



Характеристика поражений пищеварительной системы у пациентов с сахарным диабетом

Ченцов Д. В.¹, Коковина Ю. В.¹, Асланов. Б. И.², Чиркина. Т. М.², Тиселько А. В.³

¹ Санкт-Петербургское автономное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 40» Россия, 191025, Санкт-Петербург, Невский пр., д. 86.

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта», Россия, 99034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

Для цитирования: Ченцов Д. В., Коковина Ю. В., Асланов. Б. И., Чиркина. Т. М., Тиселько А. В. Характеристика поражений пищеварительной системы у пациентов с сахарным диабетом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;207(11): 216–226. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-216-226

✉ Для переписки:

Чиркина

Татьяна

Михайловна

tatyana-chirkina@bk.ru

Ченцов Дмитрий Викторович, главный внештатный специалист комитета по здравоохранению по медицинской профилактике, главный врач

Коковина Юлия Владимировна, врач-гастроэнтеролог к.м.н.

Асланов Батырбек Исмаилович, заведующий кафедрой эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии, профессор, д.м.н.

Чиркина Татьяна Михайловна, ассистент кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии, к.м.н.

Тиселько Алёна Викторовна, врач-эндокринолог, в.н.с., д.м.н.

Резюме

Поражение пищеварительной системы при сахарном диабете (СД) имеет вторичную природу и возникают вследствие автономной нейропатии. В результате гипергликемии развиваются поражения пищевода, желудка, тонкого и толстого кишечника. Наиболее частым расстройством пищеварительной системы при СД является гастропарез. Диагностика гастропареза в настоящее время недостаточна. Это связано с низкой осведомленностью и, как следствие, редкой обращаемостью пациентов к специалисту, также сходством клинических симптомов с другими функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Основные факторы риска гастропареза — гипергликемия, курение, алкоголь, некоторые лекарственные препараты. Большинство пациентов с гастропарезом страдают депрессией и повышенной тревожностью. Прием препаратов для лечения депрессии негативно влияет на функции пищеварительной системы. Эта проблема препятствует улучшению качества жизни пациентов.

В период пандемии коронавирусной инфекции участились обращения пациентов за медицинской помощью в связи с обострением расстройств ЖКТ. Вопрос об этиологии подлежит дальнейшему изучению.

В настоящем обзоре также рассматривается влияние холецистэктомии на развитие гастропареза у этих пациентов. Эти пациенты нуждаются в особом контроле уровня глюкозы для назначения своевременной сахароснижающей терапии и предупреждения гастропареза в будущем.

Для лечения поражений пищеварительной системы при сахарном диабете первостепенную роль играет специальная диета, в частности, исключение трудноусваиваемой клетчатки, жирной пищи, включение витаминных комплексов и нормализация микробиоты. Основное терапевтическое значение играет своевременная диагностика и нормализация уровня глюкозы.

Ключевые слова: ГЭРБ, гастропарез, сахарный диабет, COVID-19, билиарозависимый панкреатит, эпидемиология, микробиота

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: TERDJT





Characteristics of digestive system lesions in patients with diabetes mellitus

D. V. Chentsov¹, Yu. V. Kokovina¹, B. I. Aslanov², T. M. Chirkina², A. V. Tiselko³

¹ St. Petersburg Autonomous Health Care Institution "City Polyclinic № 40" Russia, 191025, St. Petersburg, Nevsky pr. 86.

² Northwest State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Russian Federation Ministry of Health

³ D. O. Ott Scientific Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Russia, 99034, Mendelevskaya Line, St. Petersburg, 3.

For citation: Chentsov D. V., Kokovina Yu. V., Aslanov B. I., Chirkina T. M., Tiselko A. V. Characteristics of digestive system lesions in patients with diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;207(11): 216–226. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-216-226

✉ **Corresponding author:**

Tatiana M. Chirkina
tatyana-chirkina@bk.ru

Dmitry V. Chentsov, Chief freelance specialist of the Health Care Committee on medical prevention, chief medical officer
Yuliya V. Kokovina, gastroenterologist, Cand. of Med. Sci.; ORCID: 0000-0003-3292-4438
Batirbek I. Aslanov, Department of Epidemiology, Professor, MD; ORCID: 0000-0002-6890-8096
Tatiana M. Chirkina, Department of Epidemiology, Assistant, Cand. of Med. Sci.; ORCID: 0000-0002-8249-9903, Research ID: F-5612-2019
Alena V. Tiselko, endocrinologist, senior scientist, MD; ORCID: 0000-0002-2512-833X, Scopus Author ID: 57194216306

Summary

Lesions of the digestive system in diabetes mellitus (DM) are of secondary nature and arise due to autonomic neuropathy. As a result of hyperglycemia, lesions of the esophagus, stomach, small and large intestine develop. The most common disorder of the digestive system in diabetes is gastroparesis. The diagnosis of gastroparesis is currently insufficient. It is connected with low awareness and, as a consequence, rare visit of patients to specialists, and also with similarity of clinical symptoms with other functional disorders of gastrointestinal tract (GIT). The main risk factors for gastroparesis are hyperglycemia, smoking, alcohol, and certain medications. Most patients with gastroparesis suffer from depression and increased anxiety. Taking medications to treat depression negatively affects the function of the digestive system. This problem interferes with patients' quality of life.

During the pandemic of coronavirus infection, the number of patients seeking medical care due to exacerbation of gastrointestinal disorders increased. The question of etiology is subject to further study.

This review also considers the effect of cholecystectomy on the development of gastroparesis in these patients. These patients need special monitoring of glucose levels to prescribe timely antidiabetic therapy and prevent future gastroparesis.

For the treatment of lesions of the digestive system in diabetes mellitus, a special diet, in particular the exclusion of hard-to-digest fiber, fatty foods, inclusion of vitamin complexes and normalization of the microbiota plays a paramount role. The main therapeutic value is the timely diagnosis and normalization of glucose levels.

Keywords: GERD, gastroparesis, diabetes mellitus, COVID-19, biliary pancreatitis, epidemiology

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

До данным федерального регистра больных сахарным диабетом (СД) количество взрослых пациентов с СД в РФ с 2019 по 2022 год возросло с 4,5 млн до 4,9 млн. [1, 2]. В промышленно развитых странах распространенность диабета составляет 5–6%. Это хроническое заболевание больше распространено в возрастных группах трудоспособного возраста [1, 3].

До 70% пациентов с СД предъявляют жалобы, связанные с поражением органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [4, 5]. Гипергликемия, нарушение продукции гормонов, повышение восприимчивости к развитию вторичных инфекций и микроангиопатия играют самостоятельное значение в развитии нарушений функций пищеварительной системы. Однако, ведущая роль в патогенезе принадлежит нейропатии внутренних органов.

Желудочно-кишечная форма автономной нейропатии проявляется атонией желудка, дискинезией пищевода, атонией желчного пузыря, энтеропатией, диареей и абдоминальным болевым синдромом [4, 5]. Частота поражения органов пищеварения при диабете объясняется в первую очередь поражением блуждающего нерва. Наиболее серьезные клинические проблемы обусловлены нарушениями функции пищевода, желудка и кишечника. В таблице 1 отражены виды нарушений моторики в зависимости от уровня поражения ЖКТ.

Вышеперечисленные нарушения объясняются также ролью метаболизма глюкозы в ЖКТ. Так в физиологии существует взаимосвязь между островковым аппаратом поджелудочной железы, метаболизмом глюкозы и уровнем инкретинов,

Таблица 1.
Нарушение моторики на разных уровнях желудочно-кишечного тракта, ассоциирующееся с диабетом [3]

Уровни поражения	Нарушения моторики
Привратник, двенадцатиперстная и тощая кишка	• усиление локальных сокращений
Пищевод	• нарушение перистальтики при глотании; • множественные пики неперистальтических сокращений; • пониженный тонус нижнего сфинктера; • задержка клиренса жидкого и твердого содержимого.
Желудок	• задержка клиренса жидкого и твердого содержимого; • отсутствие или уменьшение сокращений на входе в желудок.
Тонкий кишечник	• задержка прохождения; • усиление прохождения; • нарушение сократительной функции.
Толстая кишка	• задержка прохождения; • нарушение постпрандиальной моторики.
Прямая кишка	• пониженное давление покоя; • пониженный тонус внутреннего сфинктера; • пониженный тонус наружного сфинктера.

вырабатываемых кишечником. Одним из факторов, влияющих на опорожнение желудка, являются изменения как постпрандиального, так и тощакового уровней глюкозы. Глюкоза может замедлить или ускорить опорожнение желудка. Гормоны кишечника и гормоны поджелудочной железы также играют важную роль в опорожнении желудка, влияя на внутрижелудочные и интрадуоденальный уровни глюкозы [6].

Существует множество механизмов, связывающих диабет с моторной функцией желудка. Резкие колебания уровня глюкозы в крови, повреждение иммунных клеток (макрофагов 2 типа), препараты на основе инкретина, применяемые для нормализации уровня глюкозы в крови после приема пищи и, возможно, психосоматические факторы влияют опосредованно через вегетативные механизмы [7].

Моторно-эвакуаторная функция желудка – важнейшая составляющая пищеварительного процесса. Особое значение она приобретает для пациентов с СД, т.к. от всасывания макро- и микронутриентов зависит гликемический профиль глюкозы [8].

Таким образом, цель настоящего обзора – провести эпидемиологическую и клиническую оценку поражений пищеварительной системы при СД. Для этого проводился поиск литературы в базах данных PubMed, Scopus, Google Scholar, Elibrary с использованием терминов «сахарный диабет», «поражение пищевода», «гастропарез» «поражение кишечника» и «микробиота». Кроме этого, одна из задач обзора – обратить внимание медицинской общественности на скрытые осложнения СД, препятствующие достижению целевых показателей глюкозы у этих пациентов.

Поражение пищевода

Нарушение моторики пищевода проявляется симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) или дисфагии. Поражение пищевода при СД обнаруживается у 25–45% больных. Изжога, как типичный симптом ГЭРБ, распространена в 41% случаев. Исследования пациентов с дисфагией показали, что симптомы чаще встречаются у женщин [9, 10].

Патофизиология нарушений пищевода у больных СД многофакторна. Механизмы поражения включают гипергликемию, вегетативную нейропатию, биомеханические и сенсорные изменения пищевода [11].

Нарушение моторики пищевода может вызывать дисфагию и кислый рефлюкс с изжогой. Для исключения ахалазии, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, злокачественных новообразований и моноилиазного эзофагита проводят рентгенологическое исследование с приемом взвеси сульфата бария или эндоскопию [12].

При проведении сцинтиграфии пищевода у большинства больных с СД обнаруживаются аномалии двигательной активности пищевода, но они редко сопровождаются клиническими проявлениями [12, 13]. Клинические проявления желудочно-кишечного рефлюкса встречаются у пациентов с периферической нейропатией или

диабетическим парезом желудка. Дисфагия и одинофагия – редкие жалобы, наличие которых требует дальнейшего обследования для выявления другой причины этих клинических проявлений.

Ослабление сокращений пищевода и тонуса нижнего пищеводного сфинктера развивается при плохом контроле СД, а также при наличии сопутствующих факторов риска, таких как ожирение, малоподвижный образ жизни и др. Хроническая ГЭРБ при отсутствии лечения может прогрессировать до метаплазии нижней трети пищевода, известной как пищевод Барретта. Последствием пищевода Барретта является аденокарцинома пищевода [14].

Пациенты с СД, как правило, страдают иммунодефицитом. Это способствует развитию кандидозного эзофагита, к типичным клиническим проявлениям которого относятся затруднения и боли при глотании. Для установления точного диагноза необходимо проводить фиброэзофагоскопию, так как наличие или отсутствие кандидозного поражения полости рта не исключает наличия грибкового поражения пищевода.

Если отсутствует пищеводная дисфагия, то в порядке неотложной помощи необходим прием антацидных средств. Возобновляется курсовое

специализированное лечение ингибиторов протонной помпы и реже антагонистов H₂-рецепторов. Курсовое лечение эзофагита проводится

в зависимости от выраженности деструктивных изменений в пищеводе и состояния других внутренних органов.

Роль микробиоты пищевода

В верхних отделах ЖКТ в одном из исследований проводилась оценка состава микробиоты. Состав микробиоты верхних отделов ЖКТ в норме и при различных заболеваниях отличается. Пищевод, в отличие от полости рта, желудка и толстой кишки, не задерживает пищевое содержимое. Исследования с использованием методов культивирования показали, что пищевод либо стерилен, либо содержит лишь несколько транзитных

микробов, происходящих из ротоглотки при глотании или из желудка при гастроэзофагеальном рефлюксе [15]. Более того, при определенных заболеваниях пищевод могут инфицировать некоторые патогенные микроорганизмы, такие как *Candida albicans*, *Cryptococcus* или *Herpesvirus* [16, 17]. Остается неясным, ответствен ли дисбаланс микробиоты пищевода за поражение пищевода при СД.

Поражение желудка

Диабетический гастропарез – это осложнение, которое развивается при СД 1 и 2 типов, характеризуется патологией функции желудка, в результате которой происходит замедление опорожнения желудка при отсутствии механической обструкции. Отличительной клинической особенностью диабетического гастропареza являются тошнота, рвота, боль в эпигастрии, раннее чувство насыщения и чрезмерное переполнение [18].

Задержка опорожнения желудка была впервые отмечена у пациентов с диабетом в 1925 году, о чем впоследствии сообщил Boas [5, 19]. Ferroir в 1937 г. представил рентгенологическую картину нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка [20]. В 1958 году Кассендер ввел термин «диабетический гастропарез» для описания бессимптомной задержки опорожнения желудка у пациентов с диабетом [19].

Гастропарез, или задержка опорожнения желудка, может приводить к патологическому снижению массы тела и нарушению контроля гликемии. Это расстройство наблюдается как при

автономной нейропатии, так и при остром диабетическом кетоацидозе. Вовлечение в патологический процесс желудка при диабете проявляется чаще всего такими функциональными нарушениями как снижение секреции желудочного сока, гипотония, запаздывание эвакуации. При этом нередко отмечается атрофия складок слизистой оболочки. При гистологических исследованиях выявляются характерные изменения вагуса – исчезновение миелиновых и снижение количества немиелиновых волокон.

При гастропарезе у пациентов с СД уменьшается амплитуда сокращений дна желудка, уменьшается амплитуда и частота сокращений антрального отдела желудка и развивается пилороспазм. Кроме того, у пациентов усиливается тошнота и рвота, во время еды насыщение наступает очень быстро. Снижение перистальтики желудка способствует застою в желудке как жидкости, так и пищи. Нарушение эвакуации из желудка может нарушать контроль за содержанием глюкозы у таких пациентов.

Эпидемиология и факторы риска

Диабетический гастропарез поражает 20–50% пациентов с СД, особенно с длительностью заболевания ≥ 10 лет [21, 22]. Обращает на себя внимание, что распространенность диабетического гастропареza среди пациентов в регистре случаев диабета 1 типа составляла всего 5% по сравнению с 40% в центрах медицинской помощи третьего уровня [23, 24]. Задержка опорожнения желудка обнаруживается у 27–65% пациентов с СД 1 типа и до 30% пациентов с СД 2 типа [25, 26]. Средний возраст начала заболевания составляет примерно 34 года, и распространенность увеличивается с возрастом [27]. Традиционно диабетический гастропарез ассоциирован с плохим гликемическим контролем у этих пациентов.

Ye Y., Jiang B. et al. провели ретроспективное поперечное исследование распространенности и исходов гастропареza. Авторы сообщают, что заболеваемость гастропарезом выросла с 1,5 на 100 тыс. в 2004 г. до 1,9 в 2016 г. [28].

Причины преобладания диабетического гастропареza у женщин остаются не до конца изученными [29, 30, 31, 32]. До 82% случаев гастропареza

развивается у женщин [33]. Высказано предположение о влиянии прогестерона на опорожнение желудка, во многом аналогичное его влиянию на сократительную способность матки [34]. Фактически, женщины репродуктивного возраста могут испытывать ухудшение симптомов во время лютеиновой фазы менструального цикла (18–20 дни), возможно, из-за более высоких уровней прогестерона в этот период [35, 36].

Как было отмечено в крупнейшем исследовании DCCT-EDIC (изучавшего связь уровня гликемии и осложнений СД, продолжительность 34 года), имелась ассоциация диабетического гастропареza с ретинопатией, периферической нейропатией и нефропатией, связанная с плохим контролем гликемии на ранней стадии заболевания [32, 37]. Следовательно, гастропарез у пациентов с СД 1 и СД 2 типа может быть маркером риска развития других микрососудистых осложнений [38].

Пациенты с СД 2 и гастропарезом отличаются от пациентов с СД 1 по нескольким факторам. Пациенты с СД 2 типа на момент постановки диагноза старше, чем пациенты с СД 1 типа (62,6 года

против 46,3 года при СД1). Более высокая доля пациентов с диабетическим гастропарезом имела избыточный вес или ожирение [28].

Коллективом авторов Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского изучались факторы риска развития диабетического гастропареза [39]. Было обследовано 85 пациентов в возрасте от 37 до 59 лет. Результаты этого исследования показали, что факторами риска являются повышение

общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, снижение липопротеидов высокой плотности. Кроме того, у пациентов с гастропарезом и СД чаще наблюдались повышение индекса массы тела и уровня лептина. Такие изменения можно наблюдать уже на этапе формирования инсулинорезистентности и метаболического синдрома, что особенно актуально именно для пациентов с СД 2 типа, в отличие от больных с СД 1 типа [39].

Роль микробиоты желудка

Ранее считалось, что среда желудка не подходит для бактериальной колонизации. Однако некоторые исследования с использованием традиционных методов культивирования подтвердили, что в желудке существует большое количество штаммов кислотоустойчивых бактерий, которые в основном происходят из транзитной флоры полости рта и пищи, включая *Streptococcus*, *Neisseria* и *Lactobacillus*.

В 1984 г. Маршалл и др. [40] выделили *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) из желудка, положив тем самым начало новой эре исследований *H. pylori* и заболеваний пищеварительного тракта, и получили

Нобелевскую премию по медицине. С развитием молекулярной биологии и методов идентификации 16S рДНК бактерий состав желудочной флоры постепенно изучался с использованием новых молекулярно-биологических методов.

Так в двух исследованиях было идентифицировано около 130 флотипов, принадлежащих к 7–8 классам. Микробиота содержимого желудка меняется, поскольку зависит от диеты и ряда других факторов. В то время как микробиота слизистой оболочки желудка, относительно постоянна и менее подвержена влиянию интерференционных факторов [41, 42].

Диагностика

Ведущий способ диагностики гастропареза основан на исследовании скорости эвакуации содержимого желудка (сцинтиграфия) для дифференциации нормального и замедленного опорожнения [43]. Для подтверждения диагноза также используют дыхательный тест [12]. Отличительной клинической особенностью диабетического гастропареза является рвота [36, 44].

В качестве сопутствующих заболеваний у пациентов с гастропарезом часто диагностируют избыточный вес или ожирение, ГЭРБ, умеренную или тяжелую депрессию. Использование анксиолитиков и модуляторов боли, курение в ряде

исследований считаются факторами риска гастропареза.

Ожирение является значимым предиктором симптомов, указывающих на гастропарез, и у пациентов с ожирением более высокая распространенность раннего насыщения, полноты, вздутия живота. Диета с высоким содержанием жиров, приводящая к ожирению, потенциально может играть роль в патогенезе энтеральной нейропатии и гастропареза [45]. Факторами риска гастропареза также признаны операции на желудке, некоторые неврологические заболевания и заболевания соединительной ткани, прием некоторых лекарств [46].

Лечение

При лечении гастропареза у пациентов с СД рекомендовано избегать применения препаратов, нарушающих опорожнение желудка, в особенности антихолинергических препаратов и антидепрессантов. При необходимости можно назначить лекарства с минимальным антихолинергическим действием.

Коррекция диеты состоит в уменьшении содержания в рационе грубой растительной клетчатки, жиров. Целесообразно принимать пищу частыми и малыми порциями, увеличить потребление жидкости. Некоторые подходы включают использование жидкой пищи, пероральных пищевых добавок [47]. До 64% пациентов с гастропарезом придерживаются диеты с дефицитом калорий. Вследствие этого пациенты имеют дефицит витаминов (А, В6, С, К) и минералов (железо, калий, цинк) [48]. Основными диетическими правилами при гастропарезе являются термическая обработка продуктов, содержащих грубую клетчатку, и механическая гомогенизация твердых веществ до частиц небольшого размера [49].

У пациентов с диабетическим гастропарезом изменение диеты уменьшает симптомы и улуч-

шает гликемический контроль. Важно разнообразить пищевые привычки в пользу жидких питательных веществ, так как это ускоряет опорожнение желудка. Диета с большим содержанием жиров и клетчатки, напротив, замедляет опорожнение желудка [50]. Продукты, содержащие грубую клетчатку, перевариваются дольше и медленнее выводятся из желудка, усугубляя симптомы. Некоторые волокна способны вызывать газообразование у пациентов с нарушенной моторикой кишечника из-за избыточного роста кишечных бактерий. По консистенции предпочтительнее пюреобразная, измельченная, перемолотая пища. Включение в рацион жидких блюд или пероральных пищевых добавок допустимо, если пациент не в состоянии переносить прием твердой пищи. Пациентам рекомендуют тщательно пережевывать пищу, так как измельченная еда быстрее эвакуируется из желудка. Следует принимать пищу малого объема, так как это исключит риск внутрижелудочного давления. После еды пациентам рекомендуется сидеть, стоять или ходить, поскольку при этом пища опорожняется желудок быстрее [47].

Кроме диеты дополнительно могут применяться прокинети́ческие препараты, симптоматическая терапия [12, 18].

Таким образом, лечение гастропареза при СД включает специальную диету и введение прокинети́ческих препаратов. Контроль за состоянием углеводного обмена является профилактикой сосудистых осложнений, автономной и дистальной нейропатии.

В тяжелых случаях необходима госпитализация пациентов для заместительного внутривенного введения жидкости, компенсации диабета и, по показаниям, дренажа желудка через назогастральный зонд. В случае необходимости для исключения других расстройств проводят эндоскопическое

исследование (при наличии кровавой рвоты или подозрении на жировой камень желудка). Важно помнить, что замедленное опорожнение желудка в свою очередь может влиять на гликемический контроль [51].

Исследование массы тела у больных идиопатическим гастропарезом показало, что пациенты с недостаточным весом составляли 10% когорты, тогда как ожирение встречалось у 29%. Масса тела этих пациентов связана с избыточным потреблением калорий, сниженным расходом энергии. Решение проблем избыточного веса у пациентов с гастропарезом возможно при использовании специальных диет [52].

Идиопатический гастропарез

Несмотря на то, что гастропарез часто связан с хронической гипергликемией при СД, существуют и другие причины этой болезни. Так на долю идиопатического гастропареза приходится почти треть всех выявленных случаев. Идиопатический гастропарез развивается после хирургических вмешательств, связанных с ваготомией, приема ряда лекарственных препаратов, при метаболических нарушениях или после бактериальных или вирусных инфекций. В качестве причин идиопатического гастропареза также рассматриваются

аутоиммунные или неврологические расстройства [12, 53]. В одном из популяционных исследований исходов гастропареза сообщается, что 30% пациентов не получают медикаментозного лечения после установления диагноза [28]. Кроме осложненного СД гастропарез часто коррелирует с хронической болезнью легких (46,4%), болезнями периферических сосудов (30,4%), 15% случаев гастропареза развивались после операций, 11,8% – медикаментозной и 11,3% идиопатической этиологии [54].

Постхолецистэктомический синдром и гастропарез

Желчекаменная болезнь (ЖКБ) распространена в популяции взрослых у 10–15% населения. Заболеваемость ЖКБ выше у женщин, чем у мужчин в соотношении 8:1 соответственно. В одном из исследований оценивались жалобы пациентов на 7-й день после проведенной холецистэктомии. 58% пациентов предъявляли жалобы на билиарные симптомы: тошноту, рвоту, диспепсию, вздутие живота, желтуху, диарею, боль. Через 1 месяц симптомы сохранялись у 39% прооперированных пациентов. В выводах авторы сообщают, что статистически значимой связи между постхолецистэктомическими симптомами и возрастом, полом, высоким ИМТ не выявлено. Анализ показал значимую связь между послеоперационными симптомами и предшествующими приступами острого холецистита, а также наличием хронических заболеваний [55]. Влияние холецистэктомии на развитие билиарнозависимого панкреатита и как следствие панкреатогенного СД оценивалось в когортном исследовании 2147 пациентов с холецистэктомией. В этом исследовании панкреатогенный диабет выявлен у 141 пациента (6,6%). Статистически достоверная

связь не обнаружена. Однако отмечена сильная связь между наличием двух-трех повторных билиарных приступов и развитием панкреатогенного диабета после отсроченной холецистэктомии [56].

Связь между удалением желчного пузыря и клиническими проявлениями гастропареза исследовалась группой авторов в проспективном исследовании 391 пациента. 142 пациента в этом исследовании перенесли холецистэктомию. Удаление желчного пузыря приводило к исчезновению симптомов желчнокаменной болезни. Однако, клинические проявления после холецистэктомии чаще сохранялись у пациентов с гастропарезом в анамнезе. Таким образом, гастропарез рассматривался первопричиной боли в верхней части живота, тошноты, позывов к рвоте, раннего насыщения у этих пациентов. Холецистэктомия при отсутствии камней в желчном пузыре в настоящее время вызывает споры. Поэтому уместно рекомендовать дополнительное обследование пациентам с гастропарезом для оценки моторики ЖКТ и функциональных расстройств, чтобы исключить хирургическое вмешательство [57].

Поражение кишечника

Поражение кишечника у пациентов с СД связано с хроническими нарушениями его двигательной активности или с сопутствующими заболеваниями. Нарушения кишечного транзита проявляются в виде нейрогенной диабетической диареи либо атонического запора [58]. Кроме этого, кишечные осложнения при СД проявляются в виде синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. В физиологических условиях в тощей кишке не

обнаруживается большого количества бактерий. Относительная стерильность тонкой кишки обеспечивается бактерицидным действием желудочного и панкреатического сока, иммуноглобулином А, прилипанием бактериальных клеток к слизистой оболочке, перистальтическими движениями тонкой кишки [59]. Симптомы избыточного бактериального роста возникают в результате поражения кишечных ворсинок, дефицита витамина В12,

который используется бактериями, нарушения переваривания жиров и всасывания жирорастворимых витаминов. Пациенты могут испытывать вздутие живота, боль в животе, диарею и симптомы дефицита витаминов А, D, Е и В12 [58].

Автономная денервация и бактериальная колонизация кишечника в условиях его пониженной моторики способствует возникновению «диабетической диареи». Диагноз устанавливается путем исключения других возможных причин, в частности хронического панкреатита и кишечного инфантилизма [60].

Внешнесекреторная функция поджелудочной железы часто снижена у больных СД, что приводит к экзокринной недостаточности. Наличие таких состоя-

ний, как вегетативная нейропатия и периферическая нейропатия, вторичная по отношению к СД, может объяснить это расстройство. Наконец, диабетическая энтеропатия сама по себе или в сочетании с избыточным бактериальным ростом может вызывать диарею. Достижение адекватного гликемического контроля – основа лечения диареи у больных диабетом, после чего применяются дополнительные меры в соответствии с конкретным состоянием пациента.

В многофакторном анализе показано, что диабет также связан с запорами, твердым стулом, императивными позывами к дефекации и неполной эвакуацией, а плохой гликемический контроль, длительный стаж диабета, худоба и нефропатия влияют на риск этих симптомов [61].

Эпидемиология и факторы риска

Результаты T. Sommers et al. показали, что 25,8% пациентов с СД имели расстройства кишечника [62]. Распространенность хронической диареи

у больных диабетом колеблется от 3,7% до 22%. По сравнению с населением в целом риск диареи у них примерно в два раза выше (11% против 6%) [63, 64].

Роль микробиоты кишечника

Исследования показывают, что начало некоторых сопутствующих осложнений СД можно рассматривать как следствие нарушения баланса между кишечной микробиотой и кишечной иммунной системой. В основе этого явления лежит связь между снижением воспалительной реакции, окислительным стрессом и уменьшением проницаемости кишечника. Это способствует ухудшению чувствительности к инсулину у пациентов с СД [65].

Изменения в микробиоте воздействуют на внутреннюю среду кишечника с помощью изменения функции ферментов поджелудочной железы, деградации желчных кислот, повреждения щеточной каймы кишечника и нарушения регуляции иммунных ответов из-за бактериальных антигенов [66].

При дисбиозе повышается концентрация липополисахаридов (ЛПС), что способствует повреждению кишечного барьера. Кроме того, преобладает провоспалительная среда, присутствует состояние резистентности к инсулину и гипергликемия. При дисбиозе повышенный уровень ЛПС создает условия для повреждения кишечного барьера, которое способствует развитию кишечных расстройств [67]. Было также высказано предположение, что дисбиоз может быть вызван увеличением секреции

желчных кислот и устойчивости бактерий к их эффектам [68].

Некоторые исследования показали, что восстановление микробиоты кишечника может обратить вспять часть метаболических изменений. Возрастает интерес к изучению роли пребиотиков и пробиотиков для профилактики и лечения ряда метаболических расстройств [69, 70].

Доклинические и клинические исследования показали, что использование пребиотиков, пробиотиков, синбиотиков и традиционных терапевтических стратегий при СД может модулировать состав микробиоты в организме. В связи с тем, что точный механизм действия пока неизвестен, необходимо провести большое количество исследований, чтобы продемонстрировать специфическое влияние на сложную микробиоту кишечника у людей с СД [67].

Таким образом, исключение жирной пищи, которая является причиной увеличения ЛПС, способствует снижению проницаемости кишечного барьера. В свою очередь укрепление кишечного барьера, подавление провоспалительных медиаторов способствуют снижению хронического воспалительного состояния, уменьшая или предотвращая инсулинорезистентность, наблюдаемую при СД [71].

Постковидное поражение пищеварительной системы у пациентов с СД

Клинический случай обострения гастропареза в период заболевания коронавирусной инфекции опубликован группой исследователей в 2022 году. Симптомы со стороны ЖКТ включали тошноту, рвоту, диарею и боль в животе. Подобные симптомы регистрировались у пациентов с диагнозом COVID-19 без гастропареза. Вовлечение ЖКТ подтверждалось наличием SARS-CoV-2 при лабораторном анализе кала у пациентов с коронавирусной инфекцией. Улучшение состояния этой пациентки отмечалось после проведенного лечения против COVID-19. Пациентку выписали из стационара на 11-й день с 2-недельным курсом антикоагулянтной терапии и метоклопрамида. При повторном визите к гастроэнтерологу пациентка сообщила об улучшении состояния [72].

В другом исследовании авторы отмечают, что у ряда пациентов желудочно-кишечные симптомы проявлялись самостоятельно или в сочетании с легочными проявлениями. Поражение ЖКТ было отражено в сообщениях о пациентах с положительными тестами на инфекцию в образцах фекалий [73]. Вовлечение ЖКТ у пациентов также подтверждалось другими авторами при исследовании наличия SARS-CoV-2 при лабораторном анализе кала у пациентов с COVID-19 [74].

Остается недостаточно изученной проблема COVID-ассоциированного нарушения углеводного обмена. Ряд исследователей рассматривают нарушения толерантности к глюкозе в качестве ранних и поздних осложнений коронавирусной инфекции. У пациентов, переживших респираторный

COVID-ассоциированный дистресс-синдром, в качестве позднего осложнения отмечалось развитие СД. Некоторые авторы предлагают рассматривать

COVID-опосредованный СД в качестве нового типа СД. Для ответа на этот вопрос необходимо рассмотреть большой массив данных [75].

Диагностика

В связи с тем, что одной из основных причин кишечных симптомов является избыточный бактериальный рост кишечника, его диагностическим стандартом является аспирация и посев тощей жидкости. Это требует использования эндоскопии и высокой вероятности внешнего загрязнения и ложноотрицательных результатов. Дыхательные тесты могут помочь, но они не обладают достаточной чувствительностью [76, 77].

При запорах целесообразно использовать аноректальную манометрию для оценки нарушения дефекации. Также может быть оправдано измерение

кишечного транзита с помощью описанных выше тестов. Необходимо провести тщательное обследование таких пациентов, чтобы исключить злокачественное новообразование [78].

Автономная нейропатия у больных СД часто сопровождается запорами. Для диагностики этого расстройства необходимо исключить другие серьезные патологические факторы, такие как злокачественная опухоль кишечника. Для этой цели используют исследование прямой кишки, проктосигмоидоскопию, колоноскопию и бариевую клизму [79].

Лечение

Для лечения диабетической диареи применяют опиоиды или антибиотики широкого спектра действия при подозревшем или подтвержденном избыточном развитии кишечной флоры. При мучительной, особенно водянистой диарее назначают альфа-адренергические агонисты. Важной частью лечения является оценка состояния гидратации и дисбаланса электролитов, которые потребуются при лечении.

Как и при гастропарезе, цель состоит в том, чтобы добиться хорошего гликемического контроля и соблюдения диеты [9]. Когда основной жалобой является запор, первыми рекомендациями являются хорошая гидратация, пища с высоким содержанием клетчатки и рутинная физическая активность. При необходимости медикаментозного лечения запоров назначают прокинетики препараты.

Выводы

Диабетическая гастроэнтеропатия является распространенным осложнением, плохо диагностируемым у пациентов с длительно текущим заболеванием. Она проявляется пищеводными, желудочными, кишечными и аноректальными симптомами. Это приводит к трудностям достижения нормогликемии и многочисленным стойкими эпизодами гипогликемии. Исследования показывают, что ранний жесткий гликемический контроль замедляет прогрессирование и развитие диабетической гастроэнтеропатии. В то же время крайне важно знать действующие стандарты скрининга на осложнения, связанные с диабетом. Если характер поражений сердечно-сосудистой системы, почек при СД изучен довольно полно, то гастроэнтерологический аспект СД часто остается незамеченным [80, 81, 82, 83, 84].

Гастропарез усложняет гликемический контроль. Лечение первой линии включает восстановление питания и медикаментозное лечение (прокинетики и противорвотные средства). Важно отметить, что укрепление кишечного барьера, подавление провоспалительных медиаторов способствуют уменьшению хронического воспаления, уменьшая или предотвращая инсулинорезистентность. Большой интерес вызывает изучение состава микробиоты верхнего отдела пищеварительного тракта и его изменения при СД. Восстановление баланса микробиоты кишечника может качественно улучшить ряд метаболических изменений у пациентов с диабетом. Однако, дисбиоз всегда является вторичным нарушением. Поиск значимого в его развитии состояния с последующей коррекцией – важная задача, поскольку коррекция дисбиотических нарушений должна начинаться с устранения их причины.

Литература | References

1. Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K., Zheleznyakova A. V., Isakov M. A. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. Diabetes mellitus. 2021;24(3):204–221. (In Russ.) doi: 10.14341/DM12759.
Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К., Железнякова А. В., Исаков М. А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021;24(3):204–221. doi: 10.14341/DM12759.
2. Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. Diabetes mellitus. 2017;20(1):13–41. (in Russ.) doi: 10.14341/DM8664.
Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным федерального регистра сахарного диабета. Сахарный диабет. 2017;20(3):13–41. doi: 10.14341/DM8664.
3. Gareth Williams, John N. Pickup. Diabetes guide. Moscow. MEDpress-inform, 2003. (in Russ.)

- Гарет Уильямс, Джон Н. Пикап. Руководство по диабету. М.: МЕДпресс-информ, 2003.
4. Lupoli R, Pisano F, Capaldo B. Postprandial Glucose Control in Type 1 Diabetes: Importance of the Gastric Emptying Rate. *Nutrients*. 2019 Jul 10;11(7):1559. doi: 10.3390/nu11071559.
 5. Perano S. J., Rayner C. K., Kritas S., Horowitz M., Donaghue K., Mpundu-Kaambwa C., Giles L., Couper J. J. Gastric Emptying Is More Rapid in Adolescents With Type 1 Diabetes and Impacts on Postprandial Glycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jun;100(6):2248–53. doi: 10.1210/jc.2015–1055.
 6. Phillips L. K., Deane A. M., Jones K. L., Rayner C. K., Horowitz M. Gastric emptying and glycaemia in health and diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2015 Feb;11(2):112–28. doi: 10.1038/nrendo.2014.202.
 7. Krishnasamy S., Abell T. L. Diabetic Gastroparesis: Principles and Current Trends in Management. *Diabetes Ther*. 2018 Jul;9(Suppl 1):1–42. doi: 10.1007/s13300–018–0454–9.
 8. Makhov V. M., Melnichenko G. A., Budennaya I. Yu. et al. Diabetic gastroparesis. *R.M.J.* 2014;15:1133. (in Russ.)
Махов В. М., Мельниченко Г. А., Буденная И. Ю. и др. Диабетический гастропарез. *ПМЖ*. 2014;15:1133.
 9. Concepción Zavaleta M. J., Gonzáles Yovera J. G., Moreno Marreros D. M., et al. Diabetic gastroenteropathy: An underdiagnosed complication. *World J Diabetes*. 2021 Jun 15;12(6):794–809. doi: 10.4239/wjd.v12.i6.794.
 10. Modi S., Syed Gaggatur N., Sange A. H., et al. An Emerging Facet of Diabetes Mellitus: The Nexus of Gastrointestinal Disorders. *Cureus*. 2021 Sep 24;13(9):e18245. doi: 10.7759/cureus.18245.
 11. Monreal-Robles R., Remes-Troche J. M. Diabetes and the Esophagus. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2017 Dec;15(4):475–489. doi: 10.1007/s11938–017–0153-z.
 12. Camilleri M., Chedid V., Ford A. C., et al. Gastroparesis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Nov 1;4(1):41. doi: 10.1038/s41572–018–0038-z.
 13. Zawada A. E., Moszak M., Skrzypczak D., Grzymiński M. Gastrointestinal complications in patients with diabetes mellitus. *Adv Clin Exp Med*. 2018 Apr;27(4):567–572. doi: 10.17219/acem/67961.
 14. Agrawal S., Patel P., Agrawal A., Makhijani N., Markert R., Deidrich W. Metformin use and the risk of esophageal cancer in Barrett esophagus. *South Med J*. 2014 Dec;107(12):774–9. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000212.
 15. Gagliardi D., Makihara S., Corsi P. R., Viana Ade T., Wiczer M. V., Nakakubo S., Mimica L. M. Microbial flora of the normal esophagus. *Dis Esophagus*. 1998 Oct;11(4):248–50. doi: 10.1093/dote/11.4.248.
 16. Cassone A., Cauda R. Candida and candidiasis in HIV-infected patients: where commensalism, opportunistic behavior and frank pathogenicity lose their borders. *AIDS*. 2012 Jul 31;26(12):1457–72. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283536ba8.
 17. Jazon J. F., Barbe C., Frobert E., et al. Virological diagnosis of herpes simplex virus 1 esophagitis by quantitative real-time PCR assay. *J Clin Microbiol*. 2012 Mar;50(3):948–52. doi: 10.1128/JCM.05748–11.
 18. Careyva B., Stello B. Diabetes Mellitus: Management of Gastrointestinal Complications. *Am Fam Physician*. 2016 Dec 15;94(12):980–986. PMID: 28075092.
 19. Kassander P. Asymptomatic gastric retention in diabetics (gastroparesis diabetorum). *Ann Intern Med*. 1958 Apr;48(4):797–812. doi: 10.7326/0003–4819–48–4–797.
 20. Ferroir J., L'estomac des diabétiques. Thèse Médecine, Paris. 1937. In France.
 21. Bytzer P., Talley N. J., Leemon M., Young L. J., Jones M. P., Horowitz M. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. *Arch Intern Med*. 2001 Sep 10;161(16):1989–96. doi: 10.1001/archinte.161.16.1989.
 22. Moshiree B., Potter M., Talley N. J. Epidemiology and Pathophysiology of Gastroparesis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2019 Jan;29(1):1–14. doi: 10.1016/j.giec.2018.08.010.
 23. Jung H. K., Choung R. S., Locke G. R. 3rd, et al. The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006. *Gastroenterology*. 2009 Apr;136(4):1225–33. doi: 10.1053/j.gastro.2008.12.047.
 24. Camilleri M. Integrated upper gastrointestinal response to food intake. *Gastroenterology*. 2006 Aug;131(2):640–58. doi: 10.1053/j.gastro.2006.03.023.
 25. Soykan I., Sivri B., Sarosiek I., Kiernan B., McCallum R. W. Demography, clinical characteristics, psychological and abuse profiles, treatment, and long-term follow-up of patients with gastroparesis. *Dig Dis Sci*. 1998 Nov;43(11):2398–404. doi: 10.1023/a:1026665728213.
 26. Hasler W. L. Gastroparesis – current concepts and considerations. *Medscape J Med*. 2008 Jan 23;10(1):16. PMID: 18324326.
 27. Stanghellini V., Tosetti C., Paternico A., et al. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 1996 Apr;110(4):1036–42. doi: 10.1053/gast.1996.v110.pm8612991.
 28. Ye Y., Jiang B., Manne S., Moses P. L., Almansa C., Bennett D., Dolin P., Ford A. C. Epidemiology and outcomes of gastroparesis, as documented in general practice records, in the United Kingdom. *Gut*. 2021 Apr;70(4):644–653. doi: 10.1136/gutjnl-2020–321277.
 29. American Diabetes Association. 1. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan;41(Suppl. 1):S7–S12. doi: 10.2337/dc18-S001.
 30. Jones K. L., Russo A., Stevens J. E., Wishart J. M., Berry M. K., Horowitz M. Predictors of delayed gastric emptying in diabetes. *Diabetes Care*. 2001 Jul;24(7):1264–9. doi: 10.2337/diacare.24.7.1264.
 31. American Diabetes Association. 3. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(Suppl 1):S25–S32. doi: 10.2337/dc17-S006.
 32. Bharucha A. E., Batey-Schaefer B., Cleary P. A., et al; Diabetes Control and Complications Trial–Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Delayed Gastric Emptying Is Associated With Early and Long-term Hyperglycemia in Type 1 Diabetes Mellitus. *Gastroenterology*. 2015 Aug;149(2):330–9. doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.007.
 33. Tayupova D. S., Valeyeva F. V., Safiullina L. R. Diabetic gastroparesis. *Practical medicine*. 2014;8(84):76–80. (in Russ.)
Таяупова, Д. С., Валеева, Ф. В., & Сафиуллина, Л. Р. Диабетический гастропарез. *Практическая медицина*. 2014;8(84):76–80.
 34. Wu S. P., DeMayo F. J. Progesterone Receptor Signaling in Uterine Myometrial Physiology and Preterm Birth. *Curr Top Dev Biol*. 2017;125:171–190. doi: 10.1016/bs.ctdb.2017.03.001.

35. Brennan I. M., Feltrin K. L., Nair N. S., et al. Effects of the phases of the menstrual cycle on gastric emptying, glycemia, plasma GLP-1 and insulin, and energy intake in healthy lean women. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009 Sep;297(3): G602–10. doi: 10.1152/ajpgi.00051.2009.
36. Nassar Y., Richter S. Gastroparesis in Non-Diabetics: Associated Conditions and Possible Risk Factors. *Gastroenterology Res.* 2018 Oct;11(5):340–345. doi: 10.14740/gr1060w.
37. Anudeep V., Vinod K. V., Pandit N., Sharma V. K., Dhanapathi H., Dutta T. K., Sujiv A. Prevalence and predictors of delayed gastric emptying among Indian patients with long-standing type 2 diabetes mellitus. *Indian J Gastroenterol.* 2016 Sep;35(5):385–392. doi: 10.1007/s12664-016-0694-4.
38. Hyett B., Martinez F. J., Gill B. M., Mehra S., Lembo A., Kelly C. P., Leffler D. A. Delayed radionuclide gastric emptying studies predict morbidity in diabetics with symptoms of gastroparesis. *Gastroenterology.* 2009 Aug;137(2):445–52. doi: 10.1053/j.gastro.2009.04.055.
39. Chernukha S. N., Viltanyuk I. A. Predictors of the diabetic gastroparesis development and methods of its diagnosis. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik.* 2021;24(1),67–73. (in Russ.) doi: 10.37279/2070-8092-2021-24-1-67-73.
Чернуха С. Н., & Вильцанюк И. А. (2021). Предикторы развития диабетического гастропареза и методы его диагностики. *Таврический медико-биологический вестник.* 2021;24(1),67–73. doi: 10.37279/2070-8092-2021-24-1-67-73.
40. Marshall B. J., Warren J. R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet.* 1984 Jun 16;1(8390):1311–5. doi: 10.1016/S0140-6736(84)91816-6.
41. Andersson A. F., Lindberg M., Jakobsson H., Bäckhed F., Nyrén P., Engstrand L. Comparative analysis of human gut microbiota by barcoded pyrosequencing. *PLoS One.* 2008 Jul 30;3(7): e2836. doi: 10.1371/journal.pone.0002836.
42. Wang Z. K., Yang Y. S. Upper gastrointestinal microbiota and digestive diseases. *World J Gastroenterol.* 2013 Mar 14;19(10):1541–50. doi: 10.3748/wjg.v19.i10.1541.
43. Zheng T., Camilleri M. Management of Gastroparesis. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2021 Nov;17(11):515–525. PMID: 35466306
44. Parkman H. P., Wilson L. A., Hasler W. L., et al. Abdominal Pain in Patients with Gastroparesis: Associations with Gastroparesis Symptoms, Etiology of Gastroparesis, Gastric Emptying, Somatization, and Quality of Life. *Dig Dis Sci.* 2019 Aug;64(8):2242–2255. doi: 10.1007/s10620-019-05522-9.
45. Pasricha P. J., Yates K. P., Nguyen L., et al. Outcomes and Factors Associated With Reduced Symptoms in Patients With Gastroparesis. *Gastroenterology.* 2015 Dec;149(7):1762–1774.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2015.08.008.
46. 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 Apr;9(3):287–306. doi: 10.1002/ueg2.12060.
47. Limketkai B. N., LeBrett W., Lin L., Shah N. D. Nutritional approaches for gastroparesis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Nov;5(11):1017–1026. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30078-9.
48. Parkman H. P., Yates K. P., Hasler W. L., et al; NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium. Dietary intake and nutritional deficiencies in patients with diabetic or idiopathic gastroparesis. *Gastroenterology.* 2011 Aug;141(2):486–98. doi: 10.1053/j.gastro.2011.04.045.
49. Olausson E. A., Störsrud S., Grundin H., Isaksson M., Attvall S., Simrén M. A small particle size diet reduces upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetic gastroparesis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2014 Mar;109(3):375–85. doi: 10.1038/ajg.2013.453.
50. Egboh S. C., Abere S. Gastroparesis: A Multidisciplinary Approach to Management. *Cureus.* 2022 Jan 16;14(1): e21295. doi: 10.7759/cureus.21295.
51. Bharucha A. E., Kudva Y. C., Prichard D. O. Diabetic Gastroparesis. *Endocr Rev.* 2019 Oct 1;40(5):1318–1352. doi: 10.1210/er.2018-00161.
52. Parkman H. P., Van Natta M., Yamada G., et al. Body weight in patients with idiopathic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil.* 2021 Feb;33(2): e13974. doi: 10.1111/nmo.13974.
53. Strijbos D., Keszthelyi D., Smeets F. G. M., et al. Therapeutic strategies in gastroparesis: Results of step-wise approach with diet and prokinetics, Gastric Rest, and PEG-J: A retrospective analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2019 Jun;31(6): e13588. doi: 10.1111/nmo.13588.
54. Ye Y., Yin Y., Huh S. Y., Almansa C., Bennett D., Camilleri M. Epidemiology, Etiology, and Treatment of Gastroparesis: Real-World Evidence From a Large US National Claims Database. *Gastroenterology.* 2022 Jan;162(1):109–121.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2021.09.064.
55. Arora D., Kaushik R., Kaur R., Sachdev A. Post-cholecystectomy syndrome: A new look at an old problem. *J Minim Access Surg.* 2018 Jul-Sep;14(3):202–207. doi: 10.4103/jmas.JMAS_92_17.
56. Cho J., Scragg R., Petrov M. S. The influence of cholecystectomy and recurrent biliary events on the risk of post-pancreatitis diabetes mellitus: a nationwide cohort study in patients with first attack of acute pancreatitis. *HPB (Oxford).* 2021 Jun;23(6):937–944. doi: 10.1016/j.hpb.2020.10.010.
57. Parkman H. P., Yates K., Hasler W. L., et al. Cholecystectomy and clinical presentations of gastroparesis. *Dig Dis Sci.* 2013 Apr;58(4):1062–73. doi: 10.1007/s10620-013-2596-y.
58. Kuźnik E., Dudkowiak R., Adamiec R., Poniewierka E. Diabetic autonomic neuropathy of the gastrointestinal tract. *Prz Gastroenterol.* 2020;15(2):89–93. doi: 10.5114/pg.2020.95554.
59. Ojetti V., Pitocco D., Scarpellini E., et al. Small bowel bacterial overgrowth and type 1 diabetes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2009 Nov-Dec;13(6):419–23. PMID: 20085122.
60. 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 Jan 22;10(3):415. doi: 10.3390/jcm10030415.
61. Ihana-Sugiyama N., Nagata N., Yamamoto-Honda R., et al. Constipation, hard stools, fecal urgency, and incomplete evacuation, but not diarrhea is associated with diabetes and its related factors. *World J Gastroenterol.* 2016 Mar 21;22(11):3252–60. doi: 10.3748/wjg.v22.i11.3252.

62. Sommers T., Mitsuhashi S., Singh P., et al. Prevalence of Chronic Constipation and Chronic Diarrhea in Diabetic Individuals in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2019 Jan;114(1):135–142. doi: 10.1038/s41395-018-0418-8.
63. Frías Ordoñez J. S., Otero Regino W. Diarrea crónica en el diabético. Una revisión de la literatura [Chronic diarrhea in the diabetic. A review of the literature]. *Rev Gastroenterol Peru.* 2016 Oct-Dec;36(4):340–349. Spanish. PMID: 28062871.
64. Revicki D. A., Camilleri M., Kuo B., Szarka L. A., McCormack J., Parkman H. P. Evaluating symptom outcomes in gastroparesis clinical trials: validity and responsiveness of the Gastroparesis Cardinal Symptom Index-Daily Diary (GCSI-DD). *Neurogastroenterol Motil.* 2012 May;24(5):456–63, e215–6. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01879.x.
65. Yang G., Wei J., Liu P., Zhang Q., Tian Y., Hou G., Meng L., Xin Y., Jiang X. Role of the gut microbiota in type 2 diabetes and related diseases. *Metabolism.* 2021 Apr;117:154712. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154712.
66. Carding S., Verbeke K., Vipond D. T., Corfe B. M., Owen L. J. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis.* 2015 Feb 2;26:26191. doi: 10.3402/mehd.v26.26191.
67. Salazar J., Angarita L., Morillo V., et al. Microbiota and Diabetes Mellitus: Role of Lipid Mediators. *Nutrients.* 2020 Oct 3;12(10):3039. doi: 10.3390/nu12103039.
68. Morales P., Fujio S., Navarrete P., et al. Impact of Dietary Lipids on Colonic Function and Microbiota: An Experimental Approach Involving Orlistat-Induced Fat Malabsorption in Human Volunteers. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016 Apr 7;7(4): e161. doi: 10.1038/ctg.2016.20.
69. Carrero González Carmen María, Navarro Quiroz Elkin Antonio, Lastre-Amell Gloria. Dislipidemia como factor de riesgo cardiovascular: uso de probióticos en la terapéutica nutricional [Dyslipidemia as a cardiovascular risk factor: use of probiotics in nutritional therapy]. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica.* 2020;39(1):126–139. Spain. doi: 10.5281/zenodo.4068226.
70. Pomié C., Blasco-Baque V., Klopp P., et al. Triggering the adaptive immune system with commensal gut bacteria protects against insulin resistance and dysglycemia. *Mol Metab.* 2016 Mar 28;5(6):392–403. doi: 10.1016/j.molmet.2016.03.004.
71. Yap Y. A., Mariño E. Dietary SCFAs Immunotherapy: Reshaping the Gut Microbiota in Diabetes. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1307:499–519. doi: 10.1007/5584_2020_515.
72. Patel A., Ali R., Hussain M., Slim J., DaCosta T. Severe Gastroparesis Flare: Is COVID-19 the Inciting Factor? *J Med Cases.* 2022 Feb;13(2):85–88. doi: 10.14740/jmc3883.
73. Song J., Bhuta R., Baig K., Parkman H. P., Malik Z. COVID-19 infection manifesting as a severe gastroparesis flare: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2021 Apr 9;100(14): e25467. doi: 10.1097/MD.00000000000025467.
74. Kopel J., Perisetti A., Gajendran M., Boregowda U., Goyal H. Clinical Insights into the Gastrointestinal Manifestations of COVID-19. *Dig Dis Sci.* 2020 Jul;65(7):1932–1939. doi: 10.1007/s10620-020-06362-8.
75. Ametov A. S., Kamynina L. L. The dynamics of carbohydrate metabolism associated with COVID-19 (role and place of Flash-glucose monitoring). *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training].* 2021; 10 (1): 78–87. (in Russian) doi: 10.33029/2304-9529-2021-10-1-78-87.
- Аметов А. С., Камынина Л. Л. Динамика углеводного обмена, ассоциированная с COVID-19 (роль и место флеш-мониторирования гликемии) // *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2021. Т. 10, № 1. С. 78–87. doi: 10.33029/2304-9529-2021-10-1-78-87.
76. Du Y. T., Rayner C. K., Jones K. L., Talley N. J., Horowitz M. Gastrointestinal Symptoms in Diabetes: Prevalence, Assessment, Pathogenesis, and Management. *Diabetes Care.* 2018 Mar;41(3):627–637. doi: 10.2337/dc17-1536.
77. Meldgaard T., Olesen S. S., Farmer A. D., et al. Diabetic Enteropathy: From Molecule to Mechanism-Based Treatment. *J Diabetes Res.* 2018 Sep 16;2018:3827301. doi: 10.1155/2018/3827301.
78. Iyer P. G., Borah B. J., Heien H. C., Das A., Cooper G. S., Chak A. Association of Barrett's esophagus with type II Diabetes Mellitus: results from a large population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Sep;11(9):1108–1114.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2013.03.024.
79. Klinge M. W., Haase A. M., Mark E. B., et al. Colonic motility in patients with type 1 diabetes and gastrointestinal symptoms. *Neurogastroenterol Motil.* 2020 Dec;32(12): e13948. doi: 10.1111/nmo.13948.
80. Albers J. W., Herman W. H., Pop-Busui R., Feldman E. L., Martin C. L., Cleary P. A., Waberski B. H., Lachin J. M.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care.* 2010 May;33(5):1090–6. doi: 10.2337/dc09-1941.
81. Callaghan B. C., Little A. A., Feldman E. L., Hughes R. A. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jun 13;6(6): CD007543. doi: 10.1002/14651858.CD007543.pub2.
82. Pop-Busui R., Low P. A., Waberski B. H., Martin C. L., Albers J. W., Feldman E. L., Sommer C., Cleary P. A., Lachin J. M., Herman W. H.; DCCT/EDIC Research Group. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation.* 2009 Jun 9;119(22):2886–93. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.837369.
83. Krishnasamy S., Abell T. L. Diabetic Gastroparesis: Principles and Current Trends in Management. *Diabetes Ther.* 2018 Jul;9(Suppl 1):1–42. doi: 10.1007/s13300-018-0454-9.
84. Suntsov Yu. I., Dedov I. I. Gosudarstvennyy registr bol'nykh sakharnym diabetom – osnovnaya informatsionnaya sistema dlya rascheta ekonomicheskikh zatrat gosudarstva na sakharnyy diabet i ikh prognozirovaniye [The state register of patients with diabetes mellitus is the main information system for calculating the economic costs of the state for diabetes mellitus and their forecasting]. *Diabetes mellitus.* 2005;8(2):2–5. (In Russ.) doi: 10.14341/2072-0351-5773.
- Сунцов Ю. И., Дедов И. И. Государственный регистр больных сахарным диабетом – основная информационная система для расчета экономических затрат государства на сахарный диабет и их прогнозирование. *Сахарный диабет.* 2005;8(2):2–5. doi: 10.14341/2072-0351-5773.