

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

С. В. Туркина, М. Е. Стаценко

**Кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов
ВолГМУ**

Сахарный диабет (СД) – заболевание, которое характеризуется полиорганностью поражений, формированием таких осложнений как диабетическая нейропатия, ретинопатия, нефропатия и др. Около 75 % пациентов с СД при обследовании и лечении сообщают о наличии клинически значимых гастроинтестинальных симптомов [30]. Пищевой канал при СД поражается на всем протяжении, начиная от ротовой полости и пищевода и заканчивая толстым кишечником и аноректальной областью (см. рис.) [18]. При этом клинические проявления часто носят мозаичный характер и могут существенно различаться.

Классическими гастро-интестинальными симптомами при СД являются абдоминальная боль, вздутие живота, тошнота, чувство быстрого насыщения, постпрандиальный дискомфорт, диарея и/или запор [36], а частота встречаемости симптомов, характерных для гастроэзофагиальной рефлюксной болезни (изжога, дисфагия), достигает 41 % случаев [28].

Пищеводные осложнения у пациентов с сахарным диабетом. Грудной отдел пищевода и нижний пищеводный сфинктер (НПС) состоят из гладких мышечных волокон, иннервируемых мезентериальным сплетением, поражение которого диабетической невропатией, а также структурное ремоделирование мышечного слоя пищевода может способствовать формированию аномальной перистальтики, появлению спонтанных сокращений, снижению [27] или нарушению расслабления НПС [5]. Показано, что при СД морфологические и биомеханические свойства пищевода значительно изменяются [8]. Отмечено, что распространенность дисфункции пищевода при диабете достигает 63 % [16] вне зависимости от типа СД, пола пациентов, ассоциируясь с продолжительностью диабета. У пациен-

тов с диабетической невропатией чаще встречается эрозивный эзофагит (66,7 % случаев), как правило, с малосимптомными проявлениями, что требует обязательного проведения эндоскопического исследования пищевода для оценки степени тяжести его повреждения [20].

Во многих случаях эзофагиальные осложнения, связанные с диабетом, можно успешно лечить. Например, при ГЭРБ можно эффективно управлять ингибиторами протонной помпы (пантопразол 40 мг в сутки, рабепразол 20 мг в сутки, эзомепразол 40 мг в сутки, декслансопразол 30 мг в сутки), которые обычно используются для лечения кислотного рефлюкса. Прием всех ингибиторов протонной помпы, за исключением декслансопразола осуществляется утром, за 30–40 минут до приема пищи. Однако следует иметь в виду, что даже самые эффективные на сегодняшний день ИПП не влияют на первопричину болезни – нарушенную функцию запирающего механизма кардии, моторику желудка и 12-перстной кишки, поэтому после прекращения их приема у большей части больных сравнительно быстро возникает рецидив заболевания. В ряде случаев ИПП не устраняют некоторые симптомы, чаще всего ассоциируемые с нарушением моторики пищевода и желудка, гиперчувствительностью желудка к растяжению. В подобных случаях при лечении больных ГЭРБ дополнительно показано использование прокинетики [2]. *Прокинетики* способствуют восстановлению физиологического состояния пищевода, воздействуя на патогенетические механизмы ГЭРБ, уменьшая количество приходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера и улучшают пищеводный клиренс путем стимуляции двигательной функции нижележащих отделов пищеварительного тракта.

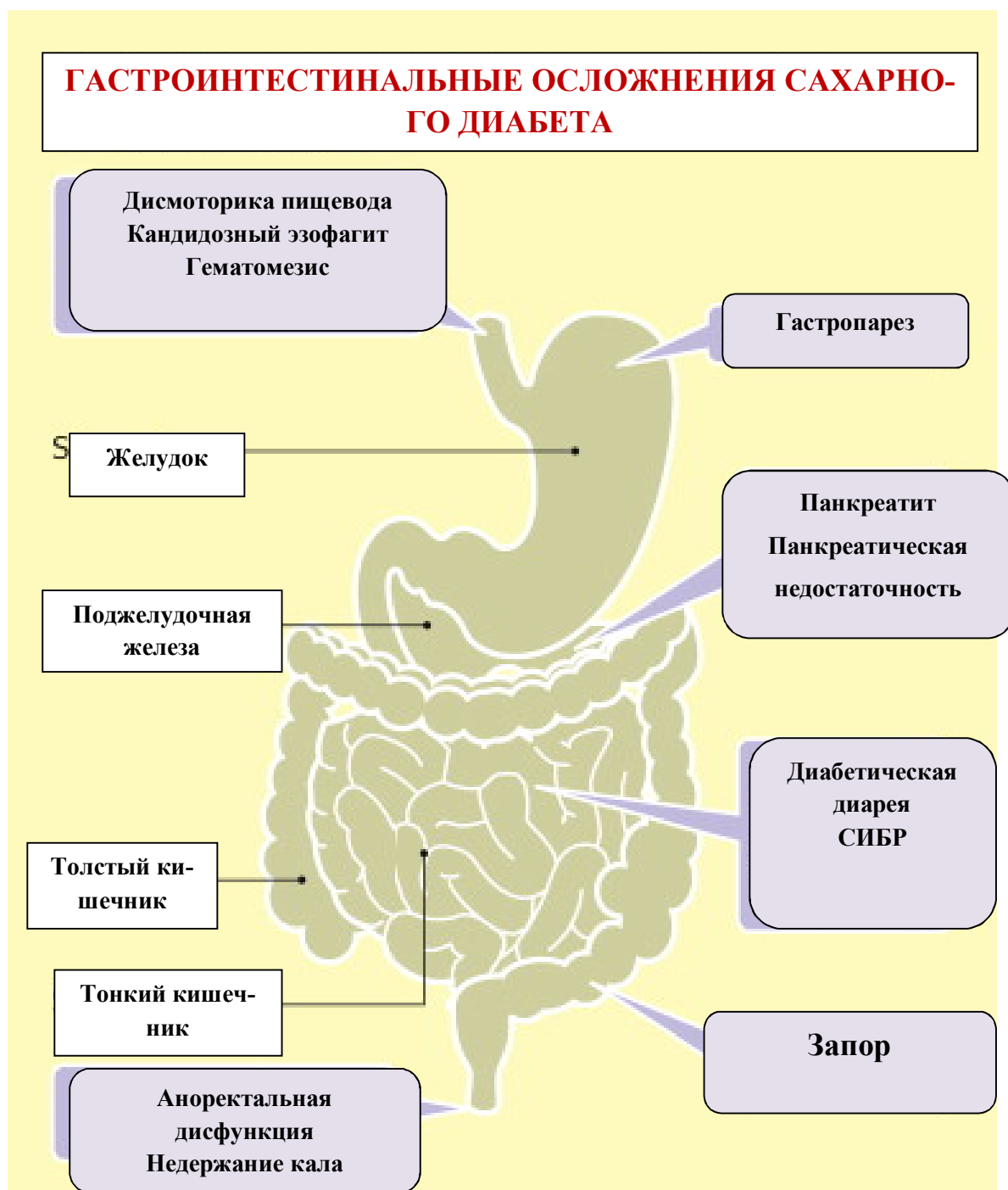


Рис. Гастро-интестинальные осложнения сахарного диабета [13]

Примечание: СИБР – синдром избыточного бактериального роста.

Мета – 12 рандомизированных контролируемых исследований, посвященных применению прокинетиков (блокаторов допаминовых рецепторов, селективных агонистов рецепторов гамма-аминооксимасляной кислоты [GABA(B)-рецепторов], агонистов 5-HT4-рецепторов) при ГЭРБ и включавших 2403 пациента, показал, что добавление прокинетиков к ИПП способствовало более существенному уменьшению выраженности клиниче-

ских симптомов и числа эпизодов рефлюкса, поэтому, по мнению L. H. Ren, et al. (2014) [40], комбинация прокинетиков и ИПП может быть новым направлением в лечении больных с ГЭРБ, у которых монотерапия ИПП является недостаточно эффективной. В настоящее время наиболее известные блокаторы дофамина рецепторов – метоклопрамид и домперидон усиливают сократительную способность желудка и препятствуют его релаксации,

ускоряют эвакуацию из желудка, улучшают антродуоденальную координацию. Однако в клинической практике метоклопрамид находит очень ограниченное применение из-за высокой частоты (до 25 %) возникновения побочных эффектов, к которым относятся экстрапирамидные нарушения (мышечный гипертонус, спазм лицевой мускулатуры, гиперкинезы), нежелательные эффекты со стороны центральной нервной системы (головная боль, головокружение, сонливость, беспокойство, депрессия и др.), а также гормональный эффект (гиперпролактинемия, галакторея, нарушения менструального цикла, гинекомастия). Назначение домперидона требует контроля продолжительности интервала Q–T, особенно у пациентов старше 60 лет. К новым прокинетикам с комбинированным механизмом действия относится итоприда гидрохлорид, который является одновременно антагонистом дофаминовых рецепторов и блокатором ацетилхолинэстеразы. Препарат активирует высвобождение ацетилхолина и препятствует его деградации, усиливает пропульсивную моторику желудка и ускоряет его опорожнение. Важным преимуществом итоприда гидрохлорида по сравнению с другими прокинетидами является его высокий профиль безопасности, что было специально подчеркнуто в Римских критериях функциональных расстройств IV пересмотра (2016) [19].

В Рекомендациях РГА по диагностике и лечению ГЭРБ итоприда гидрохлорид (в дозе 50 мг 3 раза в сутки) позиционируется как препарат для патогенетического лечения ГЭРБ, поскольку он нормализует двигательную функцию верхних отделов пищеварительного тракта (уровень достоверности доказательств 1, уровень убедительности рекомендаций А) [1].

Адсорбенты можно применять как в качестве монотерапии при клинических проявлениях неэрозивной рефлюксной болезни, так и в составе комплексной терапии ГЭРБ, особенно при смешанном (кислотный + желчный) рефлюксе. Диоктаэдрический смектит назначают по 1 пакетику (3 г) 3 раза в день [1].

Для пациентов с оральным и пищеводным кандидозом очень важен гликемиче-

ский контроль и использование флуконазола (150 мг один раз в день в течение 14 дней).

Гастропарез – одно из самых распространенных осложнений СД. Нарушения опорожнения желудка отмечается у 27–65 % пациентов с СД 1-го типа и около 30 % пациентов с СД 2-го типа [42], чаще встречаясь у женщин [39]. Общепринятыми факторами риска развития диабетического гастропареза (ДГП) являются повышенный уровень гликированного гемоглобина, продолжительность диабета более 10 лет и наличие макро- и микрососудистых осложнений. Ожирение является независимым предиктором возникновения симптомов, указывающих на гастропарез у пациентов с СД 2-го типа и невропатией [32]. ДГП рассматривают как разной степени выраженности замедление поступления содержимого из желудка в 12-перстную кишку при отсутствии механического препятствия [47]. При этом второе значение термина «гастропарез» – это тяжелая форма нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка, отсутствие перистальтики и эвакуации.

Основными симптомами этого осложнения является длительно сохраняющаяся тошнота (отмечается у 92 % больных с СД и диагностированным гастропарезом), рвота (у 84 % больных), вздутие живота (у 75 % пациентов), чувство раннего насыщения (до 60 % пациентов). Абдоминальная боль с преимущественной локализацией в подложечной области беспокоит до 90 % больных [4]. Клинически неблагоприятным последствием задержки опорожнения желудка у пациентов является затруднения достижения гликемического контроля, что проявляется эпизодами гипо- и гипергликемии. Гипогликемия в постпрандиальном периоде вызвана замедлением поступления углеводов в тонкую кишку. В постабсорбтивном периоде рассогласование всасывания и эффекта инсулина приводит к гипергликемии. Скачки уровня гликемии потенцируют развитие поздних осложнений СД, и они плохо переносятся пациентами. Медленная эвакуация также негативно влияет на эффективность принимаемых пероральных лекарств и осложняет послеоперационный период.

Опорожнение желудка зависит от тонуса фундального отдела желудка и фазовых сокращений его антрального отдела параллельно с торможением пилорической и дуоденальной сократимости, что требует четкого взаимодействия между гладкомышечной мускулатурой, энтерической и автономной нервной системами, специализированными клетками – водителями желудочного ритма и интерстициальными клетками Кахала. В основе патогенеза развития клинической симптоматики ГП лежат нарушения вагусной регуляции, что приводит к нарушению двигательной активности антрального отдела желудка, дискоординации функционирования пилорического сфинктера 12-перстной кишки. Гипергликемия сама по себе способна обратимо ухудшать моторику желудка и снижать эффективность прокинетиков. Она снижает сократимость антрального отдела желудка и угнетает 3-ю антральную фазу мигрирующего моторного комплекса, способствует релаксации фундального отдела желудка, повышает сократимость его пилорического отдела, вызывает желудочную дисритмию (преимущественно, тахигастрию), вследствие чего скорость опорожнения желудка существенно замедляется [9, 10, 38].

Нейрогуморальные факторы, включая глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), могут играть роль в патогенезе формировании моторных нарушений желудка, поэтому использование эксенатида и лираглутида могут приводить к развитию симптомов гастропареза.

Диагноз ГП обычно является диагнозом исключения, когда другие потенциальные причины проявления симптомов исключены и подтвержден постпрандиальный застой в желудке [6]. Для диагностики гастропареза можно использовать специальный опросник *Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI)*, базирующийся на трех шкалах: чувство переполнения после еды или раннее насыщение (4 признака), тошнота/рвота (3 признака) и вздутие живота в эпигастральной области (2 признака) [22], а его модификацию *GCSI-DD (GCSI-Daily Diary, 2009)* для ежедневной оценки симптомов гастропареза [13, 17].

В зависимости от выраженности симптоматики гастропарез делят на 3 степени тяжести [10, 37]. При легком гастропарезе (1 степень) симптомы относительно легко контролируются, потери массы тела при обычной или слегка модифицированной диете нет. Гастропарез средней степени тяжести является компенсированным, характеризуется умеренно выраженными симптомами, частично контролируемыми при помощи фармакотерапии, модификации питания и стиля жизни, наконец, тяжелый гастропарез характеризуется рефрактерностью симптомов и декомпенсацией функции желудка, несмотря на фармакотерапию, частыми обращениями к врачу и госпитализациями, невозможностью поддерживать достаточный уровень питания при пероральном приеме пищи. Такие пациенты, кроме медикаментозной комбинированной терапии, нередко требуют проведения энтерального или парентерального питания, эндоскопического или хирургического лечения.

Лечение этого гастроинтестинального осложнения включают рекомендации по улучшению контроля глюкозы в крови, увеличение объема жидкостей, употребление меньших порций пищи, прекращение употребления табака и алкоголя. Выбор жидкой пищи обусловлен тем, что жидкости движутся в кишечнике под действием силы тяжести и градиента гастродуоденального давления и не зависят от работы пилорического сфинктера, функция которого у пациентов с тяжелой задержкой опорожнения желудка может быть нарушена. Качественные диетические изменения также должны быть сделаны, а именно: сокращение потребления нерастворимых пищевых волокон, продуктов с высоким содержанием жиров и алкоголя. Недавнее проспективное исследование у пациентов с диабетическим ГП продемонстрировало, что употребление небольших порций пищи, состоящих из мягких, усваиваемых продуктов с отсутствием продуктов в кожуре, с мембранами, семенами улучшает симптоматику ГП по сравнению со стандартной диетой [3]. Белки и жиры замедляют опорожнение желудка, поэтому продукты с этими пищевыми компонентами также должны быть исключены.

По возможности пациенты должны прекратить прием гипогликемизирующих средств, которые усугубляют нарушения моторики желудка, в частности, GLP-1-рецепторных агонистов [10]. Кроме того, следует помнить, что ухудшение моторики желудка может быть опосредовано антихолинэргическими препаратами [33].

Для купирования тошноты и рвоты можно использовать ондансетрон [23]. Он доступен в форме таблеток внутрь, а также в виде растворимых таблеток, принимаемых сублингвально, в жидкой форме для внутривенного введения. У пациентов с рвотой употребление 8 мг препарата сублингвальным путем имеет преимущества над пероральным употреблением и при необходимости используется до трех раз в день. Чаще применяется у госпитализированных пациентов с непрерывной рвотой, или невосприимчивых к пероральной форме препарата.

Для улучшения моторной функции желудка используются прокинетики, которые повышают сократительную активность антрального отдела желудка, корректируют желудочные дизритмии, увеличивают согласованное функционирование антрального отдела и 12-перстной кишки, способствуя продвижению содержимого желудка. Эффективность данных средств оценивается по изменению клинической картины. В настоящее время для терапии гастропареза используется *метоклопрамид* – производное бензамида, структурно сходного с прокаиномидом. Его основное действие заключается в антагонистическом действии на допаминовые D₂-рецепторы, но он также стимулирует рецепторы 5-HT₄. Этот эффект проявляется в высвобождении ацетилхолина в стенке кишечника, что, в свою очередь, приводит к снижению тонуса нижнего эзофагеального сфинктера, сократимости антрального отдела, тону фундального отдела. Вместе с тем препарат способен проникать через гематоэнцефалический барьер, что делает его применение в настоящее время ограниченным из-за развития выраженных побочных эффектов «центрального» характера: экстрапирамидных расстройств, головной боли, головокружений, сонливости, депрессии

и гормональных нарушений (гиперпролактинемии с галактореей, гинекомастии, нарушений менструального цикла). *Текущие рекомендации рекомендуют использовать метоклопрамид не более 12 недель при минимально возможной дозе и при тщательном контроле за ранними признаками экстрапирамидных побочных эффектов* [9]. Альтернативой может стать использование антагониста рецепторов допамина *домперидона*. Его основное действие сходно с действием метоклопрамида. Он ускоряет опорожнение желудка, ингибируя релаксацию его дна и усиливая антродуоденальную координацию. Однако при его использовании необходимо контролировать продолжительность интервала QTc и возможно при исходном QTc < 470 мс у мужчин и QTc < 450 мс у женщин [9]. Препарат назначается за 15–20 минут до приема пищи в суточной дозе 30 мг (по 10 мг 3 раза в сутки).

В ряде исследований у пациентов с диабетическим гастропарезом было отмечено, что *итоприд гидрохлорид* эффективно стимулирует сократительную способность желудка, устраняет дискоординацию антрального отдела желудка и 12-перстной кишки. Активирует высвобождение ацетилхолина, подавляет его разрушение. Оказывает специфическое действие на верхние отделы желудочно-кишечного тракта, ускоряет транзит по желудку, улучшает его опорожнение [14, 29, 45]. Препарат обладает двойным механизмом прокинетики действия: усиливает моторику желудочно-кишечного тракта за счет антагонизма с D₂-дофаминовыми рецепторами и ингибирования ацетилхолинэстеразы. Итоприд гидрохлорид применяется в суточной дозе 150 мг (трехкратный прием до приема пищи).

Электростимуляция желудка все шире используется при упорной тошноте и рвоте, неподдающимся другим способам лечения. Однако механизм действия электростимуляции желудка до сих пор неясен. Данные свидетельствуют о возможной модуляции биомеханической активности желудка. Электрическая стимуляция желудка – это инвазивный способ лечения, который всегда сопровождается рисками послеоперационных осложнений.

Поэтому данный вид лечения следует рассматривать только как альтернативный [31].

Рефрактерный гастропарез определяется как отсутствие регрессии симптомов на медикаментозной терапии, сопровождающееся неспособностью обеспечивать питательные потребности пациента. У больных, страдающих тяжелой степенью гастропареза, можно применять хирургическое и эндоскопическое лечение. Еюностомия должна выполняться при частой госпитализации из-за развивающейся пневмонии. В ретроспективном исследовании оперативного лечения диабетической дегидратации и потребности в парэнтеральном питании. Лапароскопическая еюностомия – достаточно безопасная операция.

Основные осложнения: обструкция кишечника и аспирационная гастропареза, уменьшение тошноты и рвоты отмечено в 39 %, у 52 % пациентов снизилась частота госпитализаций, 56 % отметили лучшее усвоение пищи, 83 % чувствовали себя здоровыми. При невозможности лапароскопического вмешательства прибегают к лапаротомии [9].

Весьма непростым остается вопрос о необходимости проведения эрадикации *Helicobacter (H.) pylori* при выявлении ее колонизации. Наличие язвы, подтвержденного морфологически или при исследовании в крови пепсиногена I, II и гастрин-17, хронического атрофического гастрита, необходимость длительного приема ингибиторов протонной помпы при сосуществовании ГЭРБ и СД, прием нестероидных противовоспалительных препаратов и антикоагулянтов, несомненно, требуют эрадикации *H. pylori*. Кроме того, по данным Ju Huang (2017) [26], эрадикация *H. pylori* может эффективно улучшать симптомы, связанные с диспепсией и задержку опорожнения желудка у пациентов с ДГР.

Поражение *тонкого кишечника* характеризуется нарушением перистальтической активности, развитием кишечной псевдообструкции, избыточным бактериальным ростом, диареей и стеатореей. В условиях замедленной перистальтики в тонкой кишке создаются благоприятные условия для избыточного размножения кишечной микрофлоры и развития синдрома избыточного бактери-

ального роста (СИБР). Через повреждение щеточной каймы энтероцитов, развитие вторичной дисахаридазной и дипептидазной недостаточности, через нарушение деконъюгации желчных кислот избыточный бактериальный рост может явиться причиной осмотической диареи и стеатореи у больных СД [18].

Хроническая диарея чаще встречается у пациентов с СД 1-го типа. Фекальные массы имеют водянистый характер, диарейный синдром возникает как ночью, так и днем и у трети пациентов сопровождается недержанием кала [18]. Следует обратить внимание на то, что абдоминальный болевой синдром отсутствует, а присутствие болевых ощущений обязывает исключить другие причины возникновения диарейного синдрома.

При наличии диарейного синдрома лечение в основном эмпирическое и включает в себя адекватное потребление жидкости, добавление электролитов и поддержание наилучшего контроля за гликемией. Противодиарейные препараты следует принимать только на разовой основе [21, 41]. В качестве симптоматического средства для купирования диареи используется лоперамид в дозе 2 мг 1–6 раз в сутки.

При выявлении СИБР важным аспектом лечения является достижение гликемического контроля [43], показано проведение лечения антибиотиками, и, прежде всего, рифаксимидом 600–800 мг в сутки, а суточная доза 1200–1600 мг эффективна в 80 % случаев [25, 34, 44].

Изменения со стороны *толстой кишки* наиболее часто включают запоры. Весьма характерным для пациентов с СД 2-го типа является присоединение аноректальных расстройств, проявляющихся императивными позывами, недержанием кала. Нарушения опорожнения кишечника встречается у 60 % больных СД, являясь наиболее частым проявлением диабетической энтеропатии [7, 18]. Исследования распространенности, проведенные в США, Европе и Гонконге, показывают, что частота хронических запоров у пациентов с диабетом составляет 10 %, 13–22 % и 27,5 % соответственно. В другом кросс-секционном исследовании 13,9 % из 224 индийских

пациентов с функциональным запором имели диабет [35]. Изменения со стороны толстой кишки в наиболее типичных случаях выражаются не только в развитии запора, вплоть до картины «инертной толстой кишки». Кроме того, диабетическая нейропатия приводит к уменьшению ректальной чувствительности и/или нарушению функции внешнего сфинктера, которые приводят к симптомам ректальной дисфункции, таким как позывы на дефекацию и чувство неполного опорожнения [24, 46]. По данным обсервационного исследования, проведенного в Японии в 2015 г., основными факторами, ассоциированными с запором у пациентов с СД является, уровень гликированного гемоглобина $\geq 8,0\%$, индекс массы тела (ИМТ) $< 25 \text{ кг/м}^2$, использование инсулина [12].

Патогенез формирования хронических запоров при СД сложен, прежде всего, связан с развитием диабетической нейропатии и нарушениями автономной иннервации кишечника [7]. Предполагают, что основной причиной формирования симптомов у пациентов с СД является десинхронизация перистальтики кишечника и работа сфинктерного аппарата [21]. Значимый вклад в развитие моторных нарушений толстого кишечника при СД вносит уменьшение количества энтеральных нейронов [11], энтероглюкагон- и серотонин-иммунореактивных клеток по ходу кишечника [15]. Дополнительными факторами, играющими роль в патогенезе диабетической энтропатии, являются изменение секреции интестинальных гормонов и провоспалительных цитокинов, наряду с генетической предрасположенностью [21]. Обсуждается роль острой и хронической гипергликемии в формировании дисфункции клеток Кахаля при СД, отмечено уменьшение их плотности.

Как при СД 1-го, так и 2-го типа снижается уровень фактора роста инсулина-I (IGF-1), что может привести к атрофии гладких мышц, что также способствует нарушению функции кишечника [21].

Другие механизмы-кандидаты, участвующие в патогенезе энтропатии при диабете,

включают нарушение синтеза нейронной окиси азота, которая является важным нейротрансмиттером в кишечнике [30].

Важную роль в нарушении регулярного опорожнения кишечника у пациентов с СД играет утрата «гастроколитического рефлекса» [7].

Обсуждается роль кишечной микробиоты в формировании хронических запоров у пациентов с СД.

Показано относительное уменьшение доли *Firmicutes* (*Bacteroides vulgatus*, *Faecalibacterium prauznitzii*) и *Bifidobacterium* и *Roseburia*, наряду с увеличением *Bacteroidetes* и *Proteobacteria* [24].

Основу лечения запоров у больных СД составляют правильная гидратация, диета и физическая активность лечения [21]. Диетическое лечение должно состоять из диеты с растворимыми волокнами (20–30 г в день). Наиболее часто для лечения хронического запора используются осмотические слабительные – лактулоза (обычно назначают от 15 до 45 мл в первые 3 дня, затем переходят на поддерживающую дозу 10–25 мл. Препарат лучше принимать 1 раз в день утром во время еды), полиэтиленгликоль (1–2 пакетика, растворив 1 пакетик в 50 мл воды) и лактитол [2 пакетика в сутки, во время еды, смешивая с различными напитками (вода, чай, кофе, соки и др.) или жидкой пищей, 1 раз в сутки].

Таким образом, гастроэнтерологические симптомы у больных СД часто встречаются, ассоциируются с многочисленными факторами: демографическими, гендерными, психологическими, медикаментозными, наличием гипергликемии, диабетических осложнений, в том числе автономной нейропатии.

В зависимости от характера этих осложнений требуют использования различных классов препаратов: ингибиторов протоновой помпы, прокинетики, антибиотиков, антидиарейных и слабительных средств. Однако основным условием проведения лечения является достижение гликемического контроля у пациентов с СД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Ивашкин В. Т. [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2017. – № 27 (4). – С. 75–95.
2. Шептулин, А. А. Современные возможности применения прокинетики в лечении больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / А. А. Шептулин, А. А. Курбатова, С. А. Баранов // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2018. – № 28 (1). – С. 71–77.
3. A small particle size diet reduces upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetic gastroparesis: a randomized controlled trial / E. A. Olausson [et al.] // *Am J. Gastroenterol.* – 2014. – № 109. – P. 375–385.
4. Abdominal pain is a frequent symptom of gastroparesis / D. Cherian [et al.] // *Clin Gastroenterol and Hepatol.* – 2010. – Vol. 8, № 8. – P. 676–681.
5. Ahmed, W. Esophageal motility disorders in diabetics / W. Ahmed, E. A. Vohra // *J. Pak. Med. Assoc.* – 2004. – № 54 (12). – P. 597–601.
6. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis / H. P. Parkman [et al.] // *Gastroenterology.* – 2004. – № 127 (5). – P. 1592–622.
7. An update on autonomic neuropathy affecting the gastrointestinal tract / L. K. Phillips [et al.] // *Curr Diab Rep.* – 2006. – № 6. – P. 417–423. doi: 10.1007/s11892-006-0073-0.
8. Biomechanical properties of the layered oesophagus and its remodelling in experimental type-1 diabetes / J. Yang [et al.] // *J Biomech.* – 2006. – № 39. – P. 894–904.
9. Camilleri M. Epidemiology, Mechanisms, and Management of Diabetic Gastroparesis / M. Camilleri // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2011. – № 9. – P. 5–12.
10. Camilleri M. The stomach in diabetes: from villain to ally / M. Camilleri // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2009. – № 7. – P. 285–287.
11. Colonic motor dysfunction in human diabetes is associated with enteric neuronal loss and increased oxidative stress / B. Chandrasekharan [et al.] // *Neurogastroenterol Motil.* – 2011. – № 23 (2). – P. 131–8, e26.
12. Constipation, hard stools, fecal urgency, and incomplete evacuation, but not diarrhea is associated with diabetes and its related factors. Observational Study / Noriko Ihana-Sugiyama [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – № 22 (11). – P. 3252–3260.
13. Development and content validity of a gastroparesis cardinal symptom index daily diary / D. A. Revicki [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2009. – № 30 (6). – P. 670–680.
14. Effect of itopride hydrochloride on diabetic gastroparesis / N. Masayuki [et al.] // *Kiso to Rinsho.* – 1997. – № 31. – P. 2785–2791.
15. El-Salhy, M. Abnormal gastrointestinal endocrine cells in patients with diabetes type 1: relationship to gastric emptying and myoelectrical activity / M. El-Salhy, B. Sitohy // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 36, № 11. – P. 1162–1169.
16. Esophageal dysmotility is more common than gastroparesis in diabetes mellitus and is associated with retinopathy / R. J. Gustafsson [et al.] // *Rev Diabet Stud.* – 2011. – № 8. – P. 268–275.
17. Evaluating symptom outcomes in gastroparesis clinical trials: validity and responsiveness of the Gastroparesis Cardinal Symptom Index-Daily Diary (GCSI-DD) / D. A. Revicki [et al.] // *Neurogastroenterol Motil.* – 2012. – № 24 (5). – P. 456–463.
18. Forgacs, I. Diabetes and the gastrointestinal tract / I. Forgacs, O. Raja // *Medicine.* – 2015. – № 43 (6). – P. 347–351.
19. Gastrointestinal disorders / V. Stanghellini [et al.] // *Gastroenterology.* – 2016. – № 150. – P. 1380–1392.
20. Gastroesophageal Reflux Disease in Type II Diabetes Mellitus With or Without Peripheral Neuropathy / S. D. Lee [et al.] // *J. Neurogastroenterol Motil.* – 2011. – № 17. – P. 274–278.
21. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus / B. Krishnan [et al.] // *World Journal of Diabetes.* – 2013. – № 4. – P. 51–63.
22. Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI): development and validation of a patient reported assessment of severity of gastroparesis symptoms / D. A. Revicki [et al.] // *Qual Life Res.* – 2004. – № 13 (4). – P. 833–844.
23. Gumaste, V. Treatment of Gastroparesis: an update / V. Gumaste, J. Baum // *Digestion.* – 2008. – № 78. – P. 173–179.
24. Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults / N. Larsen [et al.] // *PLoS ONE.* – 2010. – № 5 (2): e9085. doi:10.1371/journal.pone.0009085.
25. High dosage rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth / E. Scarpellini [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2007. – № 25 (7). – P. 781–786.
26. Huang J. Analysis of the Relationship between Helicobacter pylori Infection and Diabetic Gastroparesis / J. Huang // *Chinese Medical Journal.* – 2017. – № 130 (22). – P. 2680–2685.

27. Impaired contractility and remodeling of the upper gastrointestinal tract in diabetes mellitus type 1 / J. B. Frokjaer [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – № 13. – P. 4881–4890.
28. Increased prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux diseases in type 2 diabetics with neuropathy / X. Wang [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – № 14. – P. 709–712.
29. Lelyveld, N. Effect of itopride on gastric emptying in long standing diabetes mellitus / N. Lelyveld, J. Linde, M. J. Schipper // *Neurogastroenterol Motil.* – 2008. – № 5 (20). – P. 456–463.
30. Maisey, A. A. Practical Approach to Gastrointestinal Complications of Diabetes. *Diabetes Ther.* – 2016. – DOI: 10.1007/s13300-016-0182-y.
31. Mechanisms of symptomatic improvement after gastric electrical stimulation in gastroparetic patients / R. McCallum [et al.] // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2010 – № 22. – P. 161–167.
32. Obesity and symptoms suggestive of gastroparesis in patients with type 2 diabetes and neuropathy / M. Boaz [et al.] // *J. Diabetes Complications.* – 2001. – № 25. – P. 325–328.
33. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. / O. G. Kolterman [et al.] // *Am J. Health Syst Pharm.* – 2005. – № 62. – P. 173–181.
34. Pimentel M. Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS / M. Pimentel // *Expert Opin Investig Drugs.* – 2009. – № 18 (3). – P. 349–358.
35. Prasad, V. G. Management of chronic constipation in patients with diabetes mellitus / V. G. Prasad, P. Abraham // *Indian J Gastroenterol.* – 2017. – № 36 (1). – P. 11–22. doi: 10.1007/s12664-016-0724-2.
36. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15000 adults / P. Bytzer [et al.] // *Arch. Intern Med.* – 2001. – № 161. – P. 1989–1996.
37. Reddymasu, S. C. Severe gastroparesis: medical therapy or gastric electrical stimulation / S. C. Reddymasu, I. Sarosiek, R. W. McCallum // *Clin Gastroenterol hepatol.* – 2010. – № 8. – P. 117–124.
38. Relationship between clinical features and gastric emptying disturbances in diabetes mellitus / A. E. Bharucha // *Clin. Endocrinol.* – 2008. – № 70. – P. 415–420.
39. Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control / C. K. Rayner [et al.] // *Diabetes Care.* – 2001. – № 24. – P. 371–381.
40. Ren, L. H. Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis / L. H. Ren, W. X. Chen, L. J. Qian // *World J Gastroenterol.* – 2014. – № 20 (9). – P. 2412–2419.
41. Shakil, A. Gastrointestinal complications of diabetes / A. Shakil, R. J. Church, S. S. // *Rao American Family Physician.* – 2008. – № 77. – P. 1697–1702.
42. Similarities and differences between diabetic and idiopathic gastroparesis / H. P. Parkman [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2011. – № 9. – P. 1056–1064; quiz e133–134.
43. Small intestinal bacterial overgrowth in adult patients with type 1 diabetes: its prevalence and relationship with metabolic control and the presence of chronic complications of the disease / A. Adamska [et al.] // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2016. – № 126 (9). – P. 628–634.
44. Small intestine bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome-related symptoms: experience with Rifaximin / S. Peralta [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2009. – № 15 (21). – P. 2628–2631.
45. Venkatesh, V. Itopride and pantoprazole outcomes in diabetic gastroparesis trial (IPOD trial) / V. Venkatesh, K. P. Kulkarni // *J. Indian Med. Assoc.* – 2008. – № 106. – P. 814–815.
46. Wald, A. Anorectal sensorimotor dysfunction in fecal incontinence and diabetes mellitus. Modification with biofeedback therapy / A. Wald, A. K. Tunuguntla // *N. Engl. J. Med.* – 1984. – № 310. – P. 1282–1287 [PMID: 6717494 DOI: 10.1056/NEJM198405173102003].
47. Waseem, S. Gastroparesis: current diagnostic challenges and management considerations / S. Waseem, B. Moshiree, P. Draganov // *World J Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15 (1). – P. 25–37.