составил более 10% по данным метаанализа [2]. У пациентов, уже страдающих СД, диабетическая нейропатия встречается более чем в половине случаев [3]. При этом поражаются двигательные, чувствительные

и вегетативные нервные волокна. Особенно часто встречаются сенсорные и моторные проявления. Однако, поражения вегетативной нервной системы – диабетическая автономная нейропатия (ДАН) – тоже не являются редкостью. С увеличением стажа СД распространенность ДАН увеличивается – она может встречаться у 60% пациентов [4].

В результате поражения вегетативного отдела нервной системы возникают нарушения со стороны внутренних органов, что ухудшает качество жизни пациентов. Однако, эти изменения длительно могут протекать бессимптомно или малосимптомно, что затрудняет диагностику и ухудшает прогноз [5]. Диагностика и лечение ДАН должно осуществляться совместно эндокринологами и врачами других специальностей в зависимости от поражения (кардиологами, гастроэнтерологами, урологами).

Патогенез ДАН

Основными факторами, повышающими риск развития нейропатии при СД 2 типа, являются: гипергликемия, длительный стаж СД, нарушения липидного обмена, артериальная гипертензия, возраст пациента, вредные привычки (курение, алкоголь), наличие у пациента других осложнений СД: микрососудистых – ретинопатии, нефропатии и кардиальной автономной нейропатии, а также макрососудистых.

Важным звеном патогенеза нейропатии при СД является длительное повышение уровня глюкозы крови. Именно гипергликемия запускает каскад биохимических реакций, приводящих к разрушению и гибели нервного волокна.

Различают несколько механизмов влияния глюкозы на нервное волокно:

- активация полиолового шунта – альтернативного пути окисления глюкозы, в результате которого она превращается в сорбит и фруктозу. Накапливаясь, эти вещества приводят к отеку нервной ткани;
- оксидативный стресс с накоплением свободных радикалов;
- нарушение образования фактора роста нервных волокон;
- неферментативное и ферментативное гликирование компонентов клеточных мембран

(миелина и тубулина). В результате возникает демиелинизация нервного волокна и нарушается проведение импульса по нему;

- сосудистые нарушения: нарушение кровоснабжения нервного волокна (изменения vasa nervorum), что сопровождается снижением образования оксида азота, эндоневральной гипоксией в результате снижения гибкости эритроцитов и изменений реологии крови с развитием эндоневрального отека.

Все эти механизмы приводят к дегенерации нервных волокон – истончению миелинизированных волокон, диффузной или локальной демиелинизации, дегенерации аксонов, уменьшению просвета vasa nervorum и утолщению базальной мембраны капилляров.

Гипергликемия в основном повреждает слабомиелинизированные и немиелинизированные тонкие нервные волокна. Эти волокна составляют 70–90% всей периферической нервной системы. Немиелинизированные С-волокна входят в состав постганглионарных волокон вегетативной нервной системы, и их повреждение приводит к развитию ДАН. Поражение тонких волокон может возникать уже на ранних стадиях нарушения углеводного обмена.

Классификация ДАН

- **Кардиоваскулярная**
 - » Снижение вариабельности сердечного ритма
 - » Тахикардия покоя
 - » Ортостатическая гипотензия
 - » Внезапная смерть (злокачественная аритмия)
- **Гастроинтестинальная**
 - » Диабетический гастропарез (гастропатия)
 - » Диабетическая энтеропатия (диарея)
 - » Снижение моторики толстого кишечника (запор)
- **Урогенитальная**
 - » Диабетическая цистопатия (нейрогенный мочевого пузыря)
 - » Эректильная дисфункция
 - » Женская сексуальная дисфункция

- **Вазомоторная дисфункция**
 - » Дистальный гипогидроз, ангидроз
- **Нарушение распознавания гипогликемий**

Симптомы со стороны ЖКТ при СД встречаются чаще, чем в общей популяции, примерно на 70% [6]. Причиной этого может быть гастроинтестинальная автономная нейропатия (ГАН). Точной статистики распространенности ГАН нет в связи со сложностью диагностики, но по некоторым данным проявления ГАН встречаются у половины пациентов с СД [5]. При этом частота симптомов может быть различной. Так, нарушение моторики пищевода встречается у 63% пациентов с СД, гастроэзофагеальный рефлюкс у 41%, запоры – у 60%, а диарея – 20% пациентов [7].

Желудочно-кишечные симптомы автономной нейропатии могут ухудшать контроль диабета и значительно снижать качество жизни пациентов,

в связи с чем диагностика и лечение ГАН является важной медицинской проблемой.

Клинические проявления ГАН

ГАН проявляется нарушением моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Симптоматика при этом является достаточно разнообразной, может поражаться любой отдел ЖКТ. Выделяют следующие основные проявления:

- дискинезия пищевода (дисфагия, гипотония и атония пищевода, рефлюкс-эзофагит);
- диабетическая гастропатия (гастропарез, пилороспазм);
- диабетическая энтеропатия (диарея);
- снижение моторики толстого кишечника (запоры);
- аноректальная дисфункция (недержание кала);
- диабетическая холецистопатия (атония, гипомоторная дискинезия желчного пузыря).

Заподозрить ГАН можно у пациентов, имеющих следующие факторы риска:

- длительный стаж СД;
- отсутствие компенсации углеводного обмена;
- высокая вариабельность гликемии в течение суток;
- наличие выраженной дистальной полинейропатии и/или других форм ДАН;
- дислипидемия;
- микроальбуминурия;
- скорость клубочковой фильтрации < 60мл/мин/1,73м²;
- применение β-блокаторов;
- вредные привычки (алкоголь, курение);
- ожирение.

Рассмотрим особенности проявлений ГАН при поражении различных отделов ЖКТ

Нарушения функции пищевода

Моторная дисфункция пищевода считается одним из характерных проявлений ГАН. Она диагностируется у 75% пациентов с СД [8]. Симптомы нарушения моторики пищевода обусловлены снижением давления нижнего пищеводного сфинктера и нарушениями перистальтики: уменьшается амплитуда и частота волн перистальтики и одновременно увеличивается частота асинхронных и неэффективных сокращений пищевода. При этом пациенты предъявляют жалобы на дисфагию. Резкое повышение уровня глюкозы в крови приводит к замедлению моторики пищевода и более выраженным симптомам дисфагии [9], поэтому нормализация показателей углеводного обмена крайне важна при лечении ГАН. Отмечено, что у пациентов на инсулинотерапии дисфагия наблюдалась чаще, по

сравнению с пациентами, не получавшими инсулин. Диабетическая ретинопатия также является предиктором моторных нарушений пищевода у пациентов с СД [10].

При ГАН могут наблюдаться симптомы гастроэзофагеального рефлюкса: изжога, неприятные ощущения, дискомфорт и жжение за грудиной, кашель, нарушение функции внешнего дыхания. Функциональные расстройства приводят к органическим изменениям пищевода – эрозивному эзофагиту, который часто имеет малосимптомное течение и чаще встречается у пациентов с СД 2 типа, чему способствует имеющееся у них ожирение. Кроме того, СД 2 типа связан с увеличением риска развития пищевода Барретта на 49%, независимо от ожирения и факторов риска [11].

Нарушение моторики желудка (гастропатия)

Важную роль в развитии диабетической гастропатии играет дисфункция блуждающего нерва, аксонов и дендритов паравертебральных симпатических ганглиев, гипергликемия, оксидативный стресс. Кроме того, при СД происходит уменьшение количества клеток Кахаля. Интерстициальные клетки Кахаля обнаруживаются по всей длине ЖКТ. Они являются собственными водителями ритма и участвуют в генерации перистальтических волн [12]. Их функция может быть сравнима с пейсмекерными клетками синоатриального узла в сердце.

Выраженное влияние на моторику желудка оказывает уровень глюкозы крови и ее вариабельность. Так, гипергликемия приводит к замедлению опорожнения желудка и задержке пищи за счет спазма привратника и снижения моторики в антральном отделе. Гипогликемия, напротив, приводит к стимуляции блуждающего нерва [13]. Таким образом, высокая вариабельность уровня глюкозы в крови (резкое ее повышение или снижение) вызывают

соответственно задержку или ускорение опорожнения желудка. В тоже время дисритмия желудка способствует нарушению эвакуации содержимого желудка и увеличению времени переваривания пищи. Это может приводить к непрогнозируемой постпрандиальной гипогликемии или гипергликемии, а также влиять на фармакокинетику пероральных сахароснижающих препаратов, ухудшая контроль СД и приводя к колебаниям гликемии, которые, в свою очередь, влияют на скорость опорожнения желудка, тем самым замыкая порочный круг [14].

Клинически диабетическая гастропатия может проявляться в виде нарушений моторики желудка – аритмии, тахигастрии, брадигастрии, пилороспазма и гипомоторики, а также в виде органического поражения – гастропареза, антральной дилатации и обструкции, образования язв и воспаления, формирования безоара.

Диабетический гастропарез является самым часто выявляемым симптомом ГАН. Гастропарез при

СД может встречаться у 25% больных. Наиболее распространенными жалобами пациентов являлись тошнота, рвота, раннее насыщение, вздутие живота после еды, потеря массы тела, боли в области эпигастрия и анорексия [8]. Симптомы гастропареза могут представлять опасность для пациента. Так, частая рвота может способствовать обезвоживанию и развитию электролитных нарушений, ацидоза, сердечно-сосудистых осложнений. Рвота у больных СД, применяющих инсулинотерапию, может стать причиной тяжелой гипогликемии.

Отмечено, что среди пациентов с СД 1 типа гастропарезом чаще страдают женщины, чем мужчины. Также частота данного осложнения увеличивалась у пациентов более старшего возраста, с длительным стажем диабета и более высоким HbA1c. При этом гастропарез был связан с увеличением риска тяжелой гипогликемии, несмотря на

более высокие уровни HbA1c, чем у пациентов с СД 1 типа без гастропареза [15].

Причиной симптомов гастропареза является ускоренное опорожнение желудка в течение первого часа после приема пищи, выраженное замедление эвакуации пищи к четвертому часу после еды и нарушение процесса аккомодации желудка (сокращение его стенок по мере эвакуации пищи, уменьшающее его объем). Все три типа нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка встречаются у более чем у трети пациентов с диабетическим гастропарезом [16].

Усугублять симптомы гастропареза могут препараты с инкретиновым эффектом – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, которые используются при лечении СД 2 типа. Эти препараты замедляют моторику ЖКТ и поэтому не рекомендуются пациентам с гастропарезом.

Нарушение моторики кишечника (энтеропатия)

Энтеропатия при СД проявляется нарушениями стула – диареей и/или запорами. Запоры встречаются у 50% больных СД при ГАН [17]. Диарея встречается у 20% пациентов с СД и ГАН. Чаще она регистрируется у пациентов с СД 1 типа, у мужчин, а также при стаже СД более 8 лет [18, 19]. Непосредственной причиной диареи при ГАН является угнетение симпатической иннервации и снижение перистальтики. Кроме того, причиной диареи при СД может быть вторичное бактериальное обсеменение, недостаточность ферментов и нарушение полостного и пристеночного пищеварения [20]. Диарея при ГАН, как правило, безболезненная, профузная и преимущественно возникает в ночное время [21]. Иногда может продолжаться часами и даже сутками, чередуясь с запорами. Диабетическая диарея – это диагноз исключения и устанавливается при отсутствии других причин жидкого стула. Так, нужно учитывать, что диарея

может быть следствием применения некоторых сахароснижающих препаратов – метформина и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 [6], а также больших доз сахарозаменителей (ксилит, сорбит) [18]. Не стоит также исключать возможность сочетания целиакии и СД 1 типа, которое встречается достаточно часто (от 1,9 до 7,7% пациентов) [22].

Диабетическая энтеропатия сопровождается нарушениями всасывания углеводов из пищи, что оказывает влияние на контроль гликемии независимо от вида сахароснижающей терапии, а избыточная потеря жидкости при диарее может быть чревата обезвоживанием и декомпенсацией. Длительная диарея может приводить к развитию синдрома мальабсорбции, гиповитаминозу и анемии, а выраженные нарушения иннервации кишечника – спровоцировать динамическую кишечную непроходимость.

Аноректальная дисфункция (недержание кала)

Данное проявление является характерным для ГАН у пациентов с СД и является следствием недостаточности анального сфинктера или снижения чувствительности прямой кишки. В результате развивается расстройство физиологического рефлекса копринации с недержанием кала, как правило, проявляющееся императивными позывами или энкопрезом. Симптомы со стороны нижних отделов ЖКТ отмечаются по некоторым данным у 72% пациентов с СД [23]. В зависимости от того, какой из анальных сфинктеров поражен, недержание

кала возникает в различных ситуациях. Так, недержание кала может быть как при расширении прямой кишки, в случае нарушения наружного анального сфинктера, так и при эмоциональной нагрузке – в случае нарушений внутреннего анального сфинктера. При сохранном рецепторном аппарате наблюдается выпадение позывов на дефекацию [20]. Отмечено, что больные с большей длительностью СД чаще сообщали о дискомфорте в анальной области и ощущении неполного опорожнения, чем пациенты с меньшим стажем СД [23].

Нарушения функции желчного пузыря (атония, гипомоторная дискинезия желчного пузыря)

Повышение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы приводит к застою желчи, способствует формированию воспалительного процесса и дальнейшему развитию дистрофических изменений стенки желчного пузыря. Затем понижается их сократительная способность вплоть до атонии, что способствует повышению риска формирования конкрементов. Все это является predisposing факторами для

проникновения в желчный пузырь микроорганизмов и развития холецистита [24, 25]. В ряде случаев у пациентов с СД на фоне ГАН хронический холецистит может проявляться атипичной клинической картиной. У таких пациентов часто отсутствует болевой синдром, а в качестве ведущих синдромов могут выступать кардиалгический, неврастенический, диспептический и другие [26].

Диагностика ГАН

Учитывая разнообразие симптомов, стоит помнить, что ГАН является диагнозом исключения и ставится только при отсутствии других причин желудочно-кишечных нарушений. Заподозрить ГАН следует у пациентов с длительным стажем СД, симптомами со стороны ЖКТ в сочетании с неустойчивым контролем углеводного обмена и высокой вариабельностью гликемии.

Нарушение функции пищевода диагностируют по клиническим данным и жалобам пациента. Для оценки моторики пищевода может быть использована манометрия в сочетании с измерением pH [6].

Основными методами исследования желудка при подозрении на диабетический гастропарез являются фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) и рентгенография ЖКТ с барием, с помощью которой исследуют моторную функцию не только желудка, но и кишечника. «Золотым стандартом» диагностики гастропареза является оценка скорости опорожнения желудка с помощью сцинтиграфии перевариваемых твердых веществ с 15-минутными интервалами в течение 4 часов после приема пищи [27]. При проведении данного исследования пациент принимает пищу, меченную технецием-99. После этого оценивается опорожнение желудка. В норме остаточное желудочное содержимое должно составлять менее 60% через 2 ч после приема пищи и менее 10% через 4 ч [28]. Метод также можно использовать для измерения времени прохождения пищи в тонком и толстом кишечнике. Однако в повсеместно в рутинной практике данный метод пока не применяется в связи с тем, что требует много времени, малодоступен и является дорогостоящим. Кроме того, для большей точности исследования и исключения ложноположительных результатов перед данным исследованием необходима оптимизация уровня глюкозы, так как гипо- и гипергликемия оказывают прямое влияние на опорожнение желудка.

Лечение ГАН

Целью лечения ГАН является замедление прогрессирования заболевания, устранение симптомов и восстановление функции ЖКТ, а также профилактика осложнений.

Основные принципы лечения ГАН:

- компенсация показателей углеводного обмена (снижение вариабельности гликемии, изменение образа жизни);
- лечение нейропатии;
- симптоматическая терапия [36].

Длительное отсутствие компенсации СД ухудшает прогноз пациентов и повышает риск развития хронических осложнений СД. Этот феномен получил название эффекта «метаболической памяти»: ранние нарушения метаболизма и хроническое воспаление в сосудистой стенке даже при дальнейшем хорошем контроле сахарного диабета могут способствовать развитию и прогрессированию

Использование дыхательного теста с ^{13}C было одобрено FDA (Food and Drug Administration) для диагностики нарушения моторики желудка. Этот метод может быть более простой в использовании альтернативой сцинтиграфии [29, 30]. Изотоп ^{13}C связывается с октановой кислотой, которая смешивается с твердой пищей, всасывается в проксимальном отделе тонкой кишки и метаболизируется в печени до $^{13}\text{C}-\text{CO}_2$, который можно измерить в выдыхаемом воздухе. Однако, на результаты теста могут повлиять сопутствующие заболевания, например, целиакия [31]. Такой дыхательный тест проводится в течение 4 ч после 8-часового голодания. Образцы выдоха собирают перед едой и затем каждые 30 мин [14]. В результате анализа строится кривая концентрации $^{13}\text{C}-\text{CO}_2$ и вычисляется период полувыведения твердой пищи из желудка [32].

Также у пациентов с СД наблюдается более высокая частота инфекции *Helicobacter pylori*. Отмечена взаимосвязь более высокой частоты выявления *H. pylori* у пациентов с СД и более низкой эффективности эрадикационной терапии у них с уровнем гипергликемии [33, 34]. В связи с этим выявление *H. pylori* также важно для пациентов с СД, особенно при отсутствии компенсации.

Основой диагностики диабетической энтеропатии является оценка клинико-анамнестических данных и дифференциальная диагностика с другими заболеваниями кишечника, в том числе с целиакией и кишечными инфекциями. В качестве инструментальных методов исследования может быть использована рентгенография с барием, а также колоноскопия – для исключения онкопатологии при запорах. У части пациентов может отмечаться синдром избыточного бактериального роста (СИБР). Для его выявления могут быть использованы неинвазивные дыхательные тесты и посев аспирата тонкокишечного содержимого [35]. Аноректальная манометрия применяется для оценки тонуса анального сфинктера при недержании кала.

осложнений, в том числе и диабетической нейропатии. Поэтому необходима как можно более ранняя коррекция нарушений углеводного обмена для профилактики ДАН.

Для компенсации уровня глюкозы крови у пациентов с СД 2 типа и выраженным гастропарезом рекомендуется применение инсулинотерапии, так как при использовании таблетированной терапии может нарушаться фармакокинетика препарата. При назначении инсулинотерапии следует помнить, что прандиальный (пищевой) инсулин нужно вводить после еды с целью профилактики постпрандиальной гипогликемии вследствие замедления продвижения пищи по ЖКТ. Для более адекватного контроля гликемии рекомендуется дробное питание небольшими порциями с использованием малых доз прандиального инсулина в сочетании с адекватным самоконтролем. Конечно, у пациентов, уже имеющих ГАН, достижение

компенсации гликемии не гарантирует полное устранение симптомов, но снижает риск прогрессирования ГАН и улучшает ее течение [37]. Так, в одном из исследований оценивались клинические проявления у пациентов СД и гастропарезом на фоне непрерывной подкожной инфузии инсулина и мониторинга уровня глюкозы. В результате через 24 недели у пациентов с исходно плохо контролируемым СД наблюдалось уменьшение тошноты и/или рвоты, раннего насыщения и вздутия живота, улучшение качества жизни и увеличение объема потребляемой пищи [38]. В то же время в другом исследовании через шесть месяцев интенсивной терапии СД на фоне снижения уровня HbA1c с $10,6 \pm 0,3$ до $9,0 \pm 0,4\%$, показатели эвакуации из желудка не изменились [39].

В качестве патогенетического лечения различных вариантов диабетической нейропатии могут быть рекомендованы препараты, обладающие антиоксидантным действием. Таким препаратом является тиоктовая (α -липоевая) кислота, которая является мощным естественным антиоксидантом. Ее положительное действие при нейропатии подтверждено в ряде исследований [5, 40]. Применение тиоктовой кислоты показало свою эффективность в отношении как диабетической дистальной полинейропатии, так и кардиоваскулярной автономной нейропатии [41, 42, 43]. Оптимальной схемой лечения считается назначение в начале лечения внутривенного введения тиоктовой кислоты в дозе 600 мг/сутки в течение 2 недель с последующим приемом в дозе 600 мг/сутки в виде таблеток в течение 1–2 месяцев.

Также в терапии нейропатии могут использоваться витамины группы В. У пациентов с СД они

применяются в комбинации: тиамин, пиридоксин и цианокобаламин. Препараты витаминов группы В вводят в начале курса лечения внутримышечно в течение 10 дней, затем в таблетированном виде в течение месяца.

Симптоматическая терапия проводится с учетом клинической картины ГАН. Лечение включает рекомендации по питанию: при гастропарезе приемы пищи должны быть небольшими, следует запивать пищу жидкостью, находится в вертикальном положении в течение 1–2 часов после еды, уменьшить потребление газированных напитков, клетчатки и жиров в питании. В качестве медикаментозной терапии при гастропарезе применяются прокинетики: метоклопрамид и домперидон.

При диарее рекомендуется применение лоперамида. Если у пациента с СД имеется СИБР, то необходима антибиотикотерапия. Так, препарат рифаксимин показал свою эффективность в отношении терапии СИБР у пациентов с синдромом раздраженного кишечника и уменьшал выраженность диареи [44].

Лечение аноректальной дисфункции (недержание кала) включает в себя применение лоперамида, а также хирургическое лечение. Перспективным методом лечения является применение стимулятора крестцового нерва InterStim. В исследовании с участием пациентов с СД (57,5% пациентов) имплантация данного устройства уменьшала диарею и симптомы недержания кала. Несмотря на хорошие результаты лечения и хорошую переносимость этого метода рекомендуется дальнейшее долгосрочное наблюдение и исследования с участием большей популяции пациентов [45].

Заключение

Высокое распространение СД объясняет пристальное внимание к данной патологии. Проявления осложнений СД достаточно разнообразны. Нейропатия, как одно из самых частых осложнений СД, приводит к нарушениям как со стороны периферической, так и со стороны вегетативной нервной системы. При ДАН нарушается функционирование различных органов и систем, в связи с чем ведение такого больного должно осуществляться не только эндокринологом, но и врачами других специальностей. Симптомы со

стороны ЖКТ встречаются достаточно часто у пациентов с СД и значимо снижают качество жизни этих больных, а также препятствуют адекватной компенсации диабета. Необходима как можно более ранняя профилактика ГАН, ее диагностика и лечение для замедления прогрессирования симптомов и улучшения качества жизни пациентов. Основой профилактики и лечения является компенсация гликемии, также используют препараты для лечения нейропатии и симптоматическая терапия.

Литература | References

1. Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K. et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2):104–123. (In Russ.) doi: 10.14341/DM13035.
Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. и соавт. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):104–123. doi: 10.14341/DM13035.
2. Kirthi V., Perumbalath A., Brown E. et al. Prevalence of peripheral neuropathy in pre-diabetes: a systematic review. *BMJ Open. Diabetes Res. Care*. 2021;9(1): e002040. doi: 10.1136/bmjdr-2020-002040.
3. Pop-Busui R., Ang L., Boulton A. J. M. et al. Diagnosis and treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *ADA Clin. Compend*. 2022;2022:1–32. doi: 10.2337/db2022-01.
4. Maffi P., Secchi A. The burden of diabetes: emerging data. *Dev. Ophthalmol*. 2017;60:1–5. doi: 10.1159/000459641.

5. Sharma J. K., Rohatgi A., Sharma D. Diabetic autonomic neuropathy: a clinical update. *J. R. Coll. Physicians Edinb.* 2020;50(3):269–273. doi: 10.4997/JRCPE.2020.310.
6. Du Y. T., Rayner C. K., Jones K. L. et al. Gastrointestinal Symptoms in Diabetes: Prevalence, Assessment, Pathogenesis, and Management. *Diabetes Care.* 2018;41(3):627–637. doi: 10.2337/dcl17-1536.
7. Kurniawan A. H., Suwandi B. H., Kholili U. Diabetic Gastroenteropathy: A Complication of Diabetes Mellitus. *Acta Med Indones.* 2019;51(3):263–271.
8. Kotov S. V., Rudakova I. G., Isakova E. V., Volchenko T. V. Diabetic neuropathy: a variety of clinical forms (lecture). *RMJ.* 2017;25(11):822–830. (In Russ.)
Котов С. В., Рудакова И. Г., Исакова Е. В., Волченкова Т. В. Диабетическая нейропатия: разнообразие клинических форм (лекция). *РМЖ.* 2017;25(11):822–830.
9. Sullivan A., Temperley L., Ruban A. Pathophysiology, Aetiology and Treatment of Gastroparesis. *Dig Dis Sci.* 2020;65(6):1615–1631. doi: 10.1007/s10620-020-06287-2.
10. George N. S., Rangan V., Geng Z. et al. Distribution of Esophageal Motor Disorders in Diabetic Patients With Dysphagia. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(10):890–895. doi: 10.1097/MCG.0000000000000894.
11. Iyer P. G., Borah B. J., Heien H. C. et al. Association of Barrett's esophagus with type II Diabetes Mellitus: results from a large population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(9):1108–1114. doi: 10.1016/j.cgh.2013.03.024.
12. Leites Yu. G., Galstyan G. R., Marchenko E. V. Gastroenterological complications of diabetes mellitus. *Gastroenterology. Supplement to the journal Consilium Medicum.* 2007;2:25–32. (In Russ.)
Лейтес Ю. Г., Галстян Г. Р., Марченко Е. В. Гастроэнтерологические осложнения сахарного диабета. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2007;2:25–32.
13. Vanormelingen C., Tack J., Andrews C. N. Diabetic gastroparesis. *Br Med Bull.* 2013;105(1):213–230. doi: 10.1093/bmb/ldt003.
14. Kuznetsov K. O., Mikheeva A. J., Ishmukhametova A. A. et al. Diabetic gastroenteropathy: modern methods of diagnosis and treatment. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(5):67–78. (In Russ.) doi: 10.14341/probl13082.
Кузнецов К. О., Михеева А. Ю., Ишмухаметова А. А. и соавт. Диабетическая гастроэнтеропатия: современные методы диагностики и лечения. *Проблемы Эндокринологии.* 2022;68(5):67–78. doi: 10.14341/probl13082.
15. Aleppo G., Calhoun P., Foster N. C. et al. T1D Exchange Clinic Network. Reported gastroparesis in adults with type 1 diabetes (T1D) from the T1D Exchange clinic registry. *J Diabetes Complications.* 2017;31(12):1669–1673. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.08.014.
16. Filippov Yu. Gastroenterological disorders in diabetic neuropathy. *Doctor.* 2011;(4):96–101. (In Russ.)
Филиппов Ю. Гастроэнтерологические нарушения при диабетической нейропатии. *Врач.* 2011;(4):96–101.
17. Statsenko M. E., Turkina S. V. Diabetic autonomic cardiac neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: focus on unresolved problems. *Archive of Internal Medicine.* 2013;(3):57–62. (In Russ.) doi: 10.20514/2226-6704-2013-0-3-57-62.
Стаценко М. Е., Туркина С. В. Диабетическая автономная кардиальная нейропатия у больных с сахарным диабетом типа 2: фокус на нерешенные проблемы. *Архив внутренней медицины.* 2013;(3):57–62. doi: 10.20514/2226-6704-2013-0-3-57-62.
18. Avdeev V. G. Diabetic enteropathy. *Farmateka.* 2010;3(197):46–49. (In Russ.)
Авдеев В. Г. Диабетическая энтеропатия. *Фарматека.* 2010;3(197):46–49.
19. Codario R. A. Type 2 diabetes, pre-diabetes, and the metabolic syndrome: the primary care guide to diagnosis and management. 2nd ed. *Humana Press Inc.* 2010. 384 p. doi: 10.1007/978-1-60327-441-8.
20. Pogromov A. P., Baturova V. Yu. Diabetic autonomic neuropathy and digestive organs. *Farmateka.* 2011;5(218):42–45 (In Russ.)
Погромов А. П., Батунова В. Ю. Диабетическая автономная невропатия и органы пищеварения. *Фарматека.* 2011;5(218):42–45.
21. Marathe C. S., Jones K. L., Wu T., et al. Gastrointestinal autonomic neuropathy in diabetes. *Auton. Neurosci.* 2020;229:102718. doi: 10.1016/j.autneu.2020.102718.
22. Craig M. E., Prinz N., Boyle C. T., Campbell F. M., Jones T. W., Hofer S. E. et al; Australasian Diabetes Data Network (ADDN); T1D Exchange Clinic Network (T1DX); National Paediatric Diabetes Audit (NPDA) and the Royal College of Paediatrics and Child Health; Prospective Diabetes Follow-up Registry (DPV) initiative. Prevalence of Celiac Disease in 52,721 Youth With Type 1 Diabetes: International Comparison Across Three Continents. *Diabetes Care.* 2017;40(8):1034–1040. doi: 10.2337/dc16-2508.
23. Reszczyńska M., Kempieński R. The Prevalence of Enteropathy Symptoms from the Lower Gastrointestinal Tract and the Evaluation of Anorectal Function in Diabetes Mellitus Patients. *J Clin Med.* 2021;10(3):415. doi: 10.3390/jcm10030415.
24. Shulpekova Yu. O. Gastroenterological manifestations of autonomic diabetic neuropathy. *RMJ. Diseases of the digestive system.* 2011;(17):1111–1118. (In Russ.)
Шульпекова Ю. О. Гастроэнтерологические проявления автономной диабетической нейропатии. *РМЖ. Болезни органов пищеварения.* 2011;(17):1111–1118.
25. Zhukova E. V., Kunitsyna M. A., Kashkina E. I., Semikina T. M. Dynamics of development of diabetic autonomic neuropathy and gallbladder diseases in patients with type 2 diabetes mellitus. *Medical almanac.* 2018;(1):67–71. (In Russ.)
Жукова Е. В., Куницына М. А., Кашкина Е. И., Семикина Т. М. Динамика формирования диабетической автономной нейропатии и заболеваний желчного пузыря у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский альманах.* 2018;(1):67–71.
26. Zhukova E. V., Kunitsyna M. A., Kashkina E. I., Semikina T. M. Formation of an atypical clinical picture of chronic cholecystitis in patients with type 2 diabetes mellitus in the presence of autonomic diabetic neuropathy. *Difficult patient.* 2018;16(3):37–40. (In Russ.)
Жукова Е. В., Куницына М. А., Кашкина Е. И., Семикина Т. М. Формирование атипичной клинической картины хронического холецистита у больных сахарным диабетом 2-го типа при наличии автономной диабетической нейропатии. *Трудный пациент.* 2018;16(3):37–40.
27. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B., Aroda V. R., et al. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl. 1):S185–S194. doi: 10.2337/dc22-S012.

28. Farrell M. B. Gastric Emptying Scintigraphy. *J Nucl Med Technol.* 2019;47(2):111–119. doi: 10.2967/jnmt.117.227892.
29. Ang L., Mizokami-Stout K., Eid S. A. et al. The conundrum of diabetic neuropathies—Past, present, and future. *J Diabetes Complications.* 2022;36:108334. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108334.
30. Pop-Busui R., Boulton A. J., Feldman E. L. et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40:136–154. doi: 10.2337/dc16–2042.
31. Meldgaard T., Olesen S. S., Farmer A. D. et al. Diabetic Enteropathy: From Molecule to Mechanism-Based Treatment. *J Diabetes Res.* 2018;2018:3827301. doi: 10.1155/2018/3827301.
32. Chernyavsky V. V. Clinical use of the 13 c-octane breath test in gastroesophageal reflux disease. *Bulletin of the Kazakh National Medical University.* 2014;1:16–19. (in Russ.)
Чернявский В. В. Клиническое применение 13 с-октанового дыхательного теста при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Вестник Казахского национального медицинского университета. 2014;1:16–19.
33. Chen Y., Blaser M. J. Association between gastric *Helicobacter pylori* colonization and glycated hemoglobin levels. *J. Infect. Dis.* 2012;205:1195–1202. doi: 10.1093/infdis/jis106.
34. Sheu S. M., Cheng H., Kao C. Y. et al. Higher glucose level can enhance the *H. pylori* adhesion and virulence related with type IV secretion system in aGS cells. *J. Biomed. Sci.* 2014;21(1):96. doi: 10.1186/s12929–014–0096–9.
35. Yarmolenko O. A., Malayeva E. G., Khudyakov I. A., Menshakova M. N., Kobruseva L. A. Diabetic enteropathy. *Health and Ecology Issues.* 2018;(3):70–74. (In Russ.) doi: 10.51523/2708–6011.2018–15–3–14.
Ярмоленко О. А., Малаева Е. Г., Худяков И. А., Меньшакова М. Н., Кобрусева Л. А. Диабетическая энтеропатия. Проблемы здоровья и экологии. 2018;(3):70–74. doi: 10.51523/2708–6011.2018–15–3–14.
36. Feldman E. L., Callaghan B. C., Pop-Busui R. et al. Diabetic neuropathy. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2019;5(1):41. doi: 10.1038/s41572–019–0092–1.
37. Tesfaye S., Selvarajah D. The Eurodiab study: what has this taught us about diabetic peripheral neuropathy? *Curr. Diab. Rep.* 2009;9(6):432–434. doi: 10.1007/s11892–009–0070–1.
38. Calles-Escandón J., Koch K. L., Hasler W. L. et al. 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.
39. Bharucha A. E., Kudva Y., Basu A. et al. Relationship between glycemic control and gastric emptying in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015;13(3):466–476.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2014.06.034.
40. Hosseini A., Abdollahi M. Diabetic neuropathy and oxidative stress: therapeutic perspectives. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2013;2013:168039. doi: 10.1155/2013/168039.
41. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet. Med.* 2004;21(2):114–121. doi: 10.1111/j.1464–5491.2004.01109.x.
42. Ziegler D., Schatz H., Conrad F. et al. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie. Diabetes Care.* 1997;20(3):369–373. doi: 10.2337/diacare.20.3.369.
43. Murray G. L., Colombo J. (r) Alpha lipoic acid is a safe, effective pharmacologic therapy of chronic orthostatic hypotension associated with low sympathetic tone. *Int. J. Angiol.* 2019;28(3):188–193. doi: 10.1055/s-0038–1676957.
44. Liu Z. J., Wei H., Duan L. P., Zhu S. W. et al. [Clinical features of irritable bowel syndrome with small intestinal bacterial overgrowth and a preliminary study of effectiveness of Rifaximin]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2016;96(24):1896–902. (Chinese). doi: 10.3760/cma.j.isn.0376–2491.2016.24.005.
45. Katuwal B., Thorsen A., Kocher K. et al. Outcomes and efficacy of magnetic resonance imaging-compatible sacral nerve stimulator for management of fecal incontinence: A multi-institutional study. *World J Radiol.* 2024;16(2):32–39. doi: 10.4329/wjrv.v16.i2.32.