

Моторно-эвакуаторные нарушения верхних отделов пищеварительной системы как проявление автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 1 типа

Ю.Г. Лейтес, В.И. Невмержицкий, И.И. Клефтортова

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий (директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)
Российский научный центр «Курчатовский институт» (президент — академик РАН Е.П. Велихов)

Цель исследования. На основании данных клинических и инструментальных методов исследований оценить распространенность задержки гастро-дуоденального транзита у больных сахарным диабетом 1 типа в сравнении и контрольной группой, состоящей из пациентов без нарушения углеводного обмена.

Материалы и методы. Обследованы 159 больных сахарным диабетом 1 типа и 128 пациентов без нарушения углеводного обмена, имеющих различные симптомы диспепсии. Признаком задержки гастро-дуоденального транзита считалось наличие остатков пищи в желудке после 12-ти часового ночного голодания, выявленное при эзофагогастродуоденоскопии.

Результаты. В группе больных сахарным диабетом 1 типа у 13,70% пациентов выявлены эндоскопические признаки замедленной эвакуации пищи из желудка, в группе больных без нарушения углеводного обмена эндоскопических признаков гастропареза не выявлено.

Заключение. У больных сахарным диабетом 1 типа в ряде случаев отмечается значительная задержка гастро-дуоденального транзита (в представленном исследовании у 13,7% обследованных больных), что определяет время начала всасывания углеводов. У пациентов с замедленным гастро-дуоденальным транзитом время введения инсулина после приема пищи должно определяться индивидуально.

Ключевые слова: гастропарез, нейропатия, автономная нервная система, ^{13}C -каприловая кислота, дыхательный тест, мотилин, эритромицин

Leytes Yu.G., Nevmerzhiitsky V.I., Klefortova I.I.

Motor-evacuation disturbance of the upper digestive tract as a manifestation of autonomous neuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus

Aim. To elucidate the prevalence of delayed gastroduodenal transit in patients with type 1 diabetes mellitus (DM1) compared with controls having unaffected carbohydrate metabolism.

Materials and methods. The study included 159 DM1 patients and 128 ones with symptoms of dyspepsia and normal carbohydrate metabolism. The presence of food remains in the stomach after the 12-hour fast (detected by oesophagogastrroduodenoscopy) was regarded as a delay of gastroduodenal transit.

Results. In a group of DM1 patients, 13.70% of the cases had endoscopically confirmed delay of food evacuation from the stomach. No signs of gastroparesis were documented in the control group.

Conclusion. Certain patients with DM1 suffer a marked impairment of gastroduodenal transit (13.7% of the cases in the present study). This disorder affects the time of onset of carbohydrate absorption. Therefore, such patients need their mealtimes to be chosen on an individual basis.

Key words: gastroparesis, neuropathy, autonomous nervous system, ^{13}C -caprylic acid, breast test, motylline, erythromycin

Известно, что у больных сахарным диабетом (СД) часто встречаются нарушения эвакуации пищи из желудка в тонкую кишку. Впервые связь СД и замедленного опорожнения желудка была описана в 1925 году Boas, а через 30 лет Kassandra ввел термин «gastroparesis diabeticorum» (диабетический гастропарез), который используется по настоящее время [1].

Врачи разных медицинских специальностей сталкиваются с проявлениями диабетического гастропареза. Специалисты ультразвуковой диагностики и эндоскописты в протоколах исследований часто отмечают, что желудок больных СД заполнен пищей даже после 12-ти часового голодания. Описаны случаи из практики анестезиологов, когда гастропарез мог явиться причиной рвоты и аспирации содержимого желудка во время вводного наркоза [2]. С наиболее тяжелыми формами гастропареза сталкиваются эндокринологи. Очень часто это осложнение остается нераспознанным, и интерпретируется как гастроэнтерологическая патология.

Изучение патофизиологии замедленного желудочного транзита у больных СД имеет большое практическое значение. Замедленная эвакуация желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку сдвигает время начала всасывания углеводов на более позднее время, изменяя колебания постпрандиальной гликемии. Не зная скорости желудочно-тонкокишечного транзита невозможно адекватно подобрать дозу, а также рассчитать время введения инсулина относительно приема пищи.

Патогенез

Двигательные нарушения органов пищеварительной системы при СД формируются за счет снижения модулирующего влияния вегетативной нервной системы на органы желудочно-кишечного тракта. Поражение вегетативной нервной системы носит название диабетической автономной нейропатии. Разви-

тие автономной нейропатии — это многофакторный процесс, в основе которого лежат метаболический инсульт, аутоиммунное поражение нервных волокон, нервно-сосудистая недостаточ-

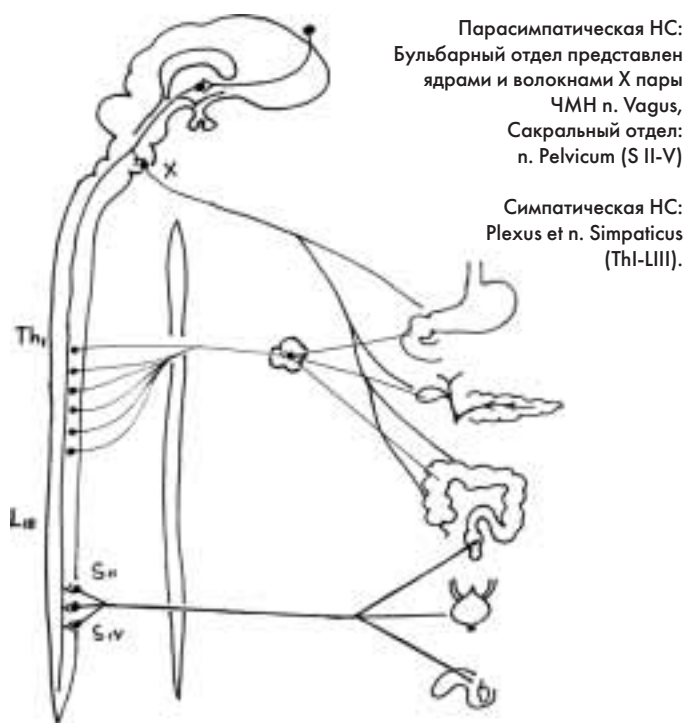


Рис. 1. Схема вегетативной иннервации пищеварительной системы

ность, и дефицит нейрогуморального фактора роста [3]. При этом осложнении нарушается проведение нервных импульсов на разных уровнях, но в большей степени на уровне периферических нервных волокон (рис. 1) [4].

К проявлениям автономной нейропатии относятся разнообразные моторные и сенсорные нарушения органов верхних отделов пищеварительной системы: снижение двигательной функции антрального отдела, дискоординация в работе привратника и двенадцатиперстной кишки, нарушение желудочных ощущений и замедление кишечных сокращений. Подобные отклонения от нормы наблюдаются и у пациентов, перенесших стеновую ваготомию.

В исследованиях на экспериментальных моделях животных с диабетическим гастропарезом отмечено уменьшение количества и качества клеток-пейсмейкеров, собственных водителей ритма, интерстициальных клеток Кахала (interstitial cells of Cajal, ICC), расположенных в своде и антральном отделе желудка, что также приводит к замедлению и ослаблению силы перистальтических волн [5].

Клиническая картина

Моторно-эвакуаторные нарушения могут в значительной степени снижать качество жизни пациента. Кроме желудочного дискомфорта, тошноты, рвоты и снижения массы тела, замедленное опорожнение желудка изменяет время начала всасывания глюкозы, что приводит к трудностям контроля гликемии. В тяжелых случаях диабетический гастропарез протекает с выраженной симптоматикой. Описаны случаи развития полной атонии желудка с ежедневной рвотой, серьезными электролитными расстройствами и потерей веса. Особый интерес вызывают скрытые формы гастроинтестинальной формы автономной нейропатии. Выявление таких больных и коррекция инсулинотерапии с учетом индивидуальной скорости гастро-дуоденального транзита, по нашему мнению, позволит значительно повысить эффективность лечения.

Диагностика

Методов исследования пищеварительной системы, косвенно подтверждающих наличие у больных СД моторно-эвакуаторных нарушений, много. К ним можно отнести эндоскопический метод, УЗ диагностику, рентгеноконтрастные методы исследования, электрогастроэнтерографию (ЭГЭГ) и др. Перечисленные методы являются лишь косвенными и не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью. В процессе обследования больных мы столкнулись с проблемой отсутствия доступного метода, позволяющего достоверно определить время начала поступления пищевых масс из желудка в двенадцатиперстную кишку и время полувыведения пищи из желудка.

В ФГУ «ЭНЦ Росмедтехнологий» проведен сравнительный анализ данных, полученных при эндоскопических исследованиях (ЭГДС) 159 больных СД 1 и 128 пациентов без нарушения углеводного обмена, имеющих различные симптомы диспепсии. К симптомам диспепсии относились: тошнота, рвота, тяжесть в эпигастральной области, отрыжка.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных пациентов		
Параметры	Больные СД 1 (n=159)	Лица без нарушения углеводного обмена (n=128)
Средний возраст (лет)	30,8±8,2	36,2±9,1
Длительность диабета (лет)	15±5	–
HbA _{1c} (%)	8,3±0,2	5,6±0,2
Наличие симптомов диспепсии (%)	32,0	86,0
Длительность симптоматики (лет)	5,3±1,2	0,3±0,05

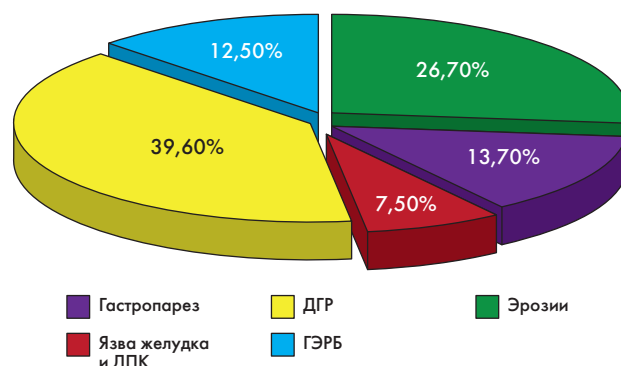
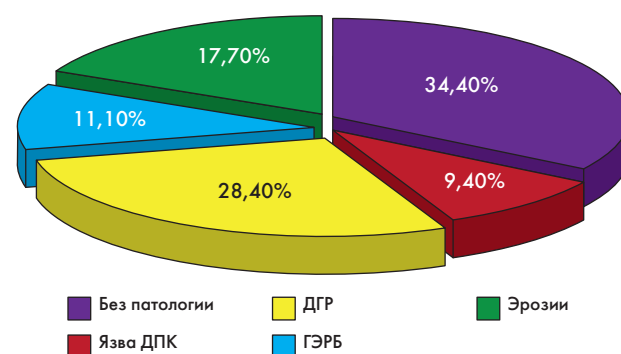


Рис. 2а. Данные эндоскопических исследований больных СД 1 (n=159)



ДПК – двенадцатиперстная кишка, ДГР – дуодено-гастральный рефлюкс, ГЭРБ – гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь.

Рис. 2б. Данные эндоскопических исследований больных без нарушений углеводного обмена (n=128)

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Данные эндоскопии представлены на рис. 2 а, б.

В группе больных СД1 у 13,70% пациентов выявлены эндоскопические признаки замедленной эвакуации пищи из желудка (остатки пищи после 12-ти часового голодания), в группе больных без нарушения углеводного обмена признаков гастропареза не выявлено. Установлен высокий процент дуодено-гастрального рефлюкса и связанного с ним химического гастрита в обеих группах. Но, при этом, данные нарушения выявлялись в группе больных СД на 11,20% чаще. Под термином «эрозии» подразумевались эрозивные поражения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, связанные и не связанные с инфекцией *Helicobacter pylori*, в том числе на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов, а также у больных с хронической почечной недостаточностью. Эрозивные поражения слизистой оболочки желудка встречались в группе больных СД на 9% чаще.

Язвы луковицы двенадцатиперстной кишки и желудка обнаружены в 7,5% случаев при СД, что соответствует распространенности в группе без диабета (9,4%). Гастроэзофагеальный рефлюкс с эрозиями или без них был выявлен в 26,7% случаев у больных с СД и в 17,7% у больных без нарушения углеводного обмена.

Полученные данные подтверждают гипотезу о широком распространении моторных нарушений желудка у больных СД 1, которые приводят к значительному замедлению пассажа пищи из желудка (более 12-ти часов). Надо лишь оговориться, что эндоскопический метод, являясь недостаточно чувствительным в отношении моторно-эвакуаторных нарушений желудка, выявляет далеко не все случаи замедления желудочно-кишечной эвакуации, а только самые тяжелые ее формы.

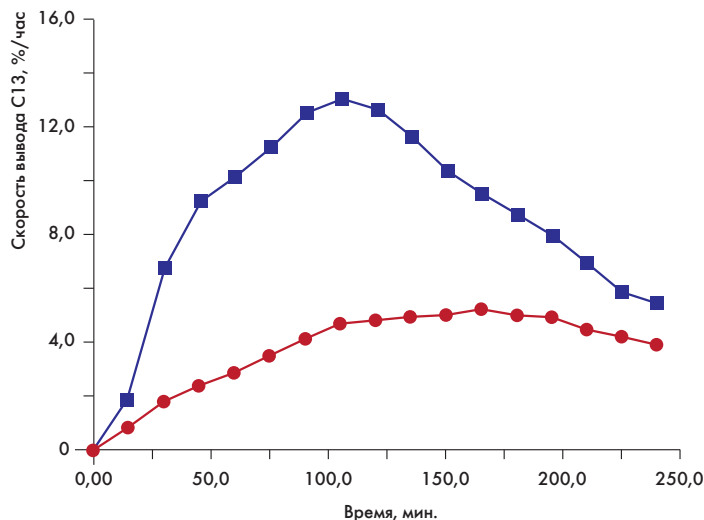


Рис. 3а. Характерная зависимость скорости вывода изотопной метки от времени при проведении изотопного дыхательного теста по диагностике моторно-эвакуаторной способности желудка для практически здоровых испытуемых (■) и для пациентов с задержанной функцией (●)

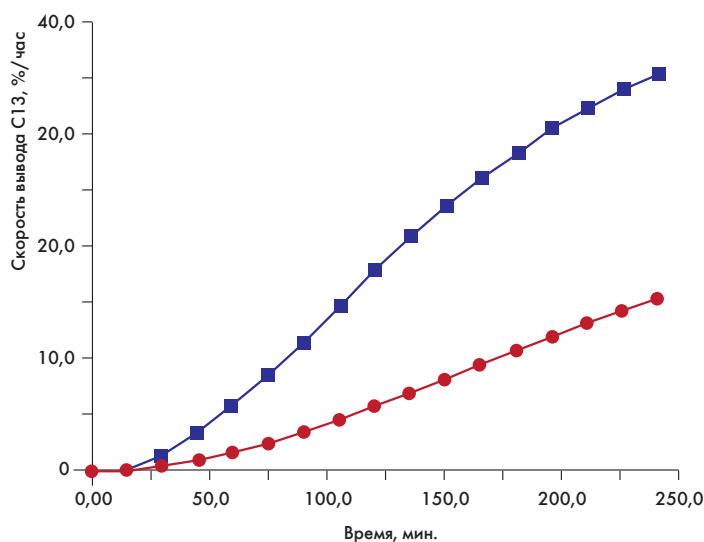


Рис. 3б. Характерная зависимость суммарной доли выведенной изотопной метки при проведении изотопного дыхательного теста по диагностике моторно-эвакуаторной способности желудка для практически здоровых испытуемых (■) и для пациентов с задержанной функцией (●)

До сих пор «золотым стандартом» определения скорости опорожнения желудка остается сцинтиграфия с пищей, в которую введен изотоп технеция-99.

Исследование проводится в течение 4-х часов с интервалами в 15 минут в γ -камере после приема стандартного завтрака с ^{99}Tc . Необходимо отметить, что такой метод исследования доступен только в отдельных крупных специализированных научных центрах.

Впервые в ФГУ «ЭНЦ Росмедтехнологий» адаптирована методика исследования гастро-дуоденального транзита у больных СД1 с использованием дыхательного теста с ^{13}C -каприловой кислотой.

Каприловая кислота является природной жирной кислотой, входящей в состав многих продуктов питания, в частности молока (0,53–1,04%), кокосового масла (8%). Если в карбоксильной группе каприловой кислоты атом углерода ^{12}C (природная распространенность 99%) заменить на атом угле-

рода ^{13}C (природная распространенность 1%), то образующиеся при окислении ионы гидрокарбоната будут иметь в своем составе стабильный изотоп углерода ^{13}C . Поскольку гидрокарбонат выводится из организма в виде углекислого газа, то отношение $^{13}\text{CO}_2 / ^{12}\text{CO}_2$ в выдыхаемом воздухе в течение 4-х часов после приема меченого препарата, характеризует скорость вывода ^{13}C -каприловой кислоты из желудка, а следовательно служит показателем моторно-эвакуаторной способности желудка.



После приема препарата в составе стандартного завтрака после 12-ти часового ночного голодания, пациент каждые 15 минут в течение 4 часов производит выдохи альвеолярного воздуха через соломинку в пронумерованные пробирки.

Результаты каждого исследования представляются в виде зависимостей скорости вывода изотопной метки (PDR) от времени и суммарной доли выведенной метки от времени.

Величина скорости вывода углеродной метки рассчитывается на основании измерений изотопного отношения $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ в выдыхаемом воздухе и вычисления скорости выделения естественной углекислоты на основании антропометрических данных пациентов.

Типичные зависимости скорости вывода изотопной метки от времени и суммарной доли выведенной метки от времени представлены на рис. 3а и 3б.

Обсуждение результатов

Вывод о состоянии моторно-эвакуаторной способности желудка делается на основании полученных данных о скорости вывода изотопной метки и суммарной доле ^{13}C , выделившейся вместе с выдыхаемой углекислотой, по отношению к его содержанию в исходном препарате. В результате математической обработки полученных данных определяются:

T_{lag} — время задержки опорожнения желудка;

$T_{1/2}$ — время полувыведения принятого завтрака из желудка;

В зависимости от полученных результатов моторно-эвакуаторная способность желудка квалифицируется как нормальная, задержанная и сильно задержанная.

Метод валидизирован в ходе сравнительного исследования с референс-методом, обладает высокой специфичностью и чувствительностью [6]. Он может применяться во всех возрастных группах, включая детей, пожилых и беременных. Преимущества метода заключаются в его неинвазивности, возможности выполнения в условиях стационара или амбулаторно.

Подводя итог сказанному необходимо отметить, что при формировании диагноза гастроинтестинальной формы автономной нейропатии с замедленной желудочной эвакуацией у больного СД необходимо выполнить целый ряд исследований для исключения гастроэнтерологической патологии.

Полноценное диагностическое исследование данной категории больных должно включать: эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ с биопсией для исключения заболеваний гастроэнтерологического профиля или механических причин гастро-дуоденальной непроходимости; ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря и поджелудочной железы; дыхательные тесты с ^{13}C -каприловой кислотой с целью выявления замедленной желудочно-кишечной эвакуации и с ^{13}C -карбамидом для диагностики инфекции *Helicobacter pylori*.

Представляется интересным использование методики оценки моторно-эвакуаторной функции ЖКТ при исследовании эффективности различных терапевтических подходов, представленных ниже.

Лечение

Первой задачей лечения является ускорение желудочного транзита, и обеспечение доставки пищевых нутриентов в тонкую кишку, где осуществляется их расщепление и всасывание. Решение этой проблемы позволяет стабилизировать показатели постпрандиальной гликемии и рассчитать потребность в инсулине. Добиться ускорения желудочно-кишечного транзита у больных СД с автономной нейропатией трудно, но возможно, если подходить к решению проблемы комплексно.

Диетотерапия, парентеральное питание

На ранних стадиях заболевания положительный эффект может быть получен от назначения диеты с дробным режимом питания, низким содержанием жиров и высоким содержанием клетчатки и жидкости. В тяжелых случаях, когда имеет место постоянная рвота и потеря массы тела, применяется методика зондового тонкокишечного питания в обход желудка, при этом назоеюнальный зонд устанавливается при помощи эндоскопической техники. Парентеральное питание применяется только в самых тяжелых случаях. Оно проводится под контролем уровня глюкозы крови в течение 24 часов в сутки, включая ночной период, с параллельной инсулинотерапией.

Прокинетики

Терапия прокинетики остается на сегодняшний день основной лечения гастропареза. Эти препараты воздействуют на различные рецепторы, увеличивая сократимость желудка. Наиболее изучены в этой группе метоклопрамид (церукал), и домперидон (мотилиум). Эти препараты являются центральными дофамин-антагонистами (антагонисты дофамин 2 рецепторов) и через гипоталамус по волокнам п. Vagus оказывают влияние на тонус и моторику пищеварительного тракта [7]. К сожалению, ни один из этих препаратов не подходит для длительной и эффективной симптоматической терапии. Влияя на центральные структуры автономной нервной системы, практически они не затрагивают периферию, где нарушена проводимость нервного волокна [8].

Мотилин является гормоном белковой природы, вырабатываемым в верхних отделах пищеварительной системы. Его основной эффект проявляется в усилении моторики верхних отделов ЖКТ и это дает надежду, что применение синтетических аналогов мотилина позволит улучшить эффективность лечения двигательных дисфункций верхних отделов ЖКТ, включая диабетический гастропарез.

Эритромицин усиливает антральную моторику, воздействуя на рецепторы мотилина [9]. Этот эффект эритромицина используется с целью улучшения желудочного транзита. В качестве прокинетики эритромицин применяется в суточной дозе 250–500 мг. Возможно парентеральное введение препарата, с последующим переводом на таблетированные формы. При длительном применении дозу препарата можно уменьшить до 125 мг/сут.

Появление новых медикаментозных препаратов может привести к положительным результатам. Использование более селективных 5HT₄ агонистов может улучшить результаты лечения прокинетики. Возлагаются определенные надежды на появление новых аналогов мотилина.

В качестве альтернативных методов терапии за рубежом используются чрескожная и прямая электростимуляция желудка [10], инъекции ботулинистического токсина (ботокс) в привратник под контролем эндоскопии, хирургические операции в объеме гастрэктомии [11]. В России данные методики не описаны.

Заключение

Гастроинтестинальные симптомы встречаются у больных СД чаще, чем в общей популяции. В данной работе рассмотрены только нарушения транзита из желудка в двенадцатиперстную кишку. Этот участок пищеварительного тракта является малой частью единой пищеварительной системы, которая иннервируется автономной нервной системой. Сложность гастроинтестинальных функций определяется многоуровневой формой организации системы пищеварения, поэтому проявления автономной нейропатии могут иметь множество клинических форм. К проявлениям автономной нейропатии, кроме гастро-дуоденальной непроходимости относятся нарушения глотания, гастро-эзофагеальный рефлюкс, двигательные нарушения желчевыводящих путей, запоры, диарея, анальное недержание. Необходимость изучения этих проблем и поиск путей их преодоления диктуется возрастающим числом больных сахарным диабетом, имеющих как клинические, так и бессимптомные формы гастроинтестинальных расстройств. Гастроэнтерологические нарушения негативно влияют на течение заболевания и осложняют эффективное ведение больного СД с точки зрения достижения целевых значений гликемии. Проблемы гастроинтестинальных форм автономной нейропатии требуют повышения междисциплинарного взаимодействия между врачами гастроэнтерологами и диабетологами.

Литература

1. Kassander P. Asymptomatic gastric retention in diabetics: gastroparesis diabeticorum. *Ann Intern Med* 1958; 48: 797–812.
2. Tokumine J, Sugahara K, Fushigami T, Teruya K. Unanticipated full stomach at anesthesia induction in a type I diabetic patient with asymptomatic gastroparesis. *J Anesth*. 2005;19(3):247–8.
3. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003.
4. Dyck P.M., Asbury A.K., Thomas P.K., Winegrad A.I., Porte D. / Diabetic neuropathy 1987. p. 66–68.
5. Ordog T, Tacayama I, Cheung WK, Ward SM, Sanders KM. Remodeling of networks of intestinal cells of Cajal in a murine model of diabetic gastroparesis. *Diabetes* 2000; 49(10): 1731–1739.
6. Sutton DGM, Bahr A, Preston T, Christley RM, Love S, Roussel AJ. Validation of the ¹³C-octanoic acid breath test for measurement of equine emptying rate of solids using radioscintigraphy.
7. Ивашкин В. Т. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. – М.: Литерра, 2003.
8. Sturm A, Holtmann G, Goebell H, Gercen G. Prokinetic in patients with gastroparesis: a systematic analysis. *Digestion* 1999; 60(5): 422–427.
9. Peeters T, Matthijs G, Depoortere I, Cachet T, Hoogmartens J, Vantrappen G. Erythromycin is a motilin receptor agonist. *Am J Physiol* 1989.
10. Abell TL, Van Cusem E, Abrahamsson H, Huizinga JD. Gastric electrical stimulation in intractable symptomatic gastroparesis. *Digestion* 2002; 66(4): 204–212.
11. Watkins PJ, Buxton-Thomas MS, Howard ER. Long-term outcome after gastrectomy for intractable diabetic gastroparesis. *Diabet Med* 2003; 20(1): 58–63.

Лейтес Ю.Г.

врач-эндоскопист отделения хирургии ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва.
E-mail: jleytes@mail.ru

Невмержицкий В.И.

к.ф.м.н., старший научный сотрудник Российского научного центра «Курчатовский институт». E-mail: nevy@tokamak.ru

Клефторова И.И.

к.м.н., научный сотрудник отделения диабетической нефропатии и гемодиализа ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва