

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

На правах рукописи

Буденная Ирина Юрьевна

Диагностика и лечение нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка у пациентов с сахарным диабетом 1 типа с другими формами диабетической автономной нейропатии

14.01.02 – эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Академик РАН, д.м.н., профессор, Мельниченко Г.А.;

Д.м.н., профессор, Махов В.М.

Москва 2014 год

Оглавление

Список принятых сокращений	5
Общая характеристика работы	
Актуальность темы	7
Цель исследования	10
Задачи исследования	10
Научная новизна исследования	10
Практическая значимость	11
Апробация работы и публикации	11
Объем и структура диссертации	11
Глава 1. Литературный обзор	
1.1. Нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка у больных сахарным диабетом	12
<i>1.1.1. Распространенность</i>	
<i>1.1.2. Патофизиология</i>	15
<i>1.1.3. Факторы риска</i>	18
<i>1.1.4. Клиническая картина</i>	19
1.2. Синдром функциональной диспепсии	22
1.3. Диагностика нарушения МЭФ желудка	25
1.4. Лечение нарушения МЭФ желудка при СД	31
<i>1.4.1. Немедикаментозная терапия</i>	32
<i>1.4.2. Медикаментозная терапия</i>	32

<i>1.4.3. Другие методы лечения</i>	37
1.5. Психо-эмоциональный статус и качество жизни пациентов с СД и нарушением моторно-эвакуаторной функции желудка	38
Глава 2. Материалы и методы исследования	
2.1. Дизайн исследования, критерии включения и не включения	40
2.2. Методы исследования	
<i>Клинические методы исследования</i>	42
<i>Лабораторные методы исследования</i>	42
<i>Инструментальные методы исследования</i>	42
<i>Оценка гастроинтестинальных симптомов</i>	45
<i>Оценка психоэмоционального статуса и когнитивных функций</i>	49
2.3. Методы статистического анализа	51
Глава 3. Результаты исследования	
<u>Раздел 3.1. Характеристика пациентов, включенных в исследование</u>	52
<u>Раздел 3.2. Распространенность нарушения МЭФ желудка и ГИ симптомов</u>	
3.2.1. Распространенность нарушения МЭФ желудка	54
<i>3.2.2. Распространенность ГИ симптомов при СД</i>	55
<u>Раздел 3.3. Сравнительная характеристика пациентов с СД 1 типа с нормальной и задержанной МЭФ желудка</u>	
<i>3.3.1. Сравнение пациентов с нормальной и замедленной МЭФ желудка</i>	56
<i>3.3.2. Влияние гликемического контроля на нарушении МЭФ желудка</i>	58
<i>3.3.3. Связь нарушения МЭФ желудка с поздними осложнениями СД 1 типа</i>	61
<i>3.3.4. Сравнительная оценка распространенности ГИ симптомов</i>	62
<i>3.3.5. Многофакторный анализ оценки возможных предикторов/маркеров нарушения МЭФ желудка</i>	64
<u>Раздел 3.4. Оценка психоэмоционального статуса и качества жизни пациентов.</u>	

<i>3.4.1. Сравнительная оценка показателей психоэмоционального статуса</i>	66
<i>3.4.2. Оценка качества жизни</i>	67
Раздел 3.5. Оценка влияния терапии итопридом на ГИ симптомы, объективные показатели нарушения МЭФ желудка, гликемический контроль, КЖ пациентов и психоэмоциональное состояние	
<i>3.5.1. Влияние терапии итопридом на время эвакуации пищи из желудка</i>	68
<i>3.5.2. Динамика ГИ симптомов на фоне терапии итопридом</i>	71
<i>3.5.3. Динамика показателей углеводного обмена через 6 недель</i>	73
<i>3.5.4. Динамика психоэмоционального статуса и КЖ пациентов через 6 недель</i>	76
Глава 4. Обсуждение полученных результатов	
<i>4.1. Распространенность нарушения МЭФ желудка и ГИ симптомов у пациентов с СД 1 типа с другими формами ДАН</i>	78
<i>4.2. Предикторы и маркеры нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД 1 типа с другими формами ДАН</i>	80
<i>4.3. Психоэмоциональный статус и КЖ пациентов с СД 1 типа с нарушением МЭФ желудка</i>	85
<i>4.4. Влияние терапии итопридом на ГИ симптомы, объективные показатели нарушения МЭФ желудка, гликемический контроль, КЖ и психоэмоциональное состояние</i>	86
Выводы	90
Практические рекомендации	91
Список литературы	92
Приложение	
<i>Вопросник качества жизни - SF-36</i>	110
<i>Шкала депрессии Бека</i>	113

Список принятых сокращений

HADS	Госпитальная шкала тревоги и депрессии
Me	Медиана
MOS SF-36	Общий опросник здоровья (Medical Outcomes Study – Short Form)
P	Критический уровень значимости, соответствующий вероятности нулевой гипотезы
M-U	Критерий Манна-Уитни
χ^2	Критерий «хи-квадрат»
Z	Критерий Уилкоксона
Б	Боль [в контексте - шкала опросника SF-36]
ГИ	Гастроинтестинальные
ДАН	Диабетическая автономная нейропатия
ДПК	Двенадцатиперстная кишка
Ж	Жизнеспособность [в контексте - шкала опросника SF-36]
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ИМТ	Индекс массы тела
КЖ	Качество жизни
МЭФ	Моторно-эвакуаторная функция
ОЗ	Общее здоровье [в контексте - шкала опросника SF-36]
ПЗ	Психологическое здоровье [в контексте - шкала опросника SF-36]
РФФ	Рольное физическое функционирование [в контексте - шкала опросника SF-36]
РЭФ	Рольное эмоциональное функционирование [в контексте - шкала опросника SF-36]
СД	Сахарный диабет
СФ	Социальное функционирование [в контексте – шкала опросника SF-36]
ФД	Функциональная диспепсия

ФФ	Физическое функционирование [в контексте – шкала опросника SF-36]
ХЕ	Хлебная единица
ЭГДС	Эзофагогастродуоденоскопия

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Нарушение моторно-эвакуаторной функции (МЭФ) желудка у пациентов с сахарным диабетом (СД) ведет к возникновению гастроинтестинальных (ГИ) симптомов, может быть одной из причин затруднительного достижения целевого гликемического контроля и снижения качества жизни (КЖ) пациентов. Нарушение МЭФ желудка также ухудшает биодоступность принимаемых перорально лекарственных препаратов, что влияет на лечение сочетанных заболеваний и увеличивает риск осложнений при проведении оперативных вмешательств, требующих наркоза, в связи с возможным забросом желудочного содержимого в дыхательные пути [Cuschiara и соавт., 1998; Кожкаг и соавт., 2002].

Данные о распространенности нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД варьируют от 20% до 65%, что связано с обследованием разных групп пациентов, а также с использованием отличающихся по информативности методов диагностики [Jones и соавт., 2001; Parkman и соавт., 2004; Stevens и соавт. 2008]. Истинная распространенность нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД, вероятно, недооценивается. В 1958 г. Kassandra писал, что «этот синдром гораздо чаще «пропускается», чем диагностируется».

Высказано положение, что нарушение МЭФ желудка не влияет на продолжительность жизни пациентов с СД [Kong и соавт. 1999], но имеет важное практическое значение как из-за возникновения ГИ симптомов, так и из-за возможного влияния на углеводный обмен. Замедление эвакуации пищи из желудка может приводить к постпрандиальной гипогликемии с последующей гипергликемией, что и влияет на развитие/прогрессирование поздних осложнений СД [Ramzan и соавт. 2011]. Увеличение частоты гипогликемий при нарушении МЭФ желудка у пациентов с СД связано с несоответствием пика действия прандиального инсулина и скорости всасывания углеводов в тонком кишечнике.

Нарушение МЭФ желудка, как одна из форм гастроинтестинальной диабетической автономной нейропатии (ДАН), остается недостаточно изученным и диагностируемым поздним осложнением сахарного диабета (СД). В настоящее время не выявлены четкие показания к проведению инструментальных методов исследования для скрининга нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД. Связь с ГИ симптомами, другими формами ДАН, показателями гликемического контроля, которые могли бы служить в качестве клинических маркеров или предикторов нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД, недостаточно изучена или неоднозначна [Jones и соавт., 2001; Block и соавт., 2002; Kojka и соавт., 2002; Punkkinen и соавт., 2008].

В диагностике нарушения МЭФ желудка высокоточный сцинтиграфический метод с применением (^{99m}Tc) , являющийся «золотым стандартом» оценки эвакуаторной функции желудка, малодоступен и не получил широкого распространения в связи с необходимостью использования радиоактивного препарата в условиях специализированного отделения лучевой диагностики. Появление альтернативного метода - изотопный дыхательный тест с применением октановой (каприловой) кислоты, меченной стабильным изотопом углерода-13, - позволяет использовать его в широкой клинической практике. Дыхательный тест обладает высокой чувствительностью и специфичностью и является признанным эквивалентом сцинтиграфии желудка [Ghoos и соавт., 1993; Braden и соавт., 1995]. Использование в тесте стабильных изотопов в малых дозах делает его безопасным. В Российской Федерации методика проведения дыхательного теста была отработана в РНЦ «Курчатовский институт» и впервые применена в ГБОУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий [Лейтес Ю.Г., Невмержицкий В.И. и соавт. 2007].

В последние десятилетия во многом расширились представления о механизмах нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД. У части пациентов нарушение МЭФ желудка удается контролировать диетическими

рекомендациями. Однако большинство пациентов нуждаются в фармакотерапии.

Принимая во внимание, что ведущей патофизиологической причиной клинической картины является нарушение моторики желудка, то целесообразно применение прокинетиков. Прокинетиками нашли широкое применение в терапевтической (гастроэнтерологической) практике при функциональной диспепсии (ФД), гастроэзофагальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), дискинезии желчного пузыря. Необходимость длительного использования прокинетиков потребовало создания лекарственного препарата, свободного от побочных действий, которым обладает эффективный прокинетик домперидон. В гастроэнтерологической сфере хорошо себя зарекомендовал итоприда гидрохлорид – Ганатон (Abbott).

Прокинетик итоприд является оригинальным препаратом для лечения заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сопровождающихся диспепсическим синдромом. Итоприд сочетает в себе с одной стороны, двойной механизм прокинетического действия (блокирование D₂-рецепторов и ингибирование ацетилхолинэстеразы), и, с другой стороны, отсутствие серьезных побочных эффектов, характерных для других прокинетиков [Ивашкин В.Т. и соавт. 2008]. В частности, итоприд не пролонгирует QT интервал [Gupta и соавт. 2005]. Итоприд получил высокую оценку в гастроэнтерологической практике [Шептулин А.А. 2008; Маев И.В. и соавт. 2009; Ивашкин В.Т. и соавт. 2009].

Эффективность и безопасность применения прокинетиков, в том числе итоприда, для лечения нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД практически не изучена. Неизвестно, приводит ли лечение к улучшению КЖ пациентов, снижению распространенности и выраженности ГИ симптомов, вызванных нарушением МЭФ желудка, а также к улучшению показателей гликемического контроля, в том числе снижения частоты гипогликемий.

Цель исследования

Оптимизировать диагностику и изучить эффективность терапии прокинетиком итопридом нарушения МЭФ желудка у больных СД 1 типа с другими формами ДАН.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность ГИ симптомов и нарушения МЭФ желудка у больных СД 1 типа с ДАН;
2. Проанализировать связь нарушения МЭФ желудка с длительностью СД, уровнем гликированного гемоглобина и гликемией натощак, наличием и выраженностью ГИ симптомов, поздними осложнениями СД;
3. Оценить влияние терапии прокинетиком итопридом (Ганатон, Abbott) на объективные показатели нарушения МЭФ желудка и на ГИ симптомы;
4. Оценить КЖ и психоэмоциональный статус пациентов с СД 1 типа с/без нарушения МЭФ желудка.

Научная новизна исследования

1. Впервые в РФ проведено изучение распространенности нарушения МЭФ желудка и ГИ симптомов у больных с СД 1 типа с другими формами ДАН с использованием новых диагностических технологий (изотопный дыхательный тест с применением ^{13}C -октановой кислоты, меченной стабильным изотопом углерода-13).
2. Выявлено, что ГИ симптомы могут быть маркерами нарушения МЭФ желудка у больных СД 1 типа с другими формами ДАН.
3. Проведена оценка КЖ и психоэмоциональных показателей у пациентов с СД 1 типа с/без нарушения МЭФ желудка.
4. Изучена эффективность терапии итопридом у пациентов с СД 1 типа с ДАН и нарушением МЭФ желудка.

Практическая значимость исследования

1. Выявлены маркеры нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД 1 типа с другими формами ДАН.
2. Показана эффективность применения итоприда для коррекции нарушения МЭФ желудка у больных СД 1 типа с ДАН.

Апробация работы и публикации

Апробация работы состоялась 05.06.2014г. на кафедре эндокринологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». По теме диссертации опубликовано 9 научных работ; из них 4 статьи опубликованы в журналах, рецензируемых ВАК РФ. Результаты работы представлены в виде тезисов, постерных и устных докладов на VI Всероссийском конгрессе эндокринологов, XIX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», научно-практической конференции «Пищевод-2012», а также на международных конференциях: the International Diabetes Federation (IDF) 21th World Congress, Dubai, 2011 и 72th Scientific session of American Diabetes Association (ADA), Philadelphia, USA, 2012.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из 4 глав: обзора литературы, описания материалов и методов исследования, описания результатов исследования и их обсуждения; выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 115 страницах, содержит 26 таблиц, 12 рисунков. Список литературы содержит 143 источника, из них 15 российских источников и 128 зарубежных.

Глава 1. Литературный обзор.

1.1. Нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка у больных сахарным диабетом.

1.1.1. Распространенность.

Впервые связь СД и замедленного опорожнения желудка была описана в 1925 году Voas [26], затем в 1937 году Ferroir описал рентгенологическую картину замедления эвакуации пищи из желудка [44]. В 1945 году Rundles отмечает связь диабетической периферической полинейропатии с замедлением эвакуации бариевой взмеси из желудка при проведении рентгенографии [117]. В 1958 году Kassandra ввел термин «gastroparesis diabeticorum» - диабетический гастропарез [10, 71], полагая, что это замедленная эвакуация желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку в отсутствие механической преграды. Этот термин часто используется в качестве синонима нарушения МЭФ желудка, в действительности же гастропарез – это терминальная, нередко необратимая стадия нарушения МЭФ желудка.

Очень трудно оценить истинную распространенность нарушения МЭФ желудка у больных СД в значительной мере из-за отсутствия патогномоничных клинических симптомов. Также играет роль трудоемкость инструментальной диагностики, которая не входит в обязательный план обследования пациентов.

Результаты специальных исследований демонстрируют, что распространенность нарушения МЭФ желудка при СД составляет от 25% до 65% [24, 86, 112, 126] (таблица № 1).

Таблица №1. Распространенность нарушения МЭФ желудка у больных сахарным диабетом.

Автор	Год	Тип СД	Количество пациентов	Диагностический тест	% пациентов с нарушением МЭФ желудка
М. Horowitz и соавт.	1991	СД1/СД2	67/20	Сцинтиграфия желудка	47
К.L. Jones и соавт.	2001	СД1/СД2	79/22	Сцинтиграфия желудка	66
N. Talley и соавт.	2001	СД 1	247	Дыхательный тест	28
C. Block и соавт.	2002	СД 1	42	Дыхательный тест	40
М. Samsom и соавт.	2003	СД1/СД2	106/80	Дыхательный тест	28
J. Punkki-nen и соавт.	2008	СД1	27	Сцинтиграфия желудка	26
C. Sfarti и соавт.	2010	СД1	69	Дыхательный тест	37,7
В.А. Laway и соавт.	2013	СД2	30	Сцинтиграфия желудка	90

Такой разброс полученных результатов можно объяснить как особенностями выборки пациентов, так и использованием различных по

информативности методов диагностики. Также было отмечено, что на скорость эвакуации пищи из желудка оказывает уровень гликемии. При гипергликемии эвакуация пищи из желудка происходит медленнее, чем при эугликемии [48, 121], тогда как гипогликемия способствует ускорению эвакуации пищи из желудка [118]. Следует подчеркнуть, что в исследовании Laway было показано, что при достижении целевых показателей углеводного обмена скорость эвакуации пищи из желудка восстанавливается [86]. Вместе с тем, некоторые исследователи не нашли прямой зависимости между уровнем гликемии и скоростью эвакуации пищи из желудка [24].

Важное практическое значение имеет влияние лекарственных препаратов на скорость эвакуации пищи из желудка. В таблице №2 представлено влияние различных групп лекарственных препаратов на МЭФ желудка.

Таблица №2. Влияние лекарственных препаратов на МЭФ желудка.

Замедление МЭФ желудка	Усиление МЭФ желудка
Бета-адреномиметики	Бета-блокаторы
Агонисты допаминовых рецепторов	Прокинетики
Антагонисты гистаминовых H ₂ -рецепторов	
М-холиноблокаторы	
Ингибиторы протонной помпы	
Невсасывающиеся антациды	
Блокаторы кальциевых каналов	
Дифенгидрамин (димедрол)	
Интерферон альфа	
Леводоба	
Опиоидные анальгетики	
Трициклические антидепрессанты,	

Литий	
Прогестеронсодержащие препараты	
Сахароснижающие препараты:	
Аналоги ГПП-1, агонисты рецепторов ГПП-1	

Анализ литературных данных позволяет считать, что нарушение МЭФ желудка при СД – распространенное явление. В клинической практике это нарушение нередко своевременно не выявляют. Это обусловлено как отсутствием патогномичных клинических симптомов, так и с необходимостью использования инструментальной диагностики, не входящей в медико-экономические стандарты (МЭС) обследования пациентов с СД.

1.1.2. Патофизиология.

Натощак у здорового человека в желудке происходят периодические перистальтические сокращения продолжительностью около 20 секунд. Сразу после приема пищи возникает расслабление фундального отдела - аккомодация, благодаря чему давление в полости желудка даже после поступления большого количества пищи меняется незначительно. Перемешивание пищевых масс с желудочным соком осуществляется вследствие перистальтических сокращений стенки желудка. Перистальтическая волна, идущая по телу желудка, перемещает в пилорическую часть небольшое количество химуса, который прилегает к слизистой оболочке и в наибольшей степени подвергается переваривающему действию желудочного сока. Большая часть перистальтических волн гасится в пилорическом отделе желудка. Эвакуация пищи из желудка происходит благодаря градиенту давления, существующему между желудком и двенадцатиперстной кишкой и антродуоденальной координации – синхронного расслабления привратника при сокращении антрального отдела

желудка [3]. Скорость эвакуации пищи из желудка зависит от объема, состава и консистенции (степени измельченности, разжиженности) пищи, величины осмотического давления, температуры и рН содержимого желудка, состояния сфинктера привратника и других факторов [31].

В регуляции МЭФ желудка участвуют симпатический и парасимпатический отделы нервной системы [15]. Показано, что раздражение блуждающего нерва и выделение ацетилхолина из пресинаптического окончания усиливает моторику желудка: увеличивают ритм и силу сокращений, ускоряют движение перистальтических волн [4].

Важную роль в регуляции моторики желудка играют гастроинтестинальные гормоны. Регуляторные пептиды оказывают как стимулирующее, так и тормозящее воздействие. Влияние гастроинтестинальных гормонов на МЭФ желудка представлено в таблице № 3 [33].

Также показано, что оксид азота является важнейшим нейротрансмиттером, участвующим в торможении двигательной активности стенки желудка [127]. Снижение его уровня в крови при СД ведет к нарушению МЭФ желудка у этих пациентов [127].

Следует отметить, что инкретин ГПП-1, с которым связывают моделирование чувства насыщения, снижение количества потребляемой пищи, уменьшение массы тела, также снижает МЭФ желудка [105].

Показано, что гипергликемия снижает активность мотилина, моторику антрального отдела и способность дна желудка к релаксации, повышает склонность к пилороспазму [76, 119]. Важную роль играет и нарушение продукции гастроинтестинального гормона грелина при длительном течении СД, что влечет за собой снижение аппетита, уменьшение мышечной массы, а также снижение МЭФ желудка [34].

Таблица № 3. Влияние гастроинтестинальных пептидов на МЭФ желудка.

Усиливающие МЭФ желудка	Ослабляющие МЭФ желудка
Мотилин	Секретин
Гастрин	Холецистокинин
Грелин	Допамин
Инсулин	Соматостатин
Серотонин	ГИП
	ВИП
	ГПП-1
	Глюкагон

В нарушении МЭФ желудка у больных СД обсуждают участие нескольких патогенетических факторов. Одной из основных причин является поражение волокон блуждающего нерва вследствие хронической гипергликемии, что ведет к снижению его модулирующего влияния на органы ЖКТ и, как следствие, к нарушению аккомодации и антродуоденальной координации [125].

Наличие у подавляющего большинства пациентов диабетической микроангиопатии, даже в самой начальной стадии также может приводить к снижению кровоснабжения желудка и двенадцатиперстной кишки, вызывая нарушение метаболизма и дистрофию мышечного аппарата желудка, двенадцатиперстной кишки и слизистой оболочки, что приводит к изменению моторной функции. Так в работах Ejskjaer и Pasricha был выявлен фиброз гладкомышечных клеток стенок желудка у пациентов с СД [42, 109].

Следует отметить, что СД также сопровождается уменьшением количества и качества интерстициальных клеток Кахаля (interstitial cells of Cajal, ICC) - клеток-пейсмекеров, собственных водителей ритма гладкой мышечной ткани ЖКТ, которые задают частоту медленных волн и определяют частоту перистальтики различных отделов ЖКТ, что приводит к замедлению и

ослаблению силы перистальтических волн [46, 60]. Нарушение МЭФ желудка у пациентов с СД ассоциировано и с низким уровнем витамина 25(OH)D3 [71].

В развитии клинических проявлений, сопровождающихся нарушением МЭФ желудка участвуют такие механизмы как [2]:

1. Снижение амплитуды перистальтики,
2. Нарушение адаптивной релаксации,
3. Висцеральная гиперсенситивность,
4. Тахигастрия, брадигастрия, антральная фибрилляция.

Большое количество работ посвящено изучению возможных взаимосвязей между инфекцией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и СД, однако до сих пор многие вопросы не имеют однозначного ответа. Так, сообщается, что распространенность *H. pylori* у пациентов с СД как 1 типа [50, 106], так и 2 типа [21, 53] выше, чем в популяции. Напротив, другие исследователи показывают, что связь между СД и инфекцией *H. pylori* отсутствует [75, 91]. Более того, в отдельных исследованиях была показана более низкая распространенность *H. pylori* у пациентов с СД по сравнению с населением, не болеющим СД [40, 77].

В работах Jones, Pasricha, Block, Poggi показано, что инфицирование *H. Pylori* слизистой оболочки желудка у пациентов с СД не ведет к нарушению МЭФ этого органа [24, 68, 109, 110].

1.1.3. Факторы риска.

В литературе обсуждаются факторы, приводящие к нарушению МЭФ желудка у пациентов с СД.

Известно, что хроническая гипергликемия играет основную роль в развитии большинства поздних осложнений СД. При этом её роль в нарушении МЭФ желудка при СД не имеет однозначной оценки. В ряде исследований уровень HbA1c был назван фактором риска нарушения МЭФ желудка [24, 38], тогда как другие исследования не выявили эту связь [97, 116]. Имеются

сообщения, свидетельствующие, что длительность СД не влияет на МЭФ желудка [24, 67, 88, 99, 112].

Противоречивым остается и вопрос о корреляции между собой различных форм ДАН: в ряде исследований была показано, что при наличии у пациента кардиальной формы ДАН целесообразно проводить скрининг нарушения МЭФ желудка [73, 81, 97, 99], в то время как другие авторы эту связь не выявили [24, 63, 67].

1.1.4. Клиническая картина.

Клиническая картина нарушения МЭФ желудка обусловлена, в основном, патофизиологическими механизмами, приводящими к замедлению эвакуации пищи в двенадцатиперстную кишку. В таблице № 4 представлены основные клиничко-патофизиологические механизмы, ассоциированные с нарушением МЭФ желудка.

Таблица № 4. Клиничко-патофизиологические ассоциации при нарушении МЭФ желудка

Раннее чувство насыщение	Нарушение аккомодации
Ощущение тяжести после еды в эпигастрии	Нарушение антродуоденальной координации эвакуации
Тошнота/рвота	Нарушение перистальтики

Следует отметить, что характер диспептических жалоб больных СД весьма разнообразен: у многих пациентов присутствуют и другие ГИ симптомы, такие как ощущение вздутия живота, изжога, отрыжка, и пр. [32, 130, 139]. У большинства пациентов с СД в связи с несоответствием времени поступления пищи в кишечник и пика действия прандиального инсулина возникает чередование периодов гипо- и гипергликемии. У некоторых

пациентов это является единственным клиническим симптомом нарушения МЭФ желудка.

Также существует и малосимптомная (с точки зрения ГИ жалоб) форма нарушения МЭФ желудка [19, 71].

В таблице № 5 представлены основные клинические проявления нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД.

Таблица № 5. Основные клинические признаки и симптомы нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД.

- ощущение тяжести после еды
- раннее чувство насыщения
- тошнота
- рвота непереваренной пищей, после которой возникает чувство облегчения
- ощущение вздутия живота
- изжога
- отрыжка
- боль и дискомфорт в эпигастральной области
- чередование периодов гипо- и гипергликемии
- снижение массы тела

Нарушение МЭФ желудка приводит не только к развитию ГИ симптомов, но и ухудшает показатели углеводного обмена у пациентов с СД. Нарушение углеводного обмена при нарушении МЭФ желудка у пациентов с СД проявляется гипогликемическими эпизодами в постпрандиальном периоде, что вызвано замедлением всасывания углеводов, и гипергликемией в постабсорбтивном периоде. Развивается порочный круг, который способствует прогрессированию поздних осложнений и может отрицательно влиять на

качество жизни пациентов. Своевременное выявление нарушения МЭФ желудка является важной клинической задачей.

Для объективной оценки наличия и выраженности ГИ симптомов наиболее целесообразно применять метод анкетирования [101]. Часто используют вопросник, в котором ГИ симптомы (ощущение тяжести после еды, быстрое насыщение, боль и жжение в эпигастрии, отрыжка, изжога, тошнота/рвота, вздутие живота, регургитация, запор/понос) оцениваются по четырехбалльной шкале: 0 – симптом отсутствовал, 1 – выраженность симптома была слабой (на обычную жизнедеятельность пациента не влияла), 2 – выраженность симптома была умеренной (однако наличие симптома влияло на повседневную активность пациента), 3 – симптом был сильно выражен (его выраженность значительно осложняла на обычную жизнедеятельность пациента) [57-58, 65-67, 69, 79-80, 104, 112, 119]. При суммировании всех баллов оценивается степень тяжести диспепсии: легкая (1-11 баллов), средняя (12-22 балла) или тяжелая (23-33 балла) [112].

Следует отметить, что существует мнение об отсутствии патогномичных симптомов нарушения МЭФ желудка [23, 88, 122]: попытки связать ГИ симптомы с нарушением МЭФ желудка дали неоднозначные результаты. По данным Nowak и соавт. пациенты с СД и нарушением МЭФ желудка чаще испытывают чувство раннего насыщения, тошноту и рвоту [104]. В ходе исследования, проведенном Jones и соавт., было показано, что единственным ГИ симптомом, который коррелирует с нарушением МЭФ желудка у пациентов с СД, является ощущение тяжести после еды в эпигастральной области [67]. У части больных СД с нарушением МЭФ желудка имеются также другие проявления гастроинтестинальной формы ДАН: признаки кишечной дисфункции, проявляющиеся запором и/или диареей. В тяжелых случаях – при гастропарезе - развиваются постоянная рвота, электролитные расстройства и потеря веса. С другой стороны, ГИ симптомы не всегда обусловлены только нарушением МЭФ желудка или иных заболеваний ЖКТ. Под термином «функциональная диспепсия» понимают

наличие ГИ симптомов при отсутствии у больного органических заболеваний желудка, таких как язвенная болезнь желудка, НПВП-гастропатия, рак желудка, что объясняет эти симптомы [3].

1.2. Синдром функциональной диспепсии.

Функциональная диспепсия на основании «Римских критериев III», принятых в 2006 году, определяется как комплекс клинических симптомов – боль или жжение в эпигастрии, чувство переполнения в подложечной области после еды и раннее насыщение, – возникших не менее чем за 6 месяцев до постановки диагноза и отмечающихся в течение последних 3 месяцев [135].

По данным популяционных исследований, проведенных в Северной Америке, Европе и Австралии, общая распространенность симптомов диспепсии среди населения колеблется от 7 до 41% и составляет в среднем около 25% [98, 135-136].

Точные причины возникновения симптомов ФД до сих пор не выяснены. Однако существуют предположения, что важную роль в их возникновении играет генетическая предрасположенность, инфекционные и психологические факторы (стресс, невротизация), нарушенная вегетативная регуляция.

В настоящее время ФД рекомендовано подразделять на два вида функциональных нарушений: эпигастральный болевой синдром (ЭБС) и постпрандиальный дистресс-синдром (диспептические симптомы, вызываемые приемом пищи) [135].

Диагностическими критериями синдрома постпрандиальной диспепсии являются возникающее несколько раз в неделю беспокоящее больного чувство полноты (тяжести в эпигастрии) после еды при приеме обычного объема пищи и/или чувство быстрой насыщаемости, не дающее завершить прием пищи. Данные симптомы могут сопровождаться тошнотой, отрыжкой, ощущением вздутия в верхней части живота, эпигастральной болью.

Болевой синдром в эпигастральной области, характерный для функциональной диспепсии, проявляется периодическими болями или

жжением (как минимум умеренной интенсивности) с частотой не менее 1 раза/нед. Боль не генерализованная, имеет четкую эпигастральную локализацию, не изменяется после дефекации и отхождения газов. Признаков нарушения функции желчного пузыря и сфинктера Одди не наблюдается. Дополнительными критериями служат: жгучий характер боли без ретростернального компонента, связь болевого синдрома с приемом пищи или возникновение боли натощак, а также сопутствующий постпрандиальный синдром.

Важно отметить, что диагноз функциональной диспепсии – это диагноз исключения органической патологии ЖКТ. Сложность диагностики функциональной диспепсии заключается прежде всего в том, что доказательно исключить все воспалительные, опухолевые и метаболические заболевания, которые могут давать сходную клиническую симптоматику, повсеместно невозможно из-за огромного объема исследований и их высокой стоимости. Трудность заключается и в том, что нет какого-либо одного симптома, который присутствовал бы у всех больных ФД. Важно отметить, что изжога, тошнота, рвота не входят в критерии ФД [92].

На преимущественно функциональный характер диспепсических жалоб может указывать их обилие, многообразие и эмоциональный характер. У больных с ФД часто обнаруживаются признаки нейровегетативной неустойчивости (раздражительность, психоэмоциональная неуравновешенность, лабильность пульса и АД).

Для исключения большого количества заболеваний с симптомами аналогичными ФД всем пациентам показано проведение ЭГДС с биопсией для обнаружения инфекции *H. pylori* и в случае положительного результата осуществление эрадикации; ультразвуковое исследование, клинический и биохимический анализы крови, общий анализ кала и анализ кала на скрытую кровь.

Вместе с тем ФД может быть ассоциирована с хроническим гастритом или существовать без воспалительных и других структурных изменений слизистой оболочки желудка.

Учитывая, что основным патогенетическим механизмом возникновения симптомов функциональной диспепсии является дискинезия желудка и ДПК, в основном, по гипокинетическому типу, обязательным компонентом лечения при любых клинических формах диспепсии, а при постпрандиальной диспепсической форме терапией выбора, являются прокинетики.

Таким образом, такое распространенное заболевание в гастроэнтерологической практике как синдром функциональной диспепсии (постпрандиального дистресс-синдрома) схож с нарушением МЭФ желудка у больных с СД не только по клинической картине заболевания, но также и по критериям диагностики и принципам терапевтического лечения (таблица № 9).

Таблица № 9. Сравнительная характеристика синдрома функциональной диспепсии (постпрандиальный дистресс-синдром) и нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД.

	Постпрандиальный дистресс-синдром	Нарушение МЭФ желудка у больных СД
Распространенность	Точно не известна	Точно не известна
Патофизиология	Множество патогенетических механизмов	Множество патогенетических механизмов
Клиническая картина	ГИ симптомы	ГИ симптомы, нарушение углеводного обмена
Диагностика	Исключение всех органических заболеваний ЖКТ. Подтверждение нарушения МЭФ желудка инструментальными	Исключение всех органических заболеваний ЖКТ. Подтверждение нарушения МЭФ желудка инструментальными

	методами.	методами.
Лечение	Прокинетики Психотропные препараты Ингибиторы протоновой помпы Эрадикация <i>H. pylori</i>	Прокинетики

Таким образом, ГИ симптомы позволяют лишь предположить нарушение МЭФ желудка. Для подтверждения диагноза необходимо проведение инструментального обследования.

1.3. Диагностика нарушения МЭФ желудка.

Сложность диагностики нарушения МЭФ желудка при СД состоит в отсутствии патогномичных клинических симптомов и в необходимости исключения целого ряда заболеваний, что требует проведения дополнительного ряда исследований. В таблице № 6 представлены заболевания и состояния, приводящие к нарушению МЭФ желудка.

Таблица № 6. Заболевания и состояния, приводящие к нарушению МЭФ желудка

Гастроэнтерологические нарушения	Другие причины
Гастроэзофагальная рефлюксная болезнь	Гипотиреоз
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	Сахарный диабет
Атрофический гастрит	Депрессия
Язвенная болезнь желудка	Неврогенная анорексия

Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	Болезнь Паркинсона
Ваготомия	Синдром Гиена-Барре
Дуоденит	Амилоидоз
Дуодено-гастральный рефлюкс	Системная склеродермия
Дуоденостаз	Дерматомиозит
Функциональная диспепсия – постпрандиальный дистресс-синдром	Хроническая почечная недостаточность
Синдром тонкокишечной псевдообструкции	Беременность
Хронический панкреатит	
Цирроз печени	

При обследовании больного с СД желательно проводить клинический анализ крови, определение уровня ТТГ и амилазы, тест на беременность. Для исключения органической патологии пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, препятствующей прохождению пищи необходимо проведение ЭГДС или рентгеноскопии желудка с бариевой взмесью.

После исключения органических заболеваний желудка, для подтверждения нарушения МЭФ желудка используют ряд инструментальных методик. В таблице 7 представлена сравнительная характеристика инструментальных методов диагностики МЭФ желудка.

Сцинтиграфия желудка с технецием является «золотым стандартом» диагностики нарушения МЭФ желудка. В 2000 году был утвержден стандартизированный метод: при проведении сцинтиграфии пациент принимает внутрь маркированную технецием еду, в дальнейшем проводится измерение эвакуации пищи из желудка каждые 15 минут в течение четырех часов [70, 134]. Прием препаратов, влияющих на МЭФ желудка, должен быть прекращен за 48-72 часа до исследования [141]. Задержка более 60% пищи в

желудке через 2 часа и более 10% через 4 часа после приема пищи являются диагностическими критериями нарушения МЭФ желудка. Чувствительность метода составляет 93%, специфичность 62 % [141]. К сожалению, применение метода крайне ограничено его относительно высокой стоимостью, трудоемкостью и необходимостью использования радиоактивного препарата.

Таблица № 7. Сравнительная характеристика инструментальных методов диагностики МЭФ желудка.

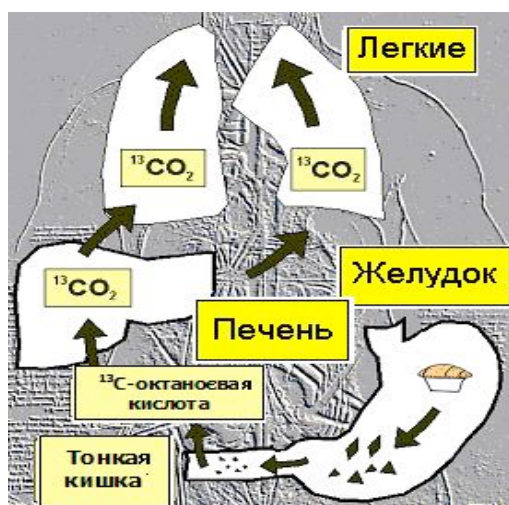
Название исследования	Сцинтиграфия желудка с технецием	МРТ	УЗИ желудка	Дыхательный тест с использованием ^{13}C -октановой (каприловой) кислоты	Рентгенография пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки с барием
Назначение исследования	МЭФ желудка	Частота, амплитуда сокращений стенки желудка, МЭФ и объем желудка	Тонус и перистальтика желудка	МЭФ желудка	Форма, размеры, анатомические особенности желудка, гастропарез
Устройство	Гамма-камера	Магнитно-резонансный томограф	УЗИ - сканер	Пробирки, каприловая кислота, масс-спектрометр	Рентгенографический аппарат
Методика проведения	Принимается внутрь маркированная технецием еда, затем измеряется эвакуации пищи из желудка каждые 15 минут в течение 4-х часов	Получают последовательные изображения желудка натощак и после еды	Сканирование желудка натощак. Затем порционно выпивается 500 мл воды, исследование проводится на 60, 65, 70, 75 и 80 минуте	Принимается стандартный завтрак, смешанный с ^{13}C -октановой кислотой, затем каждые 15 мин. в течение 4-х часов делаются выдохи в пробирки	
Продолжительность	4 часа	натощак и 30 мин после еды	4 часа	4 часа	Натощак и через 30 мин после еды
Преимущества метода	Возможность определения твердой и жидкой фазы эвакуации пищи из желудка	Неинвазивный и информативный метод	Неинвазивный метод	Тест комфортен для пациента, прост в применении и абсолютно безопасен	Доступный и не дорогой метод
Недостатки метода	Длительность исследования, лучевая нагрузка	Высокая стоимость	Не точен у тучных пациентов и при наличии метеоризма	Необходимое условие – нормальное функционирование печени, легких и кишечника	Высокая лучевая нагрузка

Дыхательный тест с использованием ^{13}C -октановой (каприловой) кислоты, меченной стабильным изотопом углерода, или ^{13}C -октаноата натрия является альтернативным методом оценки скорости эвакуации пищи из желудка. В основе этого метода лежит анализ данных об изменении изотопного отношения $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ в выдыхаемом воздухе после приема препаратов, меченных изотопом ^{13}C [1, 36]. Перед началом теста пациент делает выдох в пробирку для сбора образцов выдыхаемого воздуха: этот образец будет использован для последующего сравнения. Затем пациент принимает стандартный завтрак, смешанный с ^{13}C -октановой кислотой (100 мкл), после чего каждые 15 мин. в течение 4-х часов делает выдохи в пробирки.

Октановая кислота – природная жирная кислота, входящая в состав молока (0,53 – 1,04%), кокосового масла (8%). Химическая формула октановой кислоты $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6^{13}\text{CO}_2\text{H}$. Октановая кислота не разлагается в кислой среде желудка, при поступлении в тонкий кишечник быстро всасывается, а затем подвергается расщеплению и окислению в печени (рис. 1). Основным каналом метаболизма октановой кислоты – митохондриальное бета-окисление, приводящее к образованию бикарбонат-иона, содержащего ^{13}C , который пополняет бикарбонатный пул крови, что приводит к увеличению доли ^{13}C в выдыхаемом углекислом газе. Анализ изотопного соотношения $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ в выдыхаемом углекислом газе проводится с помощью специализированного масс-спектрометра. Использование в тесте стабильных изотопов и малых доз диагностических препаратов делает его безопасным [35].

Информативность дыхательного теста сопоставима со сцинтиграфией [37, 123]. Чувствительность метода составляет 89%, специфичность 80% [133]. Преимуществами дыхательного теста являются простота выполнения и безопасность: отсутствие радиационного воздействия позволяет применять его даже у беременных и детей. Однако требуется проведение дальнейших исследований, прежде чем этот тест сможет полностью заменить сцинтиграфию желудка [141].

Рисунок 1. Дыхательный тест



УЗИ желудка позволяет косвенно определить эвакуацию жидкости из желудка в тонкую кишку, последовательно оценивая остаточный объем его содержимого в течение четырех часов после приема пищи [3]. При этом большей точностью в оценке МЭФ желудка обладает УЗИ, позволяющее получить трехмерное пространственное изображение [3, 89]. Метод может быть использован у беременных женщин и детей [141].

Рентгенологическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки с барием для оценки МЭФ желудка широко не используется. Преимуществом метода является его доступность для диагностики в связи с относительно небольшой стоимостью и возможностью проведения практически в любом лечебном учреждении. Недостатками метода являются, во-первых, возможность выявления только поздней стадии нарушения МЭФ – гастропареза, а во-вторых, значительная лучевая нагрузка, которой подвергается пациент во время исследования.

При проведении антродуоденальной манометрии можно определить амплитуду, продолжительность сокращения стенки органа, производные от этих показателей, понять, является сокращение перистальтическим, спастическим или редуцированным [4, 70]. Ограничениями в применении

этого метода являются сложность в проведении процедуры и интерпретации результатов.

SmartPill - новый нерадиоактивный метод, который позволяет получить информацию о внутрижелудочном давлении, рН, температуре, частоте и амплитуде сокращений различных отделов стенки желудка [84]. Этот метод основан на том, что пациент проглатывает капсулу размерами 13x26 мм, снабженную микрокамерой, которая в дальнейшем передает информацию на компьютер [3]. Данные о МЭФ желудка, полученные при использовании SmartPill, хорошо коррелируют с данными сцинтиграфии. Метод обладает чувствительностью 82% и специфичностью 83% [141]. Его недостатком является крайне высокая стоимость как самой капсулы, так и аппаратуры для проведения исследования.

Магнитно-резонансная томография с помощью последовательного сканирования дает точную оценку динамики опорожнения желудка [50, 83].

В настоящее время в арсенале врачей имеется достаточное количество методов оценки МЭФ желудка, однако большинство из них только косвенно отражают скорость эвакуации пищи из желудка. Проведение более точных методов исследования, таких как сцинтиграфия, SmartPill и МРТ желудка, достаточно трудоемко и, кроме того, требует затраты больших денежных средств [35]. Альтернативой является дыхательный тест: это не опасный для пациента, относительно не дорогой и не занимающий много времени метод. К сожалению, в настоящее время он доступен только в специализированных центрах.

1.4. Лечение нарушения МЭФ желудка при СД.

Цели лечения нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД заключаются в снижении распространенности и выраженности ГИ симптомов, уменьшении частоты постпрандиальной гипогликемии и последующей гипергликемии, что, в свою очередь будет приводить к снижению развития/прогрессирования поздних осложнений СД и улучшению КЖ пациентов.

Для определения тактики лечения была предложена классификация тяжести нарушения МЭФ желудка [16]. Стадия 1 (легкая) характеризуется периодическими, легко контролируемыми симптомами, которые купируются с помощью диеты и исключением препаратов, влияющих на МЭФ желудка. Стадия 2 (компенсация) характеризуется симптомами средней тяжести и редкой госпитализацией. Таких пациентов лечат с помощью прокинетических препаратов. Пациенты, имеющие 3 стадию нарушения МЭФ желудка (гастропарез) нуждаются в периодической внутривенной терапии, энтеральном и парентеральном питании, эндоскопическом и хирургическом лечении.

Поддержание эугликемии – один из основных принципов лечения нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД [8]. В исследовании Sharma отмечено, что при установке инсулиновой помпы у пациентов с нарушением МЭФ желудка уровень гликированного гемоглобина снижается на 1,8% [128].

1.4.1. Немедикаментозная терапия.

Диета при нарушении МЭФ желудка предполагает употребление продуктов, которые улучшают транзит желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку или не оказывают влияние на МЭФ желудка [120, 141]. Желателен прием нежной, механически измельченной пищи 5-7 раз в сутки [108, 120]. Низкое содержание жиров и высокое содержание клетчатки и жидкости улучшают МЭФ желудка [25].

1.4.2. Медикаментозная терапия.

Прокинетики - фармакологические препараты, которые на разных уровнях и с помощью разных механизмов меняют пропульсивную активность ЖКТ и ускоряют транзит субстрата (пищевого болюса) по нему. Характеристика прокинетиков и побочные эффекты представлены в таблице № 8 [52]. Среди препаратов с прокинетическим действием в настоящее время наиболее широкое распространение получили антагонисты допаминовых рецепторов (метоклопрамид, домперидон), стимуляторы 5HT₄-рецепторов

(цизаприд, мозаприд, тагасерод), которые в настоящее время запрещены для применения, а также новый прокинетик с двойным комбинированным механизмом действия итоприда гидрохлорид.

Таблица №8. Сравнительная характеристика прокинетиков.

Прокинетик	Механизм действия	Побочные эффекты
Метоклопрамид	Стимулирует 5HT ₄ -R, блокирует центральные и периферические допаминовые рецепторы	Экстрапирамидные расстройства, синдром гиперпролактинемии
Домперидон	Блокирует периферические допаминовые рецепторы	Синдром гиперпролактинемии
Итоприд	Антагонист допаминовых рецепторов и ингибитор АХЭ	Диарея, повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ
Цизаприд	Стимулирует АХ и 5HT ₄ рецепторов	Синдром удлиненного интервала QT
Тегасерод	Агонист 5-HT ₄ пресинаптических рецепторов	Синдром удлиненного интервала QT
Бетанехол	Агонист мускариновых рецепторов	Тошнота, рвота, слюнотечение, боли в животе, диарея, бронхоспазм, гипотония

Метоклопрамид - агонист 5-HT₄-рецепторов, антагонист допаминовых D₂-рецепторов и прямой стимулятор гладкомышечных клеток стенки желудка [41, 55]. Препарат усиливает моторику желудка, улучшает антро-дуоденальную координацию, а также обладает независимым противорвотным

действием за счет блокирования допаминовых рецепторов триггерной зоны центра рвоты [15]. Эффективность применения метоклопрамида при нарушении МЭФ желудка доказана в ряде исследований [113, 132]. Однако у 30% пациентов на фоне терапии метоклопрамидом развиваются серьезные побочные эффекты: экстрапирамидные расстройства, сонливость, депрессия, гиперпролактинемия [41, 52]. В настоящее время препарат существует только в инъекционной форме.

Учитывая необходимость длительного применения средств, улучшающих МЭФ желудка, наиболее предпочтительными являются средства, не обладающие серьезными побочными эффектами, свойственные метоклопрамиду.

Домперидон – высокоселективный антагонист периферических допаминовых D_2 -рецепторов, не проникает через гематоэнцефалический барьер [45]. Препарат повышает давление нижнего пищеводного сфинктера, активизирует перистальтику пищевода и антрального отдела желудка [6, 41]. Обладает противорвотным эффектом за счет подавления активности хеморецепторных триггерных зон, расположенных на дне четвертого желудочка вне пределов гематоэнцефалического барьера. Однако способность действовать на аденогипофиз, также лишенный гематоэнцефалического барьера, приводит в результате применения домперидона к повышению уровня пролактина в сыворотке крови.

Итоприд – прокинетики с комбинированным механизмом действия. Итоприд усиливает пропульсивную моторику желудка и ускоряет его опорожнение, оказывает противорвотный эффект за счет взаимодействия с D_2 -допаминовыми хеморецепторами триггерной зоны, находящимися на дне четвертого желудочка вне пределов гематоэнцефалического барьера [2]. Препарат сочетает в себе с одной стороны, двойной механизм прокинетического действия (блокирование D_2 -рецепторов и ингибирование ацетилхолинэстеразы), и, с другой стороны, отсутствие серьезных побочных эффектов, характерных для других прокинетиков [3], в частности, итоприд не

удлиняет QT интервал в отличие от агонистов 5-HT₄-рецепторов [54]. Кроме того, итоприд обладает минимальной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер. Метаболизм препарата позволяет избежать нежелательного лекарственного взаимодействия при приеме лекарственных препаратов, метаболизирующихся ферментами системы цитохрома P450 [12].

В клинических исследованиях показана эффективность применения итоприда как для лечения заболеваний, сопровождающихся ГИ симптомами [5], так и для лечения нарушения МЭФ желудка, в том числе у пациентов с СД. В исследование Noritake и соавт. были включены 12 пациентов с СД 2 типа с диабетической периферической полинейропатией, нарушением МЭФ желудка и отсутствием органических заболеваний желудка по данным ЭГДС [76]. В течение двух недель пациенты получали итоприд в дозе 150 мг в сутки. Всем пациентам исходно и через две недели терапии проводилась чрескожная ЭГГ. Было установлено, что терапия итопридом в дозе 150 мг/сут приводит к увеличению частоты колебаний электрогастрографических волн (3-срм). Сходные результаты были получены в исследовании, проведенном Vasque и соавт. [22]. В то же время Stevens и соавт., также изучавшие влияние итоприда на МЭФ желудка у пациентов с длительным анамнезом СД, отметили незначительное ускорение эвакуации пищи из желудка на фоне терапии итопридам по сравнению с плацебо [131]. В двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование были включены 25 пациентов с СД и нарушением МЭФ желудка (СД1/СД2 20/5, м/ж 10/15, средний возраст $45,2 \pm 2,7$ лет, ИМТ $27,5 \pm 0,9$ кг/м², длительность заболевания $20,2 \pm 2,4$ лет). В течение недели пациенты получали терапию Итоприда гидрохлоридом в дозе 200 мг в сутки или плацебо. У всех пациентов исходно и через неделю терапии проводилась оценка МЭФ желудка при помощи сцинтиграфии с параллельным исследованием гликемии, а также оценка ГИ симптомов методом анкетирования. Не было отмечено различия между влиянием итоприда и плацебо как на МЭФ желудка, так и на ГИ симптомы.

Цизаприд и тегасерод – агонисты 5-НТ₄-рецепторов, одно время широко использовались для лечения нарушения МЭФ желудка. Препараты повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера, стимулируют сократительную активность желудка [15]. В 2000 году Цизаприд, а в 2008 году Тегасерод по инициативе FDA запрещены в США из-за многочисленных сообщений о внезапной смерти вследствие удлинения интервала Q-T и опасных желудочковых аритмий [17, 55]. В нашей стране эти препараты также не применяются.

Бетанехол – агонист М-холинорецепторов, повышает давление нижнего пищеводного сфинктера, вызывает сокращение дна желудка и антрума. Из-за выраженных побочных эффектов (тошнота, рвота, боли в животе, диарея, бронхоспазм, гипотония и др.) применение препарата резко ограничено [55].

Антибиотик из группы макролидов **Эритромицин** проявляет свой прокинетический эффект, стимулируя рецепторы мотилина на гладкомышечных клетках и нейронах гастродуоденальной области. Мотилин – полипептидный гормон, увеличивающий сократительную способность желудка и двенадцатиперстной кишки. В качестве прокинетика эритромицин применяется в суточной дозе 500 мг, затем при длительном применении дозу препарата можно уменьшить до 125 мг. Показана эффективность эритромицина при нарушении МЭФ желудка [93, 115], однако препарат имеет серьезные побочные эффекты (отоксичность, удлинение интервала QT), что ограничивает его широкое применение.

Грелин – нейропептид, вырабатываемый в стенке желудка и усиливающий его сократимость. Ускорение МЭФ желудка на фоне применения грелина продемонстрировано в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с СД и нарушением МЭФ желудка [55]. В настоящее время препарат агониста грелина находится на стадии клинического изучения [129].

Потенциально новые прокинетики - высокоселективные агонисты 5-НТ₄-рецепторов - **Велосетраг и Прукалоприд** – улучшают МЭФ желудка [130].

Однако в настоящее время в литературе отсутствуют данные о применении этих препаратов у пациентов с СД.

Другие группы препаратов: агонисты 5-HT₁-рецепторов (бушпирон, суматриптан), улучшающие аккомодацию желудка после приема пищи, агонисты мотилиновых рецепторов (алемцинал, митемцинал, атилмотин и др.), аналог гонадотропин-рилизинг гормона леупролид, агонисты каппа-рецепторов (федотоцин, азимадолин), снижающие висцеральную чувствительность и др., - находятся сейчас на стадии клинического изучения [6].

1.4.3. Другие методы лечения.

Желудочная электростимуляция. Прибор состоит из генератора импульсов и электродов, размеры сопоставимы с размерами кардиального водителя ритма. Размещение электродов в собственной мышечной оболочке желудка на глубине 1 см и на расстоянии около 9,5–10,5 см от пилоруса вдоль большой кривизны проводится во время лапаротомии или лапароскопии [10, 18]. Точный механизм действия нейростимуляции остается неясным. С одной стороны, действие желудочной электростимуляции заключается в активации проведения импульса по центростремительным волокнам блуждающего нерва [47], однако метод работает и у пациентов после ваготомии [95]. Этот метод лечения, одобренный FDA, продемонстрировал свою эффективность у пациентов с нарушением МЭФ [95]. Сообщается о его успешном длительном применении: поддержание стабильного веса, адекватный гликемический контроль [18, 90].

Ботулинический токсин (ботокс) – это бактериальный токсин, блокирующий выброс ацетилхолина, который вводится в пилорический сфинктер. В некоторых зарубежных работах описано его успешное применение при нарушении МЭФ желудка [85], однако по данным последних исследований ботокс неэффективен [20, 49]. Метод не нашел широкого применения в клинической практике.

При выраженном нарушении МЭФ – гастропарезе - проводят хирургическое лечение в объеме гастрэктомии [39, 47].

Зондовое энтеральное питание также применяется при выраженном парезе желудка [10].

Наличие ГИ симптомов, нарушение гликемического контроля при нарушении МЭФ желудка, необходимость дополнительной (помимо сахароснижающей) медикаментозной терапии, возможно, может приводить у этих пациентов к изменению психоэмоционального статуса и КЖ.

1.5. Психоэмоциональный статус и качество жизни пациентов с СД с нарушением МЭФ желудка.

В клинических исследованиях применяются различные опросники для оценки качества жизни пациентов, а также их психоэмоционального статуса.

Исследование КЖ, связанного со здоровьем, позволяет изучить влияние заболевания и лечения на показатели качества жизни больного человека, оценивая все составляющие здоровья – физическое, психологическое и социальное функционирование [13].

Одним из наиболее распространенных общих опросников является «Общий опросник здоровья» (Medical Outcomes Study – Short Form – MOS SF-36) [140].

Госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression scale) разработана для оценки уровня тревоги и депрессии у пациентов и его надежность многократно подтверждена [8, 56, 102]. Большой чувствительностью в отношении оценки тяжести депрессии обладает шкала депрессии Бека [7].

К сожалению, в настоящее время в литературных источниках отсутствуют данные об оценке уровня депрессии у пациентов с СД с нарушением МЭФ желудка.

Кроме того, крайне скудны данные о качестве жизни таких пациентов. Так, Jaffe и соавт. сравнивали КЖ пациентов, испытывающих тошноту/рвоту при нарушении МЭФ желудка у пациентов с СД и идиопатическим гастропарезом [61]. В исследование были включены 59 пациентов с нарушением МЭФ желудка (СД/идиопатический гастропарез 20/39, м/ж 7/52, Me возраста 43 года). МЭФ желудка оценивалась при помощи сцинтиграфии. Оценка КЖ пациентов проводилась методом анкетирования при помощи общего опросника здоровья SF-36 (Medical Outcomes Study – Short Form), а также опросника КЖ у пациентов с заболеваниями верхних отделов ЖКТ PAPI-QOL (Patient Assessment of Upper Gastrointestinal Disorders-Quality of Life). Были выявлены более низкие показатели КЖ у пациентов с СД с нарушением МЭФ желудка по сравнению с пациентами с идиопатическим гастропарезом.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1. Дизайн исследования, критерии включения и не включения

Работа была выполнена на кафедре эндокринологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Фадеев В.В.) Набор пациентов производился в течение 2010-2011 гг. в отделениях общей эндокринологии и диабетологии клиники эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (директор клиники – д.м.н., профессор Фадеев В.В.)

Работа состоит из двух связанных между собою частей.

Первая (эпидемиологическая) часть представляет собой одномоментное поперечное исследование и посвящена:

- 1) изучению частоты встречаемости ГИ симптомов и нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД 1 типа с другими формами ДАН;
- 2) выявлению возможных предикторов/маркеров нарушения МЭФ желудка (длительность СД, уровень гликированного гемоглобина и гликемии натощак, ГИ симптомы, другие поздние осложнения СД) у пациентов с СД 1 типа с другими формами ДАН.

Критериями включения в исследования служили:

- Сахарный диабет 1 типа;
- Возраст старше 18 лет;
- Наличие доказанной ДАН (кардиоваскулярная форма, эректильная дисфункция, стопа Шарко, отсутствие распознавания гипогликемии).

Критерии не включения в исследование:

- острые и хронические заболевания ЖКТ, кроме хронического гастрита;
- оперативные вмешательства на ЖКТ за исключением

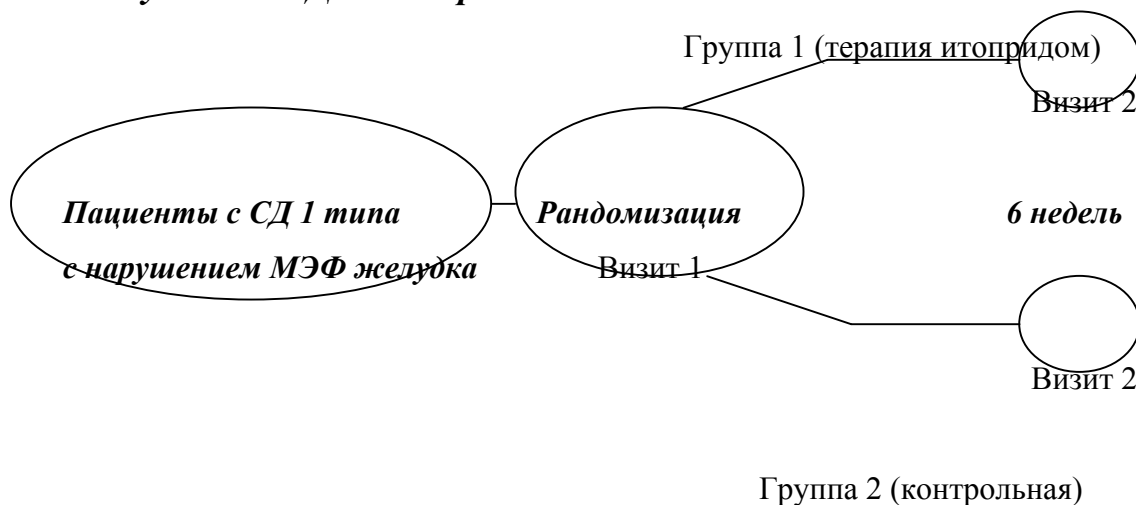
холецистэктомии и аппендэктомии;

- прием лекарственных препаратов, влияющих на МЭФ желудка;
- беременность;
- декомпенсированный гипотиреоз.

Вторая (проспективная) часть посвящена изучению влияния терапии прокинетиком итопридом на МЭФ желудка, показатели углеводного обмена и ГИ симптомы у пациентов с СД 1 типа. Пациенты с СД 1 типа и нарушением МЭФ желудка (n=38) были включены в открытое сравнительное параллельное проспективное рандомизированное исследование длительностью 6 недель (рис. № 2). Такой период наблюдения был выбран в связи с тем, что через 6 недель возможно оценить влияние терапии итопридом на МЭФ желудка и ГИ симптомы.

Все пациенты при помощи таблицы случайных чисел были рандомизированы на 2 группы: основная группа (17 чел.) получала итоприд в суточной дозе 150 мг (50 мг 3 раза в день за 30 минут перед основными приемами пищи), контрольная группа (17 чел.) препараты, влияющие на МЭФ желудка, не получала.

Рисунок № 2. Дизайн проспективной части исследования.



2.2 Методы исследования

ПЕРВАЯ ЧАСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все пациенты были обследованы по единому алгоритму.

Клинические методы исследования.

У всех пациентов проанализировали анамнез заболевания и поздние осложнения СД, оценивали схему инсулинотерапии и сопутствующая терапия. Обследование также включало измерение антропометрических показателей (рост, масса тела, расчет ИМТ), проведение ортостатической пробы, определение частоты пульса, физикальное обследование.

Лабораторные исследования.

Забор крови для исследований проводился из локтевой вены натощак (после 12-часового голодания) до 9 часов утра. За весь период проведения работы использовавшееся оборудование, методики и производители реагентов не менялись.

Лабораторные исследования включали клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови на биохимическом анализаторе «Hitachi» («Boehringer Mannheim», Япония) по стандартной методике производителя, определение HbA1c на анализаторе «Diastat» («BioRad», США) (норма до 6,5%).

Исследования выполнялись на базе лаборатории клинической биохимии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (зав. лабораторией - Александровская Т.Н.).

Инструментальные методы исследования.

Оценка МЭФ желудка проводилась с помощью **изотопного дыхательного теста** с применением октановой кислоты, меченной стабильным изотопом углерода-13 [В.Г. Гришина, В.И. Невмержицкий, Е.Б. Свирщевский и др. 2005]. Чувствительность теста составляет 89%, специфичность – 80% [Waseem et al., 2009; Szarka et al., 2010].

В основе этого метода лежит изменение изотопного отношения $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ в выдыхаемом воздухе после приема препаратов, меченных изотопом ^{13}C . Применяемая для проведения теста доза изотопа (100 мкл) не приводит к какому-либо воздействию на организм человека. Преимущества метода заключаются в его неинвазивности, возможности выполнения, как в условиях стационара, так и амбулаторно.

Методика проведения теста.

Этапы исследования включают [В.Г. Гришина, В.И. Невмержицкий, Е.Б. Свирщевский и др. 2005]:

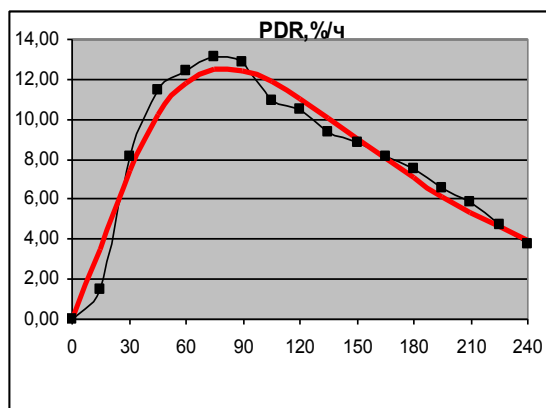
1. Сбор образцов выдыхаемого воздуха для базовых замеров ^{13}C в выдохе - этот образец будет использован для последующего сравнения. Для этого испытуемый должен выдохнуть через соломинку в коллектор № 1 весь находящийся в легких воздух - особенно последнюю его часть, что является весьма важным, так как в этом случае в коллектор будет собираться альвеолярный воздух.
2. Тестовый завтрак. Для приготовления тестового завтрака 100 мкл ^{13}C -октановой кислоты вводились с помощью микрошприца в разбитое яйцо, которое тщательно перемешивалось, чтобы обеспечить однородное распределение препарата по всему объёму. Затем яйцо готовилось с маслом (5 г) на сковороде. Пациентам предлагалось съесть приготовленное яйцо с двумя кусками белого хлеба и запить апельсиновым соком (200 мл). Калорийность завтрака составляла 318,5 ккал. Завтрак включал 15,4 г белка, 15,8 г жиров, 42,8 г углеводов. Момент окончания тестового завтрака считается началом отсчёта времени проведения измерений изотопного состава выдыхаемого воздуха.
3. С интервалом 15 мин. проводился сбор образцов выдыхаемого воздуха в течение 4 часов после приёма тестового завтрака.

Октановая кислота не разлагается в кислой среде желудка, при поступлении в тонкую кишку быстро всасывается, а затем подвергается расщеплению и окислению в печени. В результате образуется ^{13}C -бикарбонат, который приводит к увеличению доли ^{13}C в выдыхаемом углекислом газе. Вывод о состоянии МЭФ желудка делается на основании полученных данных о скорости вывода изотопной метки и суммарной доле ^{13}C по отношению к его содержанию в исходном препарате. Оценка МЭФ желудка проводится следующим образом: нормальная – $T_{1/2}$ менее 75 мин., умеренное замедление – $T_{1/2}$ от 75 до 120 мин., выраженное замедление – $T_{1/2}$ более 120 мин. (рис. № 3) [В.Г. Гришина, В.И. Невмержицкий, Е.Б. Свирщевский и др. 2005].

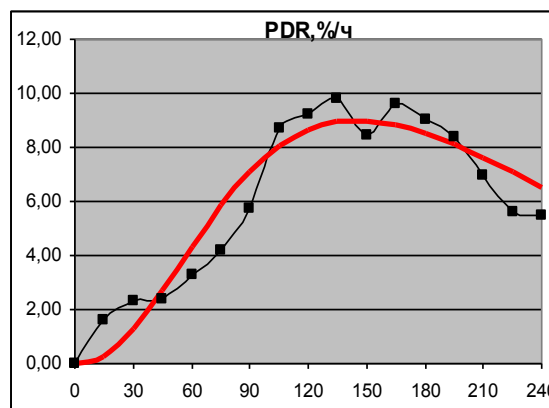
Рисунок № 3. Графическое изображение моторики желудка:

А–нормальная ($T_{1/2} < 75$ мин.); Б–задержанная ($T_{1/2} > 75$ мин.).

А. $T_{1/2} = 43,4$ мин.



Б. $T_{1/2} = 99,8$ мин.



Измерения проводились в лаборатории перспективных медицинских технологий Российского научного центра «Курчатовский институт» (Президент Академик РАН Велихов Е.П.) на специализированном анализаторе выдыхаемого воздуха для определения изотопного отношения $^{13}\text{CO}_2 / ^{12}\text{CO}_2$ «Heli - View» компании MediChem. Ltd. (Республика Корея) (регистрационное удостоверение МЗ РФ № 2002 / 71, дата регистрации в МЗ РФ 18.02.02.). В его состав входят газовый хроматограф для выделения молекул CO_2 из всех

других составляющих выдыхаемого воздуха и масс-спектрометр и для определения изменения изотопного отношения.

Введение инсулина и гликемия во время проведения дыхательного теста:

Все пациенты в день проведения дыхательного теста вводили обычную дозу инсулина длительного действия, доза прандиального инсулина рассчитывалась исходя из количества хлебных единиц (ХЕ) в тестовом завтраке: 4 ХЕ, учитывая потребность в инсулине короткого действия на одну ХЕ у каждого пациента. Гликемия определялась при помощи глюкометра натошак, затем каждые 30 минут в течение всего дыхательного теста (4 часа).

Оценка гастроинтестинальных симптомов.

Степень и выраженность гастроинтестинальных симптомов оценивалась с помощью широко используемого вопросника [Punkkinen и соавт., 2008; Russo и соавт., 2004; Koskenpato и соавт., 2001; Jones и соавт., 2000; Heikkinen и соавт., 1998], который представлен на странице 46. В Российской Федерации вопросник не валидизирован, поэтому был использован его перевод. Всем пациентам были разъяснены термины, использующиеся в вопроснике. Согласно вопроснику, учитывались основные жалобы, отражающие наличие ГИ симптомов. Оценивалась интенсивность и частота симптомов за последние 6 недель. Пациенты заполняли вопросник самостоятельно в отдельном помещении.

Вопросник для оценки выраженности ГИ симптомов

Для каждого симптома обводится соответствующий балл.

Симптом	Шкала баллов			
Изжога	3	2	1	0
Регургитация	3	2	1	0
Ощущение тяжести после еды	3	2	1	0
Быстрое насыщение	3	2	1	0
Боль в эпигастрии	3	2	1	0
Жжение в эпигастрии	3	2	1	0
Тошнота и/или рвота	3	2	1	0
Отрыжка	3	2	1	0
Вздутие живота	3	2	1	0
Запор и/или понос, сопровождающиеся ощущением неполной эвакуации содержимого кишечника	3	2	1	0
Итого	_ _			

Гастроэнтерологическая симптоматика была оценена согласно следующей схеме:

3 – симптом был сильно выражен, его выраженность значительно осложняла на обычную жизнедеятельность пациента;

2 – выраженность симптома была умеренной, однако его наличие симптомов влияло на повседневную активность пациента;

1 – выраженность симптома была слабой, на обычную жизнедеятельность пациента не влияла;

0 – симптом отсутствовал.

При общей оценке всех симптомов, использовалась сумма баллов, с градацией:

- 1-11 - выраженность симптомов диспепсии была слабой,
- 12-22 - выраженность симптомов диспепсии была умеренной,
- 23-33 - выраженность симптомов диспепсии была сильной и значительно осложняла обычную жизнедеятельность.

Оценка психоэмоционального статуса и когнитивных функций

Для оценки психоэмоциональной сферы и когнитивных функций применялись широко используемые в медицине шкалы и вопросники.

Качество жизни пациентов определяли с помощью русской версии опросника SF-36 (The MOS 36-item Short Form Health Survey).

SF-36 относится к неспецифическим опросникам для оценки КЖ, его широко применяют при проведении исследований КЖ в США и странах Европы. Перевод на русский язык и апробация методики была проведена «Институтом клинико-фармакологических исследований» (Санкт-Петербург) в 1998 году [Новик А.А., 2000]. 36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ. Количественно оцениваются следующие показатели:

1. **Физическое функционирование (Physical Functioning - PF)**, отражающее степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая активность пациента значительно ограничивается состоянием его здоровья.

2. **Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning - RP)** – влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием пациента.

3. **Интенсивность боли (Bodily pain - BP)** и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента.

4. **Общее состояние здоровья (General Health - GH)** - оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения. Чем ниже баллы по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья.

5. **Жизненная активность (Vitality - VT)** подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным. Низкие баллы свидетельствуют об утомлении пациента, снижении жизненной активности.

6. **Социальное функционирование (Social Functioning - SF)**, определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение). Низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния.

7. **Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role- Emotional - RE)** предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т.п.). Низкие показатели по этой шкале интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.

8. **Психическое здоровье (Mental Health - MH)**, характеризует настроение наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Низкие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии.

Шкалы группируются в два показателя «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья»:

1. *Физический компонент здоровья (Physical health – PH)*

Составляющие шкалы:

- Физическое функционирование,
- Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием
- Интенсивность боли
- Общее состояние здоровья

2. *Психологический компонент здоровья (Mental Health – MH)*

Составляющие шкалы:

- Психическое здоровье
- Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием
- Социальное функционирование
- Жизненная активность

Вопросник заполнялся пациентами самостоятельно в отдельном помещении.

Психологическое тестирование.

Для оценки выраженности у пациентов депрессивного состояния была использована шкала депрессии Бека.

Субъективная шкала депрессии Бека

Шкала была составлена в 1961 г. А.Т. Беком. В настоящее время она широко используется для диагностики и оценки тяжести депрессии у пациентов в возрасте от 17 до 80 лет. Шкала включает 21 пункт и разделена на

две подшкалы: когнитивную и соматическую (8 и 13 пунктов соответственно) [Малкина-Пых И.Г., 2005]. Вопросник самостоятельно заполняется пациентом в течение 10 минут. Шкала Бека позволяет оценить самочувствие пациента в течение последней недели. Каждый пункт охватывает один из симптомов депрессии: пониженное настроение, пессимизм, чувство недовольства собой, неудовлетворенность, чувство вины, самообвинение, влечение к смерти, раздражительность, неспособность к работе, нарушение сна и т.д. Пункты шкалы разделены на 2 группы: группа 1 – все, кроме 5,9,13,17,19 пунктов, которые относятся ко 2 группе. Балл определяется в соответствии с 4 градациями степени выраженности симптома по каждому пункту (1 - очень редко, 4 - постоянно для всех пунктов, кроме 5,9,13,17,19 для которых, наоборот, 4 - очень редко, 1 – постоянно). По сумме баллов определяют состояние пациента: 0-9 баллов – отсутствие депрессии; 10-15 – легкая степень депрессии; 16-19 – умеренная степень; 20-29 – средняя степень; 30-63 – тяжелая степень. Результаты, полученные с помощью шкалы Бека, коррелируют с результатами, полученными с помощью шкал депрессии Гамильтона, Цунга, HADS [Калягин В.А., 2006].

ВТОРАЯ ЧАСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Во второй (проспективной) части исследования у пациентов с СД 1 типа с нарушением МЭФ желудка через 6 недель повторно определялись МЭФ желудка при помощи дыхательного теста, распространенность и выраженность ГИ симптомов, КЖ и психоэмоциональный статус с применением ранее использовавшихся вопросников. Также оценивался уровень фруктозамина, гликемии натощак и во время дыхательного теста, как показателей гликемического контроля.

Уровень **Фруктозамина** определяли в лаборатории «Гемотест» фотометрическим методом с тетразолием нитросиним на анализаторе Olympus AU 2700 (Япония), норма 161-285 мкмоль/л [110].

2.3. Методы статистического анализа

Обработка и анализ данных проводились с использованием пакета прикладных программ SPSS/PASW Statistics (Statistical Package for the Social Science/Predictiva analysis software), версии 13.0.

Для тестирования нормальности распределения был использован критерий Колмогорова-Смирнова. Описательные статистики для показателей с интервальным типом шкалы представлены в виде средних значений и стандартных отклонений, показатели с ординальным (порядковым) типом шкалы или в случае значимого отличия распределения от нормального представлены в виде медианы и квартилей (25- и 75- процентилей). Качественные признаки представлены в виде абсолютных частот и долей в группе в процентах.

Для сравнения показателей с интервальным типом шкалы и нормальным распределением использовали t-критерий Стьюдента, с предварительным тестированием равенства дисперсий в группах при помощи критерия Ливиня. Для сравнения независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Для сравнения дихотомических номинальных (категориальных) переменных использовался критерий χ^2 (хи-квадрат). Если ожидаемое минимальное количество случаев было менее 5, то использовался точный критерий Фишера (Fisher's Exact test). Для сравнения связанных групп по количественным показателям использовался критерий Уилкоксона. Анализ связи (корреляции) двух количественных признаков осуществляется непараметрическим методом ранговой корреляции по Спирмену. Для определения влияния независимых факторов на МЭФ желудка использовалась модель бинарной логистической регрессии с пошаговым включением независимых факторов в модель. Статистически значимым для всех показателей считался уровень значимости $p < 0,05$.

Глава 3. Результаты исследования

Раздел 3.1. Характеристика пациентов, включенных в исследование.

В эпидемиологическую часть исследования вошли 84 пациента с СД 1 типа с другими доказанными формами ДАН, не имевших декомпенсированного гипотиреоза (таблица № 10).

Таблица №10. Общая характеристика пациентов, включенных в эпидемиологическую часть исследования.

Характеристики	Пациенты (n=84)	
-мужчин, n (%)	34 (40,5%)	
-женщин, n (%)	50 (59,5%)	
Возраст, лет, Me [25; 75]	38 [29; 47]	
Длительность СД, лет, Me [25; 75]	22,5 [16; 30,8]	
ИМТ, кг/м ² , Me [25; 75]	23.8 [20.7; 27.4]	
ТТГ, мкМЕ/мл, Me [25; 75]	2.3 [1.7; 2.8]	
HbA1c, %, Me	8,1 [7,3; 9,1]	
Инсулинотерапия, N, %		
Тип инсулина	Базальный	Прандиальный
Аналоги инсулина	69 (82,1%)	75 (89,3%)
Генноинженерные инсулины	15 (17,9%)	9 (10,7%)

Структура поздних осложнений СД у обследованных пациентов представлена в таблице № 11. При анализе микроваскулярных осложнений СД были получены следующие данные: непролиферативная ретинопатия диагностирована у 22,6 % (19 из 84) обследованных пациентов, у 8,3% (7 из 84) диагностирована препролиферативная ретинопатия, у 56 % (47 из 84) – пролиферативная стадия диабетической ретинопатии. Таким образом суммарная распространенность диабетической ретинопатии у обследованных

пациентов составила 86,9%. Диабетическая нефропатия на стадии микроальбуминурии диагностирована у 17,9 % (15 из 84) обследованных пациентов, у 13,1 % (11 из 84) – стадии протеинурии, у 23,8 % (20 из 84) – диагностирована хроническая почечная недостаточность: из них 1 человек (1,2%) находился на гемодиализе, у 8 человек – проведена трансплантация почки (9,5%). Суммарная распространенность диабетической нефропатии у обследованных пациентов составила 52,3%.

Диабетическая периферическая полинейропатия диагностирована у 86,9 % (73 из 84) обследованных пациентов.

При анализе распространенности других форм ДАН мы получили следующие результаты: кардиальная форма ДАН диагностирована у 71,4% (60 из 84) случаев, при этом у одного пациента имелся безболевого инфаркт миокарда в анамнезе. Отсутствие распознавания гипогликемии наблюдалось у 41,2 % (43 из 84) пациентов. Эректильная дисфункция выявлена у 13,1% (11 из 84) мужчин.

Таблица № 11. Структура поздних осложнений СД у обследованных пациентов с СД 1 типа (N, %).

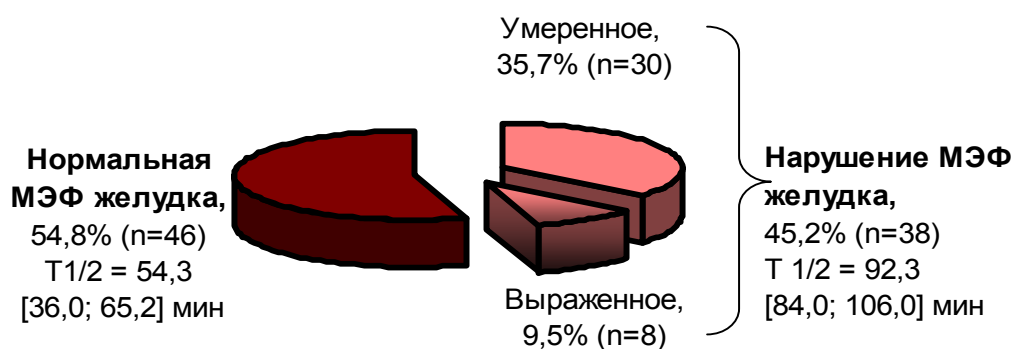
Поздние осложнения СД	N	%
Ретинопатия	73	86,9
Нефропатия	44	52,3
Полинейропатия	73	86,9
Стопа Шарко	7	8,3
Кардиальная форма ДАН	60	71,4
Отсутствие распознавания гипогликемии	43	41,2
Эректильная дисфункция	11	13,1

Раздел 3.2. Распространенность нарушения МЭФ желудка и ГИ СИМПТОМОВ.

3.2.1. Распространенность нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД 1 типа.

По данным изотопного дыхательного теста нарушение МЭФ желудка ($T_{1/2} > 75$ мин) диагностировано у 45,2% (38 из 84) пациентов (средняя $T_{1/2} = 102,6 \pm 31,1$ мин). Из них умеренное замедление эвакуации пищи из желудка в двенадцатиперстную кишку ($75 \text{ мин.} < T_{1/2} < 120 \text{ мин.}$) выявлено у 30 (35,7%) пациентов (средняя $T_{1/2} = 90,6 \pm 11,4$ мин), выраженное ($T_{1/2} > 120$ мин) – у 8 (9,5%) пациентов (средняя $T_{1/2} = 147,7 \pm 40,2$ мин) (рис. № 4). В остальных 54,8% (46 из 84) случаев $T_{1/2}$ составила менее 75 минут (средняя $T_{1/2} = 52,5 \pm 10,2$ мин).

Рисунок №4. Распространенность нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД 1 типа с ДАН.



В группу пациентов с нарушением МЭФ желудка вошли все пациенты с временем эвакуации пищи из желудка более 75 минут. В этой группе пациентов наблюдалось увеличение времени эвакуации пищи из желудка по

сравнению с группой пациентов с нормальной МЭФ желудка в полтора раза: медиана 92,3 [84,0; 106,0] vs. 54,3 [36,0; 65,2] мин ($p < 0,001$).

3.2.2. Распространенность ГИ симптомов при СД.

В ходе нашего исследования выявлена значительная распространенность ГИ симптомов среди пациентов с СД 1 типа: 97,6% (82 из 84). Диспепсия легкой степени (1-11 баллов) диагностирована у 51 пациента, диспепсия средней степени тяжести (12-22 балла) – у 31 пациента. Тяжелой степени диспепсии (23-33 балла) ни у одного пациента выявлено не было.

В таблице № 12 представлены результаты исследования распространенности ГИ симптомов, объединенных в синдром желудочной и кишечной диспепсии, а также пищеводные симптомы.

Таблица № 12. Распространенность гастроинтестинальных симптомов у больных СД 1 типа (N, %).

	N	%
Пищеводные симптомы		
Изжога	42	50
Регургитация	10	11,9
Симптомы желудочной диспепсии		
Ощущение тяжести после еды	56	66,7
Ощущение быстрого насыщения	42	50
Боль в эпигастрии	34	40,5
Жжение в эпигастрии	24	28,6
Тошнота/рвота	43	51,2
Отрыжка	59	70,2
Вздутие живота	60	71,4
Симптом кишечной диспепсии		
Диарея или обстипация	59 (9/50)	70,2 (10,7/59,5)

Наиболее часто встречались такие симптомы желудочной диспепсии как ощущение тяжести после еды, вздутие живота и отрыжка, а также синдром кишечной диспепсии (диарея или обстипация).

Раздел 3.3. Сравнительная характеристика пациентов с СД 1 типа с нормальной и замедленной МЭФ желудка.

Учитывая полученные данные по времени эвакуации пищи из желудка ($T_{1/2}$), все пациенты были разделены на 2 группы: пациенты с нормальной МЭФ желудка и пациенты с нарушением МЭФ желудка. Такое формирование групп позволило оценить влияние различных факторов на МЭФ желудка у пациентов с СД 1 типа.

3.3.1. Сравнение пациентов с СД 1 типа с нормальной и замедленной МЭФ желудка.

Пациенты с СД 1 типа с нарушением МЭФ желудка не отличались от пациентов без нарушения МЭФ желудка по полу, возрасту, длительности течения СД, ИМТ (таблица № 13). Сходные результаты были получены и в других исследованиях [Merio et al., 1997; Jones et al., 2001; Punkkinen et al., 2008].

Таблица № 13. Сравнительная характеристика пациентов, включенных в исследование (Me [25; 75]).

Параметры	Пациенты с нарушением МЭФ желудка (n=38)	Пациенты с нормальной МЭФ желудка (n=46)	p
Пол муж/жен [n(%)]	15 (39,5)/23 (60,5)	19 (41,3)/27 (58,7)	0,865
Возраст (годы)	35,0 [29,0; 45,3]	39,5 [29,0; 52,0]	0,345
Длительность СД (годы)	23,5 [16,0; 32,0]	22,0 [16,0; 30,5]	0,829
ИМТ (кг/м ²)	22,1 [20,4; 26,4]	24,0 [21,5; 28,7]	0,121

В зависимости от *длительности течения* СД все обследованные пациенты были разделены на 3 группы (таблица № 14):

- **Группа 1** (19 человек, 22,6%) – больные с длительностью заболевания до 15 лет (мужчины - 8, женщины - 11), средняя длительность заболевания 11 [8,5; 12] лет;
- **Группа 2** (44 человека, 52,4%) – больные с длительностью заболевания от более 15 до 30 лет (мужчины - 18, женщины - 26), средняя длительность СД 1 типа – 22 [20; 25] лет;
- **Группа 3** (21 человек, 25,0%) – больные с длительностью заболевания более 30 лет (мужчины - 8, женщины - 13), средняя длительность заболевания составила 38 [35; 41] лет.

Таблица № 14. Распределение пациентов по длительности течения СД 1 типа (N, %).

		МЭФ желудка		Всего
		норма	замедлена	
Длительность СД	до 15 лет	11 (57,9)	8 (42,1)	19
	15-30 лет	24 (54,5)	20 (45,5)	44
	более 30 лет	11 (52,4)	10 (47,6)	21
Всего		46	38	84

Сопоставление наличия нарушения МЭФ желудка и длительности СД, представленное в таблице № 14 показывает, что с увеличением длительности заболевания не происходит увеличения количества пациентов с нарушением МЭФ желудка, что подчеркивает отсутствие значения длительности СД в формировании нарушения МЭФ желудка у этих пациентов.

3.3.2. Влияние гликемического контроля на нарушение МЭФ желудка

Известно, что хроническая гипергликемия играет основную роль в развитии большинства поздних осложнений СД, в том числе и ДАН. В ряде исследований уровень HbA1c был назван фактором риска нарушения МЭФ желудка [Cuschiara et al., 1998; Block et al., 2002].

В нашем исследовании при оценке уровня гликированного гемоглобина не было отмечено статистически значимых различий между пациентами с и без нарушения МЭФ желудка: медиана 8,4 [6,4; 9,5] vs. 8,0 [7,3; 9,0] % ($p = 0,216$). Уровень гликемии натощак, по данным нашего исследования, также не оказывает влияния на МЭФ желудка: медиана 9,2 [4,4; 11,8] ммоль/л у пациентов с нарушением МЭФ желудка vs. 8,2 [5,7; 10,6] ммоль/л у пациентов с нормальной МЭФ желудка ($p = 0,611$).

Известно, что нарушение МЭФ желудка оказывает влияние на постпрандиальный уровень гликемии. Во время исследования мы оценивали уровень гликемии натощак, затем каждые 30 мин в течение четырех часов после еды (таблица № 15).

Таблица № 15. Уровень гликемии во время проведения дыхательного теста (Ме [25; 75]).

Время определения гликемии в течение дыхательного теста	Пациенты с нарушением МЭФ желудка (n=38)	Пациенты с нормальной МЭФ желудка (n=46)	p
Натошак	9,2 [4,4; 11,8]	8,2 [5,7; 10,6]	0,611
Через 0,5 ч	8,2 [6,0; 11,1]	10,4 [6,0; 12,5]	0,512
Через 1 ч	7,9 [6,6; 11,8]	10,1 [8,4; 13,7]	0,074
Через 1,5 ч	7,6 [6,0; 10,9]	9,6 [6,0; 12,5]	0,161
Через 2 ч	6,6 [5,7; 10,7]	8,5 [5,8; 11,2]	0,351
Через 2,5 ч	6,6 [4,0; 8,0]	6,8 [5,3; 9,2]	0,917
Через 3 ч	6,5 [3,9; 7,7]	6,4 [4,5; 8,2]	0,605
Через 3,5 ч	6,1 [4,0; 9,0]	6,1 [4,7; 7,3]	0,448
Через 4 ч	7,3 [3,3; 10,0]	5,7 [4,8; 7,3]	0,196

При изучении динамики гликемии во время исследования значимых различий в уровне гликемии выявлено не было. Гипогликемию пациенты купировали приемом двух легкоусвояемых ХЕ, что не влияло на показания дыхательного теста.

При оценке доли пациентов с эпизодами гипогликемии мы также не нашли статистической разницы отличий между группами (таблица №16).

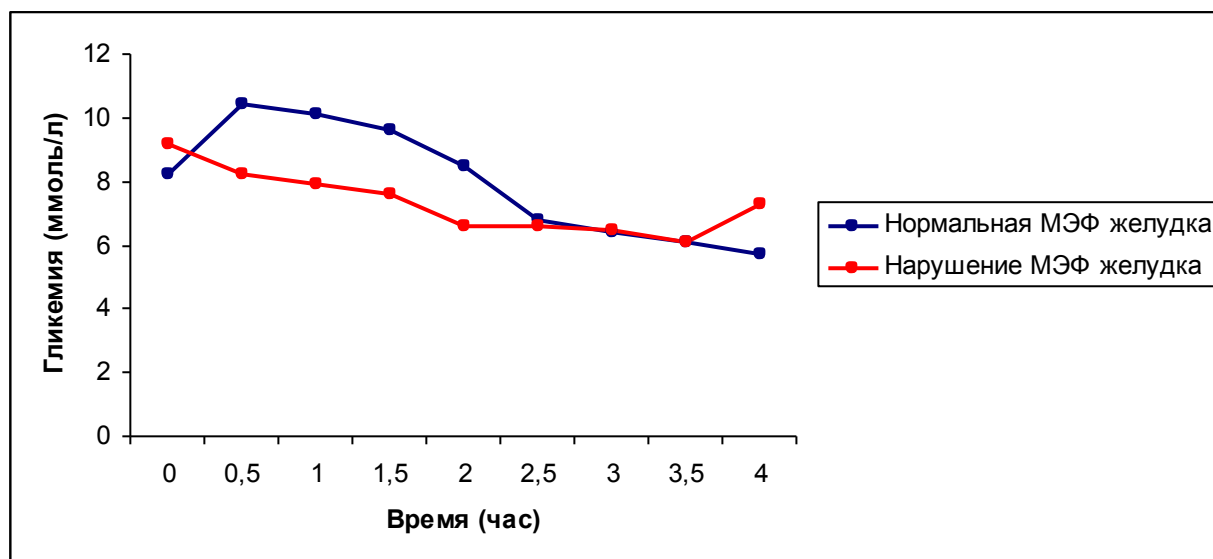
Таблица № 16. Уровень гликемии во время проведения дыхательного теста (n, %).

Время определения гликемии в течение дыхательного теста	Пациенты с нарушением МЭФ желудка (n=38)	Пациенты с нормальной МЭФ желудка (n=46)	p
Натошак	-	-	-
Через 0,5 ч	-	-	-
Через 1 ч	-	-	-
Через 1,5 ч	-	-	-
Через 2 ч	1 (2,6%)	-	0,452
Через 2,5 ч	5 (13,2%)	3 (6,5%)	0,288
Через 3 ч	10 (26,3%)	5 (10,9%)	0,066
Через 3,5 ч	7 (18,4%)	5 (10,9%)	0,325
Через 4 ч	9 (23,7%)	4 (8,7%)	0,074
Всего	15 (39,5%)	9 (19,6%)	0,129

Все пациенты находились на базисно-болюсной схеме инсулинотерапии. Ультракороткие аналоги инсулина получали 75 (89,3%) пациентов, генноинженерные человеческие инсулины короткого действия получали 9 (10,7%) пациентов.

У пациентов с нарушением МЭФ желудка отмечается более «пологая» кривая гликемии, чем у пациентов с нормальной МЭФ желудка (рис. № 5), что, вероятно, связано с более поздним поступлением углеводов в кишечник.

Рисунок № 5. Динамика уровня гликемии во время проведения дыхательного теста.



3.3.3. Связь нарушения МЭФ желудка с поздними осложнениями СД 1 типа.

Высокая распространенность поздних осложнений СД наблюдалась в обеих группах пациентов, что, вероятно, связано с длительным течением СД. По литературным данным нарушение МЭФ желудка часто ассоциируется с другими формами ДАН [Merio и соавт., 1997]. Кроме того, существует предположение о том, что наличие у пациента кардиальной формы ДАН является предиктором нарушения МЭФ желудка [Ziegler et al., 1996; Mayaudon et al., 1999]. В нашем исследовании оценивалась взаимосвязь между наличием других поздних осложнений СД и нарушением МЭФ желудка. Статистически значимых различий между пациентами с нарушением МЭФ желудка и пациентами с нормальной МЭФ желудка не получено (таблица № 17). Таким образом, наличие поздних осложнений СД нельзя рассматривать как предиктор развития нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД 1 типа.

Таблица № 17. Структура поздних осложнений СД в группах обследованных больных (N, %).

Поздние осложнения СД	Пациенты с нарушением МЭФ желудка (n=38)	Пациенты с нормальной МЭФ желудка (n=46)	p
Ретинопатия	35 (92,1)	38 (82,6)	0,199
Нефропатия	22 (57,9)	22 (47,8)	0,358
Полинейропатия	38 (100)	35 (76,1)	0,199
Стопа Шарко	4 (10,5)	3 (6,5)	0,509
Кардиальная форма ДАН	31 (81,6)	29 (63,0)	0,428
Отсутствие распознавания гипогликемии	22 (57,9)	21 (45,2)	0,178
Эректильная дисфункция	3 (7,9)	8 (17,4)	0,214

3.3.4. Сравнительная оценка распространенности ГИ симптомов.

ГИ симптомы в группе пациентов с нарушением МЭФ желудка выявлены у 100% (38 чел.) пациентов, в группе с нормальной МЭФ желудка – у 96% (44 чел.). Однако выраженность диспепсии была статистически значимо выше при нарушении МЭФ желудка, чем при нормальной МЭФ желудка: 10 [4; 16] vs. 6 [3; 9] баллов (p=0,006).

Распределение различных ГИ симптомов у пациентов с нарушением и нормальной МЭФ желудка представлено в таблице №18.

Таблица № 18. Оценка частоты встречаемости ГИ симптомов.

Гастроинтестинальные симптомы	Пациенты с нарушением МЭФ желудка n=38	Пациенты с нормальной МЭФ желудка n=46	p
Пищеводные симптомы			
Изжога	22	20	0,188
Регургитация	6	4	0,318
Симптомы желудочной диспепсии			
Ощущение тяжести после еды	29	27	0,088
Ощущение быстрого насыщения	19	23	1,000
Боль в эпигастрии	17	17	0,470
<i>Жжение в эпигастрии</i>	15	9	0,044
<i>Тошнота/рвота</i>	26	17	0,004
<i>Отрыжка</i>	33	26	0,002
Вздутие живота	31	29	0,367
Симптом кишечной диспепсии			
Диарея или обстипация	30 (4/26)	29 (5/24)	0,113

При анализе частоты встречаемости различных ГИ симптомов, установлено, что в группе пациентов с нарушением МЭФ желудка статистически значимо преобладают симптомы желудочной диспепсии: ощущение жжения в эпигастральной области (39,5% vs. 19,6%, $\chi^2 = 4,041$, $p=0,044$), тошнота/рвота (68,4% vs. 37,0%, $\chi^2 = 0,108$, $p=0,004$), отрыжка (86,8% vs. 56,5%, $\chi^2 = 0,108$, $p=0,002$).

При анализе встречаемости различных степеней тяжести диспепсии, нами отмечено, что пациенты, как с нарушением МЭФ желудка, так и с нормальной МЭФ желудка, испытывали легкую диспепсию (1-10 баллов) и

диспепсию средней степени тяжести (11-20 баллов) (таблица № 19). Тяжелая степень диспептических расстройств не была выявлена ни у одного пациента.

Таблица №19. Частота встречаемости различных степеней тяжести диспепсии у пациентов с и без нарушения МЭФ желудка (N, %).

Степень тяжести диспепсии	Пациенты с нарушением МЭФ желудка (n=38)	Пациенты с нормальной МЭФ желудка (n=46)	Всего
Легкая	19 (50)	32 (72,7)	51
Средняя	19 (50)	12 (27,3)	31
Всего	38	44	

3.3.5. Многофакторный анализ оценки возможных предикторов/маркеров нарушения МЭФ желудка

При включении в многофакторный анализ всех возможных предикторов/маркеров нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД (таблица № 20) мы не установили статистически значимых различий в возрасте, поле, длительности СД, распространенности поздних осложнений СД, показателях углеводного обмена между группами пациентов с нарушением МЭФ желудка и нормальной МЭФ желудка. Были выявлены 2 маркера нарушения МЭФ желудка: тошнота/рвота – отношение шансов 3,0 (1,2; 7,7; 95%ДИ) и отрыжка - отношение шансов 4,1 (1,3; 12,9; 95%ДИ).

Таблица № 20. Бинарная логистическая регрессия для диагностики возможных предикторов/маркеров нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0 Constant	-,191	,219	,760	1	,383	,826

Step	Variables	Score	df	Sig.
0	Возраст	1,083	1	,298
	Длительность	,065	1	,798
	ИМТ	2,840	1	,092
	Тяжесть после еды	2,907	1	,088
	Быстрое насыщение	,000	1	1,000
	Боль в эпигастрии	,523	1	,470
	Жжение в эпигастрии	4,041	1	,044
	Тошнота/рвота	8,245	1	,004
	Вздутие живота	,812	1	,367
	Отрыжка	9,152	1	,002
	Изжога	1,730	1	,188
	Регургитация	,999	1	,318
	Диарея или обстипация	2,518	1	,113
	Ретинопатия	1,649	1	,199
	Нефропатия	,846	1	,358
	Полинейропатия	1,649	1	,199
	Стопа Шарко	,437	1	,509
	Отсутствие распознавания гипогликемии	1,248	1	,264
	КДАН	,224	1	,636
	ТТГ	,029	1	,864
	Гликированный гемоглобин	,762	1	,383
	Гликемия натощак	,156	1	,693
Overall Statistics		38,311	26	,057

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Отношение шансов	95,0% Доверительный интервал	
							Lower	Upper
Тошнота/рвота	1,100	,485	5,148	1	0,023	3,004	1,162	7,769
Отрыжка	1,416	,583	5,906	1	0,015	4,120	1,315	12,908
Constant	-4,333	1,247	12,079	1	0,001	0,013		

Таким образом, наличие у пациента с СД 1 типа жалоб на тошноту/рвоту и отрыжку при отсутствии заболеваний ЖКТ может свидетельствовать о нарушении МЭФ желудка.

Раздел 3.4. Оценка психоэмоционального статуса и качества жизни пациентов.

3.4.1. Сравнительная оценка показателей психоэмоционального статуса.

В проведенном нами исследовании мы сравнили распространенность депрессии в группе пациентов с нарушением и нормальной МЭФ желудка. Показатели депрессии у пациентов с нарушением и нормальной МЭФ желудка не отличались: в обеих группах отмечалась легкая степень депрессии (10-15 баллов при оценке по шкале депрессии Бека) (таблица № 21).

Таблица № 21. Показатели депрессии у пациентов, включенных в исследование (Me [25; 75], баллы).

	Пациенты с нарушением МЭФ желудка; n =38	Пациенты с нормальной МЭФ желудка; n =46	M-U; p
Шкала депрессии Бека	13 [7; 21]	11,5 [5; 17]	727; 0,186

Принимая во внимание, что наличие депрессии будет зависеть не от самого нарушения МЭФ желудка, а, скорее всего, от наличия ГИ симптомов, связанных с ним, мы оценили влияние выраженности диспепсии на наличие депрессии. В таблице № 20 представлены показатели депрессии у пациентов с различной степенью выраженности диспепсии.

Таблица № 22. Показатели депрессии у пациентов с различной степенью выраженности диспепсии (Me [25; 75], баллы).

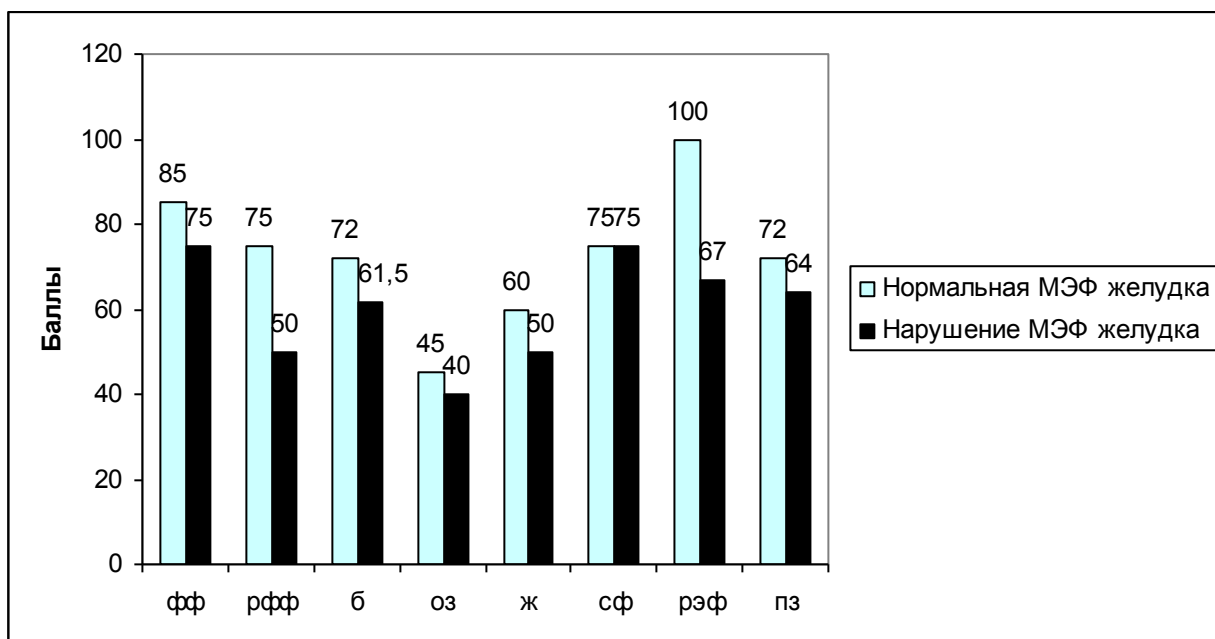
	Пациенты со средней степенью диспепсии; n=31	Пациенты с легкой степенью диспепсии; n=51	M-U; p
Шкала депрессии Бека	14 [7; 19]	13 [7; 20]	734; 0,214

Таким образом, по данным проведенного исследования можно заключить, что ни нарушение МЭФ желудка, ни выраженность диспепсических расстройств у пациентов с СД не приводит к увеличению выраженности депрессии у этих пациентов. В свою очередь практически каждый пациент с ФД испытывает те или иные депрессивные и/или тревожные расстройства [Колесников Д.Б. и соавт., 2011].

3.4.2. Оценка качества жизни.

При анализе анкеты КЖ SF-36 медиана показателей КЖ пациентов с нормальной МЭФ желудка колебалась от 45 (общее состояние здоровья) до 100 (ролевое эмоциональное функционирование) (из возможных 100 баллов). В группе пациентов с нарушением МЭФ желудка уровнем медиана показателей по 8 шкалам колебалась от 40 (общее состояние здоровья) до 75 (социальное функционирование, физическое функционирование). В группе пациентов с нарушением МЭФ желудка результаты тестирования статистически значимо не отличались от таковых в группе пациентов с нормальной МЭФ желудка ($p > 0,05$ для каждой из шкал) (рис. № 6). Однако по практически по всем шкалам у пациентов с нарушением МЭФ желудка отмечаются более низкие показатели, чем у пациентов с нормальной МЭФ желудка.

Рисунок № 6. Показатели шкалы КЖ SF-36 у пациентов с нарушением и нормальной МЭФ желудка ($N_1=38$; $N_2=46$).



Раздел 3.5. Оценка влияния терапии итопридом на ГИ симптомы, объективные показатели нарушения МЭФ желудка, гликемический контроль, КЖ пациентов и психоэмоциональное состояние

3.5.1. Влияния терапии итопридом на время эвакуации пищи из желудка.

Для оценки эффективности терапии нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД 1 типа, 34 пациента с нарушением МЭФ желудка были включены в открытое сравнительное параллельное проспективное рандомизированное исследование длительностью 6 недель: основная группа пациентов (17 чел.) получала итоприд в суточной дозе 150 мг, контрольная группа (17 чел.) препараты, влияющие на МЭФ, не получала.

В основной группе закончили исследование 17 человек, в контрольной группе - 17 человек, данные об этих пациентах включены в окончательный анализ. Одной из основной причин столь высокой комплаентности в этой части работы является обеспечение пациентов препаратом в течение всего

исследования. Характеристика пациентов, включенных во вторую часть исследования, представлена в таблице №23. 4 из 38 пациентов с нарушением МЭФ желудка, которые не вошли в проспективную часть исследования, повторно не провели дыхательный тест.

Таблица № 23. Характеристика включенных во вторую часть исследования пациентов (Me [25; 75]).

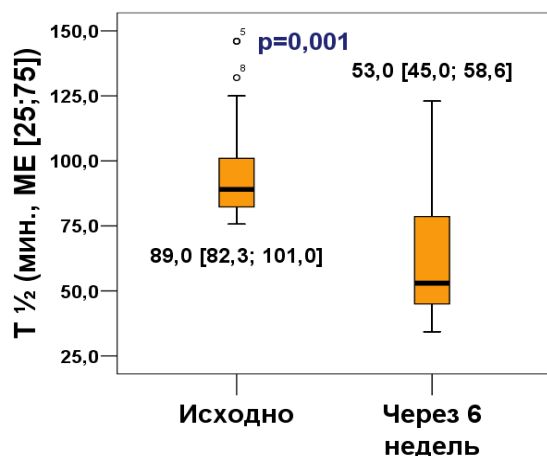
Параметр	Группа пациентов, получающая итоприд 150 мг/сут, n=17	Контрольная группа, n=17
Мужчины/Женщины (n [%])	6 [35]/11 [65]	9 [53]/8 [47]
Возраст (годы, Me [25;75])	34 [29; 40]	33 [25; 45]
Длительность СД (годы, Me [25;75])	21 [15 ; 31]	25 [22; 40]
ИМТ (кг/м ² , Me [25;75])	21,5 [20,3; 25,8]	22,5 [20,4; 28,4]
HbA1c (% , Me [25;75])	8,6 [7,9; 9,6]	8.3 [6,9; 9,2]
Фруктозамин (мкмоль/л, Me [25;75])	296 [258,0; 329,0]	298 [266; 348,5]
Сумма баллов ГИ симптомов (Me [25;75])	11 [6; 16]	8 [5,5; 14,5]
T ½ (мин, Me [25;75])	90,7 [83,0; 111,0]	90,5 [83,3; 107,6]
Ретинопатия (n [%])	15 [88,2]	16 [94,1]
Нефропатия (n [%])	10 [58,8]	8 [47,1]
Периферическая полинейропатия (n [%])	17 [100]	17 [100]

В основной группе пациентов в результате терапии итопридом через 6 недель отмечено статистически значимое уменьшение времени эвакуации пищи из желудка (T½): исходно медиана 89,0 [82,3; 101,0] vs. 53,0 [45,0; 78,6]

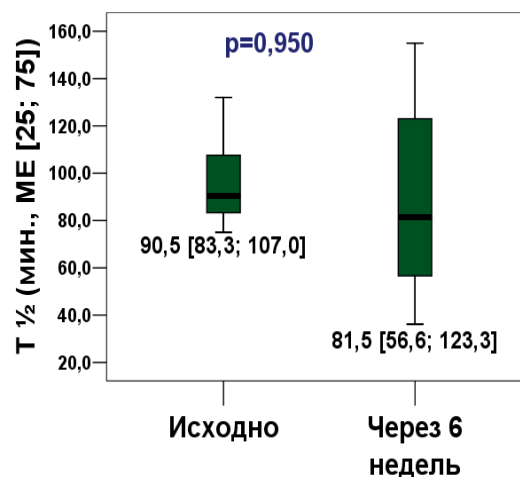
мин. ($p < 0,001$). В контрольной группе время эвакуации пищи из желудка в двенадцатиперстную кишку не изменилось: исходно медиана 90,5 [83,3; 107,6] vs. 81,5 [56,6; 123,3] мин. ($p = 0,290$) (рис. № 7).

Рисунок № 7. Динамика времени эвакуации ($T_{1/2}$) пищи из желудка на фоне терапии итопридом (А) и в контрольной группе пациентов (Б).

А. Основная группа



Б. Контрольная группа



По количеству пациентов, у которых через 6 недель восстановилась скорость эвакуации пищи из желудка, группы между собой не различались ($p = 0,163$). В основной группе пациентов восстановление скорости эвакуации пищи из желудка отмечено у 71% пациентов (12 из 17), в контрольной группе – 47% пациентов (8 из 17). При этом, у всех пациентов, получающих терапию итопридом, независимо от выраженности нарушения МЭФ желудка, произошло улучшение показателей скорости эвакуации пищи из желудка, в том числе у пациентов, имеющих выраженное нарушение МЭФ желудка. В контрольной группе восстановление скорости эвакуации пищи из желудка произошло лишь у пациентов, у которых изначально нарушение МЭФ желудка было незначительное: $T_{1/2}$ от 75 до 80 мин., что может быть объяснено погрешностью измерения. У остальной половины пациентов (9 из 17) скорость времени эвакуации пищи из желудка не изменилась (4 из 17) или ухудшилась (5 из 17).

Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности итоприда в улучшении объективных показателей МЭФ желудка у пациентов с СД 1 типа.

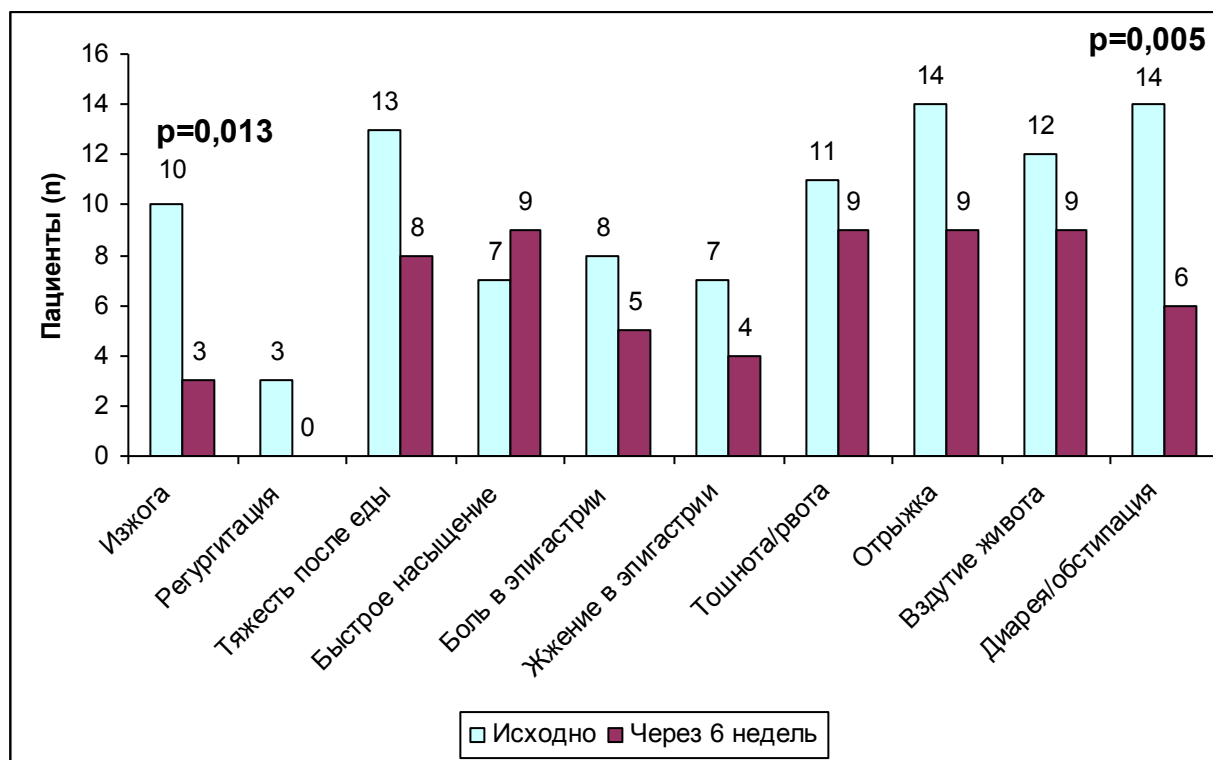
3.5.2. Динамика ГИ симптомов на фоне терапии итопридом.

На фоне терапии итопридом отмечено статистически значимое снижение встречаемости таких ГИ симптомов, как изжога ($\chi^2=6,103$; $p=0,013$), что связано с действием итоприда на нижний пищеводный сфинктер, а также симптомов кишечной диспепсии (диарея или обстипация) ($\chi^2=7,771$; $p=0,005$), что является следствием улучшения МЭФ желудка.

При сравнении встречаемости других ГИ симптомов исходно и после терапии прокинетиком статистически значимых отличий выявлено не было. При этом отмечено статистически значимое уменьшение медианы суммы баллов ГИ симптомов на фоне терапии итопридом: 11 [6; 16,5] vs. 4 [3; 9] баллов ($p=0,011$), что связано как с уменьшением распространенности, так и выраженности ГИ симптомов. Таким образом, если до начала терапии итопридом половина пациентов основной группы испытывала диспепсию средней степени тяжести, то через 6 недель таких пациентов осталось не более 25%.

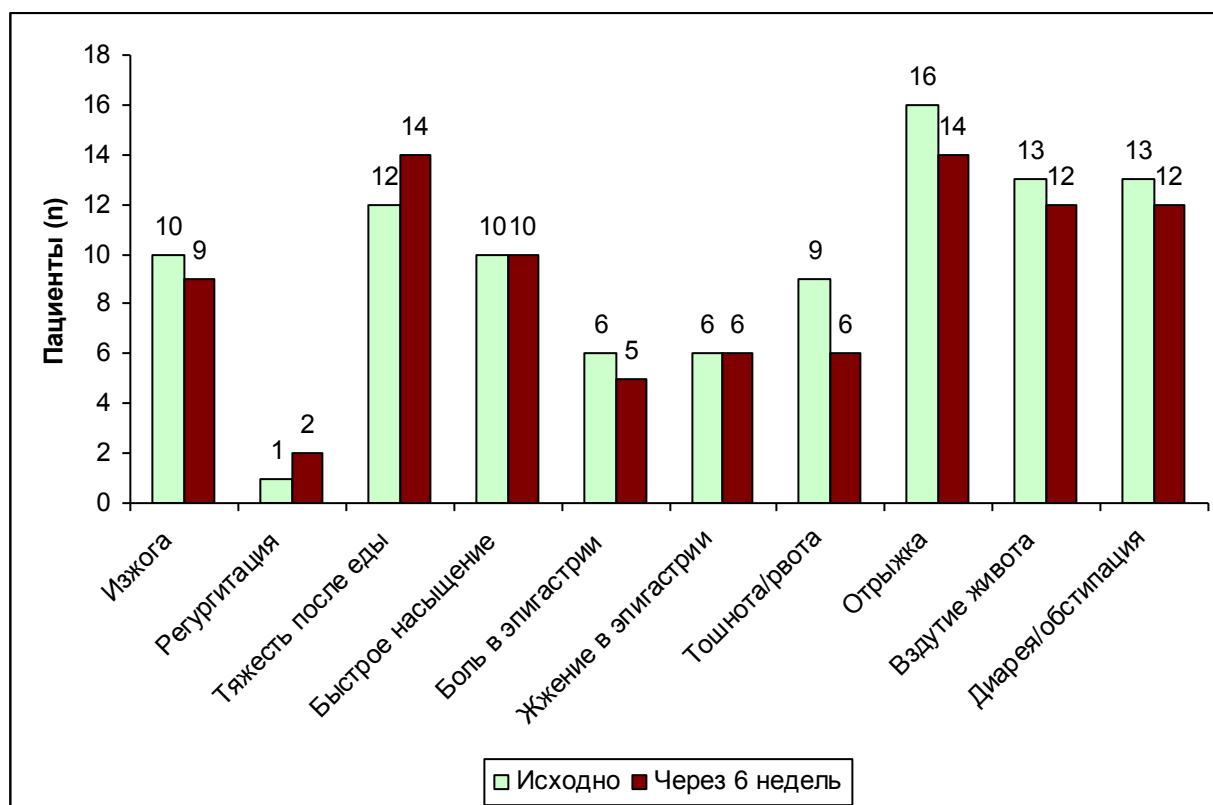
Динамика ГИ симптомов на фоне терапии итопридом представлена на рисунке № 8.

Рисунок № 8. Динамика ГИ симптомов на фоне терапии итопридом (N=17).



В контрольной группе распространенность (рисунок № 9) и выраженность ГИ симптомов статистически значимо не изменились: медиана 8 [5,5; 14,5] vs. 8 [3,5; 12,5] баллов ($p=0,552$).

Рисунок № 9. Динамика ГИ симптомов в контрольной группе (N=17).



3.5.3. Динамика показателей углеводного обмена через 6 недель.

Состояние углеводного обмена у пациентов обеих групп оценивали, определяя уровень гликемии натощак и постпрандиальную гликемию, а также уровень фруктозамина, который нами был выбран, учитывая длительность исследования. Также оценивалась частота эпизодов гипогликемии во время дыхательного теста.

Как показано в таблице №24, на протяжении всего периода исследования препараты инсулина, а также дозы не изменяли у всех пациентов.

Таблица № 24. Динамика доз инсулина у пациентов с нарушением МЭФ желудка через 6 недель в основной и контрольной группах (Ме [25; 75] Ед.).

	Основная группа (n=17)	Контрольная группа (n=17)	р
Базальный Инсулин	20 [14,5; 25]	25 [17; 34]	0,683
Прандиальный инсулин	25 [20; 32,5]	20 [18; 39]	0,839

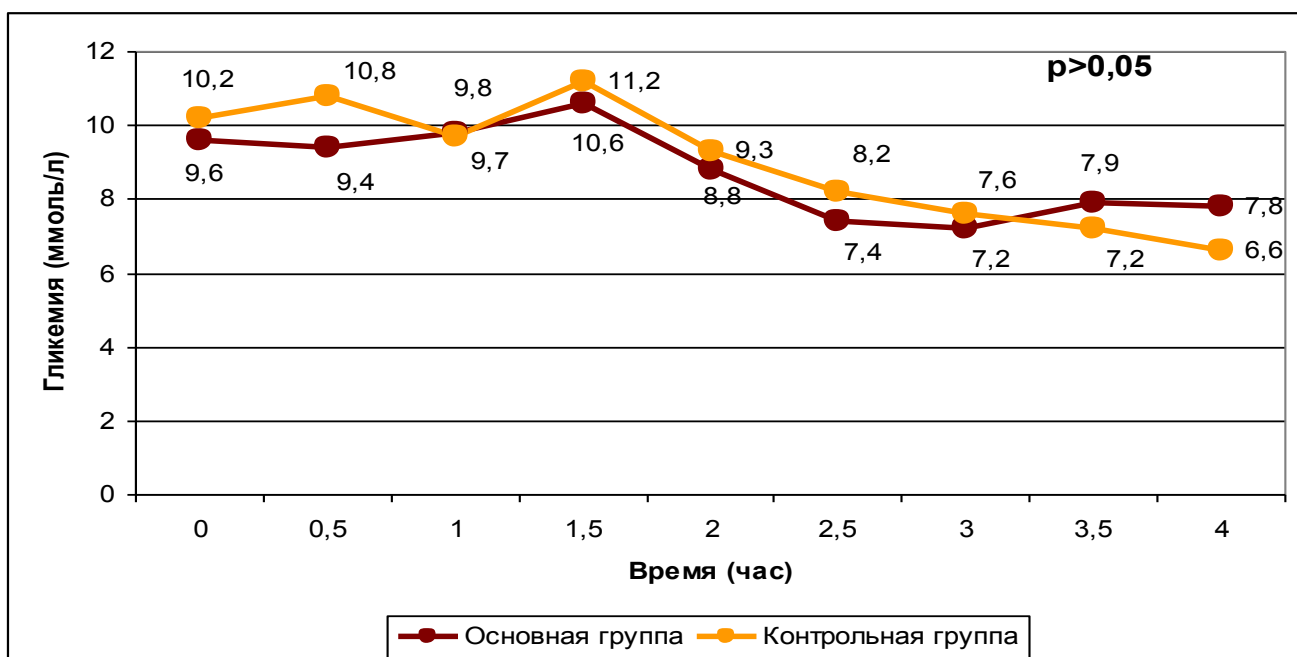
При оценке влияния на углеводный обмен улучшения МЭФ желудка у пациентов, получающих терапию итопридом, мы не нашли положительной динамики ни в уровне фруктозамина, ни в уровнях тощачковой и постпрандиальной гликемии (таблица №25, рисунок №10).

Также не было отмечено снижения частоты эпизодов гипогликемии, несмотря на улучшение МЭФ желудка (таблица №25).

Таблица № 25. Характеристика показателей углеводного обмена у пациентов с СД 1 типа с нарушением МЭФ желудка через 6 недель в основной и контрольной группах.

	Основная группа: Итоприд 150 мг/сут (n = 17)	Контрольная группа (n = 17)	p
T ½ (мин., Me [25;75])	53.0 [45.0; 58.6]	81.5 [56.6; 123.3]	0.03
			1
Фруктозамин (мкмоль/л, Me [25;75])	280 [230; 320]	342 [268; 350]	0.08
			4
Гликемия натощак (ммоль/л, Me [25;75])	9.6 [6.0; 11.7]	10.2 [5.7; 13.7]	0.75
			6
Пациенты с эпизодами постпрандиальной гипогликемии (n, %)	5 (29,4%)	6 (35,3%)	0.71
			4

Рисунок № 10. Уровень постпрандиальной гликемии у пациентов с нарушением МЭФ желудка через 6 недель в основной и контрольной группах (N₁=17; N₂=17; Me, ммоль/л).



3.5.4. Динамика показателей психоэмоционального статуса и качества жизни пациентов через 6 недель

При оценке выраженности депрессии в группе пациентов с нарушением МЭФ желудка через 6 недель как на фоне терапии итопридом, так и в контрольной группе статистически значимой динамики показателей не отмечено (таблица № 26).

Таблица № 26. Динамика показателей по оценке депрессии у пациентов с нарушением МЭФ желудка через 6 недель в основной и контрольной группах ($N_1=17$; $N_2=17$; Me [25; 75], баллы).

	Группы	Исходно	Через 6 недель	Критерий значимости (Z; p)
Шкала депрессии Бека	Основная группа	13 [3,5; 21,5]	7 [3,5; 13]	-0,848; 0,396
	Контрольная группа	17 [10; 21]	12 [8; 17]	-1,391; 0,107
	p		> 0,05, M- U	

Согласно полученным данным, через 6 недель по всем шкалам опросника SF-36 показатели КЖ у группы пациентов, получающих терапию

итопритом, так и в контрольной группе статистически значимо не отличались от исходных показателей (рис. № 11, 12), хотя медиана баллов в основной группе через 6 недель была выше практически по всем шкалам.

Рисунок № 11. Динамика показателей шкалы качества жизни SF-36 у пациентов с нарушением МЭФ желудка через 6 недель в основной группе (N=17).

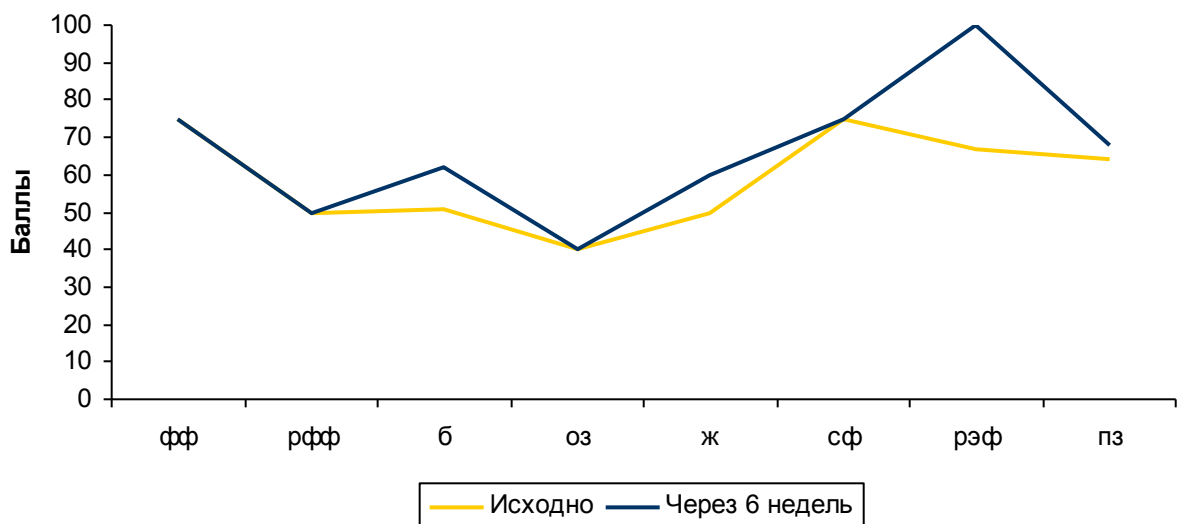
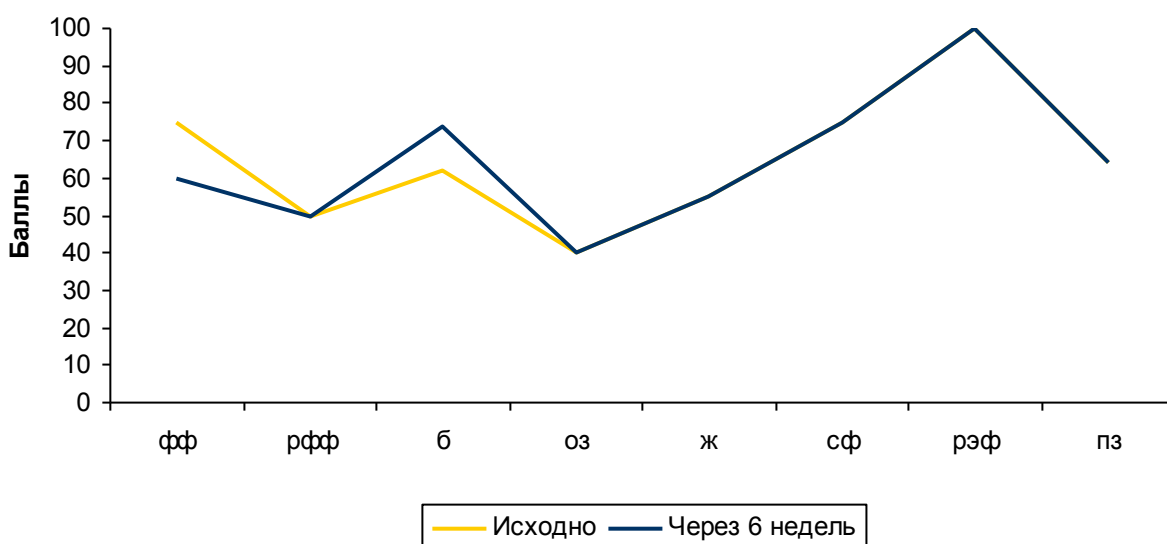


Рисунок № 12. Динамика показателей шкалы качества жизни SF-36 у пациентов с нарушением МЭФ желудка через 6 недель в контрольной группе (N=17).



За время исследования побочных эффектов и нежелательных явлений мы не наблюдали.

Глава 4. Обсуждение полученных результатов

Раздел 4.1. Нарушение МЭФ желудка и ГИ симптомов у пациентов с СД 1 типа с другими формами ДАН.

Нарушение МЭФ желудка является частым осложнением СД [86, 112, 137]. За рубежом были проведены исследования, оценивающие распространенность нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД как 1 типа, так и 2 типа, однако в Российской Федерации таких исследований не проводилось, что послужило обоснованием проведения исследования, направленного на изучение частоты встречаемости нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД 1 типа с другими формами ДАН, выявления возможных предикторов/маркеров этого нарушения и оценки его консервативного лечения.

В настоящее время «золотым стандартом» обследования пациентов для диагностики нарушения МЭФ желудка является сцинтиграфия [133, 142]. Однако сцинтиграфия желудка имеет ряд недостатков, включая воздействие

радиации и наличие специального оборудования, высокую стоимость (от 8000 рублей) [35-36]. Дыхательный тест с использованием октановой кислоты, меченной стабильным изотопом углерода C13, является альтернативным методом определения МЭФ желудка. Этот относительно недорогой метод (от 1200 рублей) метод доказал свою пригодность для диагностики нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД в клинических исследованиях [87, 124, 142-143].

В наше исследование были включены 84 пациента (34 мужчины и 50 женщин) с СД 1 типа. У всех пациентов были диагностированы другие формы ДАН. Выбор нами такой группы пациентов основан на том, что в ряде исследований определялась распространенность нарушения МЭФ желудка у пациентов как с СД 1 типа, так и с СД 2 типа [24, 67, 112, 122, 126], однако не было проведено ни одного исследования, которое включало пациентов с таким тяжелым осложнением СД, как ДАН. Также в исследованиях диагностировали только кардиальную форму ДАН, не определяя при этом другие формы ДАН [24, 67, 81, 97, 99]. Во многих исследованиях показано, что распространенность нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД значительно выше, чем в группах контроля [24, 38, 67, 86, 112, 122], в связи с чем для определения распространенности нарушения МЭФ желудка лиц, не болеющих СД в работу не включали.

Важно отметить, что практически все пациенты не знали о существовании такого осложнения СД, как нарушение МЭФ желудка, при этом у большинства пациентов были жалобы, расцененные как ГИ симптомы.

По данным дыхательного теста нарушение МЭФ желудка в группе пациентов с СД 1 типа с другими формами ДАН выявлено в 45,2% случаев. Эти результаты близки к данным исследования Sfarti и соавт. [126]. Авторы включили в исследование пациентов с СД 1 типа независимо от наличия ГИ симптомов и длительности заболевания и людей, не болеющих СД. По данным дыхательного теста нарушение МЭФ желудка выявлено у 37,7% пациентов с СД 1 типа, что значимо выше, чем в группе контроля (8,3%;

$p < 0,05$). Похожие данные представлены и в работе Block и соавт. [24]. При этом выявлено снижение МЭФ желудка у 40% пациентов с СД 1 типа ($n=42$). Следует отметить, что в исследование включали пациентов с СД независимо от наличия ГИ симптомов и длительности течения СД. Matsumoto и соавт. [96] продемонстрировали более частое нарушение МЭФ желудка у пациентов с СД 1 и 2 типа по сравнению с людьми, не болеющими СД, и то, что нарушение МЭФ желудка у пациентов с СД 1 типа значительнее, чем у пациентов с СД 2 типа. Об этом сообщается и в других работах [29, 51, 64, 100].

Наше исследование выявило значительную распространенность ГИ симптомов у обследованных пациентов: жалобы по данным анкетирования предъявили 97,6% (82 из 84) пациентов.

Нарушение МЭФ желудка при СД – редко обсуждаемое осложнение СД и возможность связать ГИ симптоматику с нарушением моторики представляется весьма интересным.

В исследовании Bytzer и соавт., было показано, что при СД распространенность ГИ симптомов выше, чем в популяции, при этом у пациентов с СД 2 типа эти симптомы распространены чаще, чем при СД 1 типа [30]. Преобладание ГИ симптоматики при СД отмечено и в других исследованиях [59, 63, 126].

В работе Janatuinen и соавт. использовался анкетный опрос 89 пациентов с СД 1 типа, 481 пациент с СД 2 типа и контрольная группа из людей, не болеющих СД – 635 человек. Достоверных отличий распространенности и спектра ГИ симптомов у пациентов с СД и в популяции выявлено не было [62]. Впоследствии Maleki и соавт. также изучали эпидемиологию ГИ симптомов у пациентов с СД. В этом исследовании также не обнаружено отличий в распространенности ГИ симптомов у пациентов с СД с людьми, не страдающими СД [94]. Однако оба исследования не оценивали ни МЭФ желудка, ни психоэмоциональный статус пациентов.

Более того, в недавнем исследовании Tseng и соавт. показано, что частота встречаемости ГИ симптомов в группе пациентов с СД меньше, чем в

контрольной [138]. Полученные данные, вероятно, связаны с выборкой пациентов: количество пациентов с СД составило около 800 человек, в то время как в контрольной группе количество пациентов составило 7000.

Раздел 4.2. Предикторы и маркеры нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД 1 типа с другими формами ДАН.

При поиске предикторов/маркеров нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД 1 типа и другими формами ДАН мы проанализировали возможное влияние пола, возраста, длительности СД на развитие нарушения МЭФ желудка, кроме того, мы оценивали связь различных ГИ симптомов, показателей гликемического контроля, ассоциацию других поздних осложнений СД с нарушением МЭФ желудка.

При оценке влияния длительности течения СД на МЭФ желудка, мы не нашли связи между длительностью СД и нарушением МЭФ желудка; также не выявлена связь между возрастом пациентов и нарушением МЭФ желудка, что соответствует результатам исследований, проведенных Block и соавт., Jones и соавт., Merio и соавт., Punkkinen и соавт., в которых также не выявлена связь нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД с возрастом пациента и длительностью заболевания [24, 67, 99, 112].

В ряде ранее опубликованных исследований выявлено различие во времени эвакуации пищи из желудка в зависимости от половой принадлежности: нарушение МЭФ желудка чаще встречается среди женщин [67, 74, 122]. Возможно, это связано с гормональными различиями двух полов: недавние исследования выявили влияние окситоцина и эстрадиола на МЭФ желудка [27]. В нашем исследовании при рассмотрении распределения больных в группах по половому признаку достоверных различий не обнаружено ($p=0,865$). По этим результатам можно считать, что ни пол, ни возраст пациента, ни длительность течения СД не являются предикторами развития нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД 1 типа.

При анализе выраженности ГИ симптомов у обследованных пациентов отмечено, что выраженность ГИ симптомов была статистически значимо выше при нарушении МЭФ желудка, чем при нормальной МЭФ желудка: 10 [4; 16] vs. 6 [3; 9] баллов ($p=0,006$). Таким образом, пациенты с нарушением МЭФ желудка испытывали диспепсию как легкой, так и средней тяжести, в то время как у пациентов без нарушения МЭФ желудка диспепсия была только легкой степени.

Мы установили, что в группе пациентов с нарушением МЭФ желудка преобладали ощущение жжения в эпигастральной области ($p<0,05$), тошнота/рвота ($p<0,05$) и отрыжка ($p<0,05$). Можно полагать, что нарушение МЭФ желудка ассоциировано с симптомами желудочной диспепсии вследствие нарушения аккомодации и антродуоденальной координации.

Всем пациентам при ЭГДС была исключена язва желудка и двенадцатиперстной кишки, рак желудка, НПВП-гастропатия. Таким образом, в соответствии с Римскими критериями IV, такие симптомы как жжение в эпигастральной области, ощущение быстрого насыщения и тяжести после еды позволяют считать, что у пациентов был постпрандиальный дисстресс-синдром, а наличие боли в эпигастральной области, ассоциированное с приемом пищи – синдром эпигастральной боли.

В исследовании Jones и соавт. [67] диагностирована корреляционная связь нарушения МЭФ желудка со вздутием живота, в то время как Samson и соавт. [122] установили, что нарушение МЭФ желудка чаще встречается у пациентов с эпигастральным болевым синдромом.

При этом некоторые исследования не выявили связи между ГИ симптомами и нарушением МЭФ желудка у пациентов с СД. Такая разнородность данных может быть объяснена особенностями выборки пациентов (объем выборки, включение в исследование пациентов только с наличием ГИ симптомов) и использованием различных по информативности методов диагностики МЭФ желудка.

Интересно, что и для пациентов с ФД также помимо жалоб, соответствующих критериям ФД, характерно большое количество других симптомов со стороны ЖКТ.

Одной из основных причин развития ДАН является поражение как самих волокон блуждающего нерва, так и нарушения его кровоснабжения вследствие поражение *vasa nervorum*. В связи с этим, нами был проведен поиск корреляционных связей между нарушением МЭФ желудка у пациентов с СД 1 типа и другими формами ДАН, а также такими поздними осложнениями СД как микроангиопатия и нейропатия. Кардиальная форма ДАН – наиболее изученная и клинически значимая форма ДАН. Ранние проявления кардиальной формы ДАН могут быть выявлены при проведении неинвазивных тестов. Кардиоваскулярные тесты чувствительны, легковыполнимы и позволяют точно диагностировать ДАН.

Нами не выявлено влияния как остальных форм ДАН (кардиальная и урогенитальная формы ДАН, стопа Шарко, отсутствие распознавания гипогликемии), так и других поздних осложнений СД (ретинопатия, нефропатия, периферическая полинейропатия) на МЭФ желудка у пациентов с СД 1 типа. Полученные результаты согласуются с рядом других исследований, в которых не найдены ассоциации нарушения МЭФ желудка с другими поздними осложнениями СД [24, 67, 88, 126].

Следует отметить, что Коjсаг и соавт. [78] описали корреляционную связь между нарушением МЭФ желудка и наличием диабетической нефропатии и ретинопатии. В исследовании Keshavarzian и соавт., Kotani и соавт. [73, 97] выявлена связь нарушения МЭФ желудка как с диабетической дистальной нейропатией, так и с кардиальной формой ДАН. Возможно, что отличие наших результатов от результатов других исследований связано с особенностями выборки пациентов (включение пациентов с наличием ДАН, объем выборки).

В литературе широко дискутируется вопрос о корреляции показателей углеводного обмена с нарушением МЭФ желудка у пациентов с СД.

Гипергликемия, безусловно, является пусковым механизмом в развитии поздних осложнений СД. В связи с этим мы проанализировали основные показатели углеводного обмена у всех пациентов, включенных в исследование. При оценке уровня гликемии натощак и гликированного гемоглобина не было отмечено статистически значимых различий между показателями углеводного обмена и нарушением МЭФ желудка. Это может быть объяснено тем, что поддержание компенсации углеводного обмена предотвращает появление поздних осложнений СД, но если у пациента уже есть стойкое нарушение МЭФ желудка, то показатели состояния углеводного обмена уже не коррелируют с этим нарушением и не могут отражать нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД.

В ходе обследования также был проведен сравнительный анализ динамики постпрандиального уровня гликемии. При этом обращает на себя внимание более пологая кривая гликемии при нарушении МЭФ желудка, чем при нормальной МЭФ желудка, что, вероятно, связано с более поздним поступлением углеводов в кишечник. Однако в обеих группах значимых различий в уровне постпрандиальной гликемии нет.

По данным литературы, у пациентов с СД и нарушением МЭФ желудка высокая частота развития постпрандиальной гипогликемии. В связи с этим в изучаемых группах определили количество пациентов, испытывающих гипогликемию во время проведения дыхательного теста. Так, в группе пациентов с нарушением МЭФ желудка их было 15 человек (39,5%), а в группе пациентов с нормальной МЭФ желудка – 9 человек (19,6%). Гипогликемию пациенты купировали приемом двух легкоусвояемых ХЕ (4 куса сахара), что не влияло на показания дыхательного теста. Различия между группами в нашем исследовании не были статистически значимыми.

Для определения маркеров/предикторов нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД 1 типа с другими формами ДАН мы использовали многофакторный анализ. При включении в модель всех возможных маркеров/предикторов нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД 1 типа

(возраст, пол, длительность СД, ГИ симптомы, наличие поздних осложнений СД, показатели углеводного обмена) отмечено, что маркерами нарушения МЭФ желудка могут быть только ГИ симптомы. В частности, мы выявили только 2 маркера нарушения МЭФ желудка: тошнота/рвота – отношение шансов 3,0 (1,2; 7,7; 95%ДИ) и отрыжка - отношение шансов 4,1 (1,3; 12,9; 95%ДИ).

Суммируя полученные результаты, можно сказать, что текущее состояние углеводного обмена, стаж заболевания, пол и возраст пациента, другие специфические диабетические осложнения нельзя рассматривать как маркеры/предикторы нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД 1 типа с ДАН. Маркерами нарушения МЭФ желудка могут быть только ГИ симптомы.

Таким образом, только подробный анализ клинической картины, жалоб пациента с помощью вопросника для диагностики ГИ симптомов у пациентов с СД 1 типа позволяет заподозрить нарушение МЭФ желудка.

4.3. Психоэмоциональный статус и КЖ пациентов с СД 1 типа с нарушением МЭФ желудка

Принимая во внимание, что в генезе жалоб пациента часто оказывает большое влияние именно личностные особенности пациента мы оценили психоэмоциональный статус и КЖ пациентов.

При оценке психоэмоционального статуса пациентов при помощи шкалы депрессии Бека нами была выявлена депрессия легкой степени в обеих группах, при этом показатели депрессии не отличались в обеих группах. Депрессия у пациентов с СД 1 типа с ДАН, вероятно, связана с наличием у пациентов поздних осложнений СД и длительностью заболевания. При этом нарушение МЭФ желудка не приводит к увеличению выраженности депрессии. В связи с тем, что депрессивные расстройства у этих пациентов могут быть связаны не столько с наличием самого нарушения МЭФ желудка, а связанных с ним ГИ симптомов, мы оценили влияние выраженности диспепсии на наличие депрессии. Анализ результатов ответов вопросника

показал, что депрессивные расстройства не отличаются у пациентов с легкой и средней выраженностью диспепсии.

В литературе нет исследований, оценивающих уровень депрессивных расстройств у пациентов с СД с нарушением МЭФ желудка.

Следует отметить, что практически у всех пациентов с ФД выявляются те или иные нарушения психоэмоциональной сферы, которые зачастую коррелируют с показателями инструментальных методов исследования нарушения МЭФ желудка [9].

Результаты проведенного нами исследования продемонстрировали отсутствие влияния нарушения МЭФ желудка на КЖ пациентов с СД 1 типа. Однако, следует отметить, что медиана баллов по всем шкалам опросника КЖ SF-36 была ниже у пациентов с нарушением МЭФ желудка, чем у пациентов с нормальной МЭФ желудка. Возможно, более низкие показатели КЖ могут быть отмечены у пациентов с выраженным нарушением МЭФ желудка при применении парентерального питания, необходимости хирургического лечения, что, однако, требует проведения дальнейших исследований.

4.4. Влияния терапии инсулином на ГИ симптомы, объективные показатели нарушения МЭФ желудка, гликемический контроль, КЖ и психоэмоциональное состояние пациентов.

Терапия прокинетиками остается в настоящее время основой лечения нарушения МЭФ желудка. Следует отметить, что в исследовании Laway В.А. показано, что при достижении целевых показателей углеводного обмена у пациентов с СД 2 типа возможно и улучшение показателей МЭФ желудка [86]. Такие результаты, вероятнее всего, связаны с преходящим нарушением МЭФ желудка у пациентов с высокими показателями гликемии.

У тех пациентов, у которых уже имеется стойкое нарушение МЭФ желудка на фоне достижения и поддержания целевых показателей гликемии возможна стабилизация объективных показателей нарушения МЭФ желудка, но не улучшения этих показателей. Так Bharucha А. и соавт. [28] не выявили

улучшения показателей МЭФ желудка на фоне достижения целевых показателей углеводного обмена. Поэтому такие пациенты могут нуждаться в терапии прокинетическими препаратами.

Прокинетик итоприд (Ганатон) применяется в гастроэнтерологической практике в том числе и для лечения пациентов с ФД. Так, по данным Ивашкина В.Т. и соавт. [5] Ганатон способствует полному исчезновению жалоб у 46,6% пациентов с ФД и значительному уменьшению их выраженности у 47,8%. Ганатон оказывает хороший эффект и в отношении других функциональных гастроэнтерологических жалоб (тошноты, изжоги, метеоризма, расстройств стула), часто сопутствующих ФД [5].

В проведенном нами исследовании выявлено положительное влияние терапии итопридом на МЭФ желудка у пациентов с СД 1 типа. Суммируя результаты терапии прокинетиком в основной группе пациентов (17 человек), были получены следующие результаты: в основной группе пациентов отмечено статистически значимое уменьшение времени эвакуации пищи из желудка ($T_{1/2}$): исходно медиана 89,0 [82,3; 101,0] vs. 53,0 [45,0; 78,6] мин. ($p < 0,001$), при этом в контрольной группе $T_{1/2}$ не изменилась: исходно медиана 90,5 [83,3; 107,6] vs. 81,5 [56,6; 123,3] мин. ($p = 0,290$). По количеству пациентов, достигших нормализации скорости эвакуации пищи из желудка группы между собой не различались ($p = 0,163$). Это связано с тем, что восстановление скорости эвакуации пищи из желудка произошло у пациентов контрольной группы, имеющих незначительное нарушение МЭФ, в то время как в основной группе восстановление скорости эвакуации пищи произошло у пациентов, имеющих более значительное нарушение МЭФ желудка. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности итоприда в улучшении объективных показателей МЭФ желудка у пациентов с СД 1 типа.

Результатом улучшения скорости эвакуации пищи из желудка в ДПК на фоне терапии итопридом явилось уменьшение медианы суммы баллов ГИ симптомов: 11 [6; 16,5] vs. 4 [3; 9] баллов ($p = 0,011$), что связано как с уменьшением распространенности, так и выраженности ГИ симптомов. Таким

образом, если до начала терапии итопридом половина пациентов основной группы испытывала диспепсию средней степени тяжести, то через 6 недель таких пациентов осталось не более 25%.

Более того, на фоне терапии итопридом уже через 6 недель отмечено статистически значимое снижение встречаемости таких ГИ симптомов, как изжога ($p=0,013$), что связано с действием итоприда на нижний пищеводный сфинктер и диарея или обстипация ($p=0,005$).

Исходя из механизма действия, а также литературных данных об успешном применении итоприда при гастроэзофагальной рефлюксной болезни, можно считать, что прием итоприда оказал позитивное действие на тонус нижнего пищеводного сфинктера, что позволило в значительной мере уменьшить количество забросов желудочного содержимого в пищевод и, тем самым, уменьшить возникновение изжоги.

Влияние итоприда на такие «кишечные», т.е. обусловленные нарушением моторики кишечника, симптомы, как диарея и обстипация, вероятнее всего, связаны с воздействием препарата на верхние отделы ЖКТ, так как на моторику кишечника заметного воздействия препарат не оказывает.

Воздействие итоприда на тоническое и кинетическое состояние желчевыводящих путей можно считать основной причиной снижения частоты встречаемости таких симптомов, как диарея и обстипация. Нормализация моторики желчного пузыря, как правило, сопровождается синхронизированным с поступлением пищевой массы в ДПК выделением желчи, а это оптимизирует и моторику тонкой и толстой кишки, и способствует нормализации химического и микробиологического статуса кишечника. Снижение жалоб на диарею или обстипацию при приеме итоприда обусловлено и нормализацией такого проявления ДАН, как нарушение МЭФ желудка. Адекватная эвакуация желудочного содержимого в тонкий отдел кишечника – важный фактор, обеспечивающий моторику кишечника.

В контрольной группе ни распространенность, ни выраженность ГИ симптомов не изменились: медиана 8 [5,5; 14,5] vs. 8 [3,5; 12,5] баллов ($p=0,552$).

Анализ динамики состояния углеводного обмена в показал, что через 6 недель значимых отличий между группами (основной и контрольной) по уровню гликемии как натощак ($p=0,756$), так и во время исследования не было ($p>0,05$). Также как и при оценке уровня фруктозамина ($p=0,084$) и частоты эпизодов постпрандиальной гипогликемии ($p=0,714$) также не отмечено достоверной статистической разницы между группой пациентов, получающих итоприд и контрольной группой пациентов. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии влияния терапии итопридом в течение 6 недель на показатели углеводного обмена у пациентов с СД 1 типа с нарушением МЭФ желудка, несмотря на значимое улучшение времени эвакуации пищи из желудка ($p=0,031$).

Показатели психоземotionalного статуса через 6 недель значимо не изменились ($p>0,05$). При использовании общего опросника КЖ SF-36 по всем шкалам опросника показатели в обеих группах не отличались, что может быть связано с тем, что опросник ориентирован на общие показатели КЖ пациентов, а не конкретно на ГИ симптомы.

С клинической точки зрения, большую значимость имеет как само улучшение скорости эвакуации пищи из желудка в ДПК у пациентов с СД 1 типа, так и связанное с ним снижение выраженности ГИ симптомов. Поэтому пациентам с СД 1 типа с нарушением МЭФ, у которых есть ГИ симптомы, возможно рекомендовать терапию итопридом в суммарной суточной дозе 150 мг.

Выводы:

1. Частота встречаемости гастроинтестинальных симптомов достигает 98%, а нарушение МЭФ желудка регистрируется примерно у половины лиц с СД 1 типа с другими формами ДАН.
2. Гастроэнтерологические проявления нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД 1 типа соответствуют критериям Римского консенсуса IV функциональной диспепсии: постпрандиальный дистресс-синдром в 86% случаев, синдром боли в эпигастральной области в 40% случаев.
3. Маркерами нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД 1 являются жалобы на тошноту/рвоту и/или отрыжку, в то время как текущее состояние углеводного обмена, длительность СД и другие поздние осложнения СД таковыми не являются.
4. Изотопный дыхательный тест с C^{13} -каприловой кислотой позволяет определить роль нарушения МЭФ желудка в генезе гастроинтестинальных жалоб и возникновения постпрандиальной гипогликемии.

5. При умеренном нарушении МЭФ желудка психоэмоциональный статус пациента имеет большее влияние на выраженность клинических проявлений функциональной диспепсии по сравнению со степенью изменения МЭФ желудка.
6. У пациентов с СД 1 типа с нарушением МЭФ желудка терапия итопридом в суммарной суточной дозе 150 мг позволяет улучшить скорость эвакуации пищи из желудка в 71% наблюдений по результатам дыхательного теста.
7. Терапия итопридом у пациентов с СД 1 типа и нарушением МЭФ желудка сопровождается улучшением клинических проявлений функциональной диспепсии и других гастроинтестинальных симптомов, обусловленных нарушением МЭФ желудка.
8. Улучшение эвакуации пищи из желудка при приеме итоприда у пациентов с СД 1 типа и нарушением МЭФ желудка не приводит к позитивной динамике показателей углеводного обмена.
9. У пациентов с СД 1 типа с нарушением МЭФ желудка качество жизни не отличается от КЖ пациентов с СД 1 типа без нарушения МЭФ желудка.

Практические рекомендации:

1. При наличии у пациентов с СД 1 типа жалоб на отрыжку и/или тошноту/рвоту в план обследования целесообразно включать исследование МЭФ желудка с помощью дыхательного теста.
2. Терапия прокинетиком итопридом может эффективно применяться для достижения целевых показателей МЭФ желудка и снижения встречаемости и выраженности ГИ симптомов у пациентов с СД 1 типа с нарушением МЭФ желудка.

Список литературы

1. Гришина В.Г. Изотопный тест дыхания / Гришина В.Г., Невмержицкий В.И., Свирщевский Е.Б. // В сб.: «ИЗОТОПЫ. Свойства. Получение. Применение». В 2-х томах. Под редакцией В.Ю. Баранова – Москва: Физматлит, 2005.
2. Ивашкин В.Т. Эффективность применения Ганатона (итоприда гидрохлорида) в лечении больных функциональной диспепсией / Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С. // Фарматека. - 2009. - № 13. - С. 1- 4.
3. Ивашкин В.Т. Методические рекомендации по обследованию и лечению больных с нарушениями двигательной функции желудка / Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. // Москва, 2008 - 30с.
4. Ивашкин В.Т. Физиологические основы моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта / Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев А.И. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии - 2007.- № 5 - С. 4-10.
5. Ивашкин В.Т. Эффективность применения Ганатона (итоприда гидрохлорида) в лечении больных функциональной диспепсией / Ивашкин

- В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С. // Фарматека. 2009. - №13 – С. 50-54.
6. Ивашкин В.Т. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии / Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Картавенко И.М., Киприанис В.А., Охлобыстина О.З., Новожилов Н.В. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2012. - Т. 22. - № 3. - С. 80-92.
 7. Ильин Е.П. Эмоции и чувства / Ильин Е.П. // СПб.: «Питер» - 2001. - 752с.
 8. Калягин В.А. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) / Калягин В.А. // Логопсихология: учеб. пособие для студ. высш. учеб. Заведений. Под редакцией В.А.Калягина, Т.С.Овчинниковой. Москва: Академия - 2006.- 320 с.
 9. Колесников Д.Б. Роль депрессии в формировании симптомов функциональной диспепсии / Колесников Д.Б., Рапопорт С.И., Вознесенская Л.А., Расулов М.И. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2011.- Т. XXI.- № 4 - С. 22–26.
 10. Лейтес Ю.Г. Моторно-эвакуаторные нарушения верхних отделов пищеварительной системы как проявление автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 1 типа / Лейтес Ю.Г., Невмержицкий В.И., Клефтортова И.И. // Сахарный диабет. - 2007. - №2. - С. 25-32.
 11. Маев И.В. Перспективы применения нового прокинетики с двойным механизмом действия в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Маев И.В., Самсонов А.А., Одинцова А.Н., Белявцева Е.В., Задорова М.Г. // Фарматека. -2009. - № 2. - С. 1–5.
 12. Маев И.В. Эффективность использования нового прокинетики с двойным механизмом действия итоприда гидрохлорида у больных функциональной диспепсией / Маев И.В., Самсонов А.А., Трухманов А.С. Голубев Н.Н., Иванченко Е.А. // Consilium medicum / приложение Гастроэнтерология. - 2008. - №2. - С.33-38.

13. Малкина-Пых И. Г. Экстремальные ситуации / Малкина-Пых И. Г. // Справочник практического психолога. Москва: Эксмо. - 2005. - 960 с.
14. Новик А.А. Исследование качества жизни в медицине / Новик А.А., Ионова Т.И. // Учебное пособие под ред. Ю.Л. Шевченко. Москва: Гэотар-Медия. - 2004. - 304с.
15. Шептулин А.А. Нарушение двигательной функции желудка и возможности применения нового прокинетики итроприда в их лечении / Шептулин А.А. // Consilium medicum. - 2008. - Т.9. - № 7. - С.9-13.
16. Abel T.L. Treatment of gastroparesis: a multidisciplinary clinical review / Abel T.L., Bernstein R.K., Cutts T., Farrugia G., Forster J., Hasler W.L., McCallum R.W., Olden K.W., Parkman H.P., Parrish C.R., Pasricha P.J., Prather C.M., Soffer E.E., Twillman R., Vinik A.I. // Neurogastroenterol Motil. - 2006. - V. 18. - P. 263-283.
17. Alam U. Diabetic gastroparesis: Therapeutic options / Alam U., Asghar O., Malik R.A // Diabetes Therapy. - 2010. - V. 1. - Iss.1. - P. 32-43.
18. Anand C. Gastric electrical stimulation is safe and effective: a long-term study in patients with drug-refractory gastroparesis in three regional centers / Anand C., Al-Juburi A., Familoni B., Rashed H., Cutts T., Abidi N., Johnson W.D., Minocha A., Abell T.L. // Digestion - 2007. - V. 75. - P. 83-89.
19. Annese V. Gastrointestinal motor dysfunction, symptoms, and neuropathy in noninsulin-dependent (type 2) diabetes mellitus / Annese V., Bassotti G., Caruso N., De Cosmo S., Gabbrielli A., Modoni S., Frusciante V., Andriulli A. // J Clin Gastroenterol. - 1999. - V. 29. - P.171-177.
20. Arts J. Clinical trial: a randomized-controlled crossover study of intrapyloric injection of botulinum toxin in gastroparesis / Arts J., Holvoet L., Caenepeel P., Bisschops R., Sifrim D., Verbeke K., Janssens J., Tack J. // Aliment Pharmacol Ther. - 2007. - V. 26. - P. 1251-1258.
21. Aydemir S. The effect of *Helicobacter pylori* on insulin resistant / Aydemir S., Bayraktaroglu T., Sert M., Sokmen C., Atmaca H., Mungan G., Gun B.D., Borazan A., Ustundag Y. // Dig. Dig. Sci. - 2005. - V. 50. - P. 2090-2093.

22. Basque J-R. Efficacy of itopride hydrochlorid on gastric emptying in patients with diabetic gastroparesis / Basque J-R., Kikuchi Y., Ohtsubo T., Sarashina G., Nakamura H. // *Gastroenterology*. - 2005. - V. 128. - P. 969.
23. Bharucha A.E. Relationship between clinical features and gastric emptying disturbances in diabetes mellitus / Bharucha A.E., Camilleri M., Forstrom L.A., Zinsmeister A.R. // *Clin Endocrinol (Oxf)*. - 2009. - V. 70. - P. 415–420.
24. De Block C.E. Delayed gastric emptying and gastric autoimmunity in type 1 diabetes / De Block C.E., De Leeuw I.H., Pelckmans P.A., Callens D., Máday E., Van Gaal L.F. // *Diabetes Care*. - 2002. - V. 25. - Iss. 5. - P. 912-7.
25. Bloomgarden Z.T. Gastrointestinal and dietary aspects of diabetes / Bloomgarden Z.T. // *Diabetes Care*. - 2003. - V. 26. - P. 2941–2946.
26. Boas I. Diseases of the Stomach / Boas I. // Ninth Edition. Leipzig, Georg Thieme. - 1925. - P. 200.
27. Borg J. Gastroparesis is associated with oxytocin deficiency, oesophageal desmotility with hyperCCKemia, and autonomic neuropathy with hypergastrinemia / Borg J., Melander O., Johansson L., Uvnäs-Moberg K., Rehfeld J.F., Ohlsson B. // *BMC Gastroenterol*. - 2009. - V. 9. - P. 17.
28. Bharucha A. Relationship Between Glycemic Control and Gastric Emptying in Poorly Controlled Type 2 Diabetes / Bharucha A., Kudva Y., Basu A., Camilleri M., Low P.A., Vella A., Zinsmeister A.R. // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2014. - V. 14. - P. 1046-45
29. Braden B. The [13C]acetate breath test accurately reflects gastric emptying of liquids in both liquid and semisolid test meals / Braden B., Adams S., Duan L.P., Orth K.H., Maul F.D., Lembcke B., Hör G., Caspary W.F. // *Gastroenterology*. - 1995. - V. 108. - Iss. 4. - P. 1048-55.
30. Bytzer P. Prevalence of Gastrointestinal Symptoms Associated With Diabetes Mellitus. A Population-Based Survey of 15 000 Adults / Bytzer P., Talley N.J., Leemon M., Young L.J., Jones M.P., Horowitz M. // *Arch Intern Med*. - 2001. - V. 161. - P.1989-1996.

31. Camilleri M. Integrated upper gastrointestinal response to food intake / Camilleri M. // *Gastroenterology*. - 2006. - V.131. - P. 640–658
32. Camilleri M. Clinical practice (Diabetic gastroparesis) / Camilleri M. // *N Engl J Med*. - 2007. - V.356. - P. 820–829.
33. Camilleri M. The Stomach in Diabetes: From Villain to Ally /Camilleri M. // *Clinical Gastroenterology and Hepatology* - 2009. - V. 7. - Iss.3. - P. 285-287.
- 34.Chen C.Y. Modulation of ingestive behavior and gastrointestinal motility by ghrelin in diabetic animals and humans / Chen C.Y., Fujimiya M., Laviano A., Chang F.Y., Lin H.C., Lee S.D. // *J Chin Med Assoc*. - 2010. - V. 73. - Iss. 5. - P. 225–229.
- 35.Chey W.D. Gastric emptying characteristics of a novel (13)C-octanoate-labeled muffin meal / Chey W.D., Shapiro B., Zawadski A., Goodman K. // *J Clin Gastroenterol*. - 2001. - V. 32. - Iss.5. - P. 394-399.
- 36.Choi M.G. Reproducibility and simplification of 13C-octanoic acid breath test for gastric emptying of solids / Choi M.G., Camilleri M., Burton D.D., Zinsmeister A.R., Forstrom L.A., Nair K.S. // *Am J Gastroenterol*. - 1998. - V. 93. - Iss. 1. - P. 92-98.
37. Choi M.G. [13C]octanoic acid breath test for gastric emptying of solids: accuracy, reproducibility, and comparison with scintigraphy / Choi M.G., Camilleri M., Burton D.D., Zinsmeister A.R., Forstrom L.A., Nair K.S. // *Gastroenterology*. - 1997. - V. 112.- Iss.4. - P. 1155-1162.
- 38.Cucchiara S. Gastric emptying delay and gastric electrical derangement in IDDM / Cucchiara S., Franzese A., Salvia G., Alfonsi L., Iula V.D., Montisci A., Moreira F.L. // *Diabetes Care*. - 1998. - V.21. - Iss. 3. - P.438–443.
39. Cummings D.E. Gastrointestinal surgery as a treatment for diabetes / Cummings D.E., Flum D.R. // *JAMA*. - 2008. - V.299. - P.341–343.
- 40.Dore M.P. Diabetes mellitus and Helicobacter pylori infection / Dore M.P., Bilotta M., Malaty H.M., Pacifico A., Maioli M., Graham D.Y., Realdi G. // *Nutrition*. - 2000. - V. 16. - Iss. 6. - P. 407-410.

41. Dostalek M. Effect of Diabetes Mellitus on Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Drugs / Dostalek M., Akhlaghi F., Puzanovova M // *Clinical Pharmacokinetics* - 2012. - V. 51. - Iss. 8. - P. 481-499.
42. Ejskjaer N.T. Novel surgical treatment and gastric pathology in diabetic gastroparesis / Ejskjaer N.T., Bradley J.L., Buxton-Thomas M.S., Edmonds M.E., Howard E.R., Purewal T., Thomas P.K., Watkins P.J. // *Diabet Med.* - 1999. - V. 16. - Iss. 6. - P. 488-495.
43. Feinle C. Scintigraphic validation of a magnetic resonance imaging method to study gastric emptying of a solid meal in humans / Feinle C., Kunz P., Boesiger P., Fried M., Schwizer W. // *Gut.* - 1999. - V. 44. - P. 106–111.
44. Ferroir. J. The diabetic stomach / Ferroir. J. // *Thesis in medicine.* - Paris. - 1937.
45. Forgacs I. Diabetes and the gastrointestinal tract / Forgacs I., Patel V. // *Medicine.* - 2011. - V. 39. - Iss. 5. - P. 288-292.
46. Forster J. Absence of the interstitial cells of Cajal in patients with gastroparesis and correlation with clinical findings / Forster J., Damjanov I., Lin Z., Sarosiek I., Wetzel P., McCallum R.W. // *Gastrointest Surg.* - 2005. - V. 9. - Iss. 1. - P. 102-108.
47. Forster J. Gastric pacing is a new surgical treatment for gastroparesis / Forster J., Sarosiek I., Delcore R., Lin Z., Raju G.S., McCallum R.W. // *Am J Surg.* - 2001. - V. 182. - P. 676-681.
48. Fraser R. Hyperglycaemia slows gastric emptying in type I (insulin dependent) diabetes mellitus / Fraser R.J., Horowitz M., Maddox A.F., Harding P.E., Chatterton B.E., Dent J. // *Diabetologia.* - 1990. - V. 33. - P. 675–680.
49. Friedenberg F.K. Botulinum toxin A for the treatment of delayed gastric emptying / Friedenberg F.K., Palit A., Parkman H.P., Hanlon A., Nelson D.B. // *Am J Gastroenterol.* – 2008. – V. 103. – Iss. 2. – P. 416-23.
50. Gasbarrini A. Insulin-dependent diabetes mellitus affects eradication rate of *Helicobacter pylori* infection / Gasbarrini A., Ojetti V., Pitocco D., Franceschi

- F., Candelli M., Torre E.S., Gabrielli M., Cammarota G., Armuzzi A., Pola R., Pola P., Ghirlanda G., Gasbarrini G. // Eur. J. Gastroenterol Hepatol. - 1999. - V. 11. - P. 713-716.
51. Ghoos Y.F. Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test / Ghoos YF., Maes B.D., Geypens B.J., Mys G., Hiele M.I., Rutgeerts P.J., Vantrappen G. // Gastroenterology. - 1993. - V. 104. - Iss. 6. - P. 1640-1647.
52. Gumaste V. Treatment of gastroparesis: an update / Gumaste V., Baum J. // Digestion. - 2008. - V. 78. - Iss. 4. - P. 173-9.
53. Gungi T. Helicobacter pylori infection significantly increases insulin resistance in the asymptomatic Japanese population / Gunji T., Matsuhashi N., Sato H., Fujibayashi K., Okumura M., Sasabe N., Urabe A. // Am J Gastroenterol. - 2008. - V. 103. - Iss. 12. - P. 3005-10.
54. Gupta S. Effect Of Itopride hydrochloride on QT interval in adult healthy volunteers / Gupta S., Kapoor V. Gupta B. // Clin. Pharmacol. JK-Practitioner. - 2005. - V. 12. - Iss. 4. - P. 207-210.
55. Hasler W.L. Gastroparesis - current concepts and considerations / Hasler W.L. // Medscape J Med. - 2008. - V. 10. - Iss. 1. - P. 16.
56. Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale - a review of validation data and clinical results / Herrmann C. // J Psychosom Res. - 1997. - V. 42. - P. 17-41.
57. Heikkinen M. Association of CagA-positive and CagA-negative *Helicobacter pylori* strains with patients symptoms and gastritis in primary care patients with functional abdominal complaints / Heikkinen M., Mayo K., Mégraud F., Vornanen M., Marin S., Pikkarainen P., Julkunen R. // Scand J Gastroenterol. - 1998. - V. 33. - P. 31-38.
58. Heikkinen M. Etiology of dyspepsia: four hundred unselected consecutive patients in general practice / Heikkinen M., Pikkarainen P., Takala J., Räsänen H., Julkunen R. // Scand J Gastroenterol. - 1995. - V. 6. - P. 519-523.

59. Horowitz M. Relationships between oesophageal transit and solid and liquid gastric emptying in diabetes mellitus / Horowitz M., Maddox A.F., Wishart J.M., Harding P.E., Chatterton B.E., Shearman D.J. // *Eur J Nucl Med.* - 1991. - V.18. - Iss. 4. - P. 229-234.
60. Huizinga J. D. Pathophysiology of GI motility related to interstitial cells of Cajal / Huizinga J. D. // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* - 1998. - V. 275. - P. 381-386.
61. Jaffe J.K. Characteristics of nausea and its effects on quality of life in diabetic and idiopathic gastroparesis / Jaffe J.K., Paladugu S., Gaughan J.P., Parkman HP. // *J Clin Gastroenterol.* - 2011. - V. 45. - Iss. 4. - P. 317-321.
62. Janatuinen E. Gastrointestinal symptoms in middle-aged diabetic patients / Janatuinen E., Pikkarainen P., Laakso M., Pyörälä K. // *Scand J Gastroenterol.* - 1993. - V. 28. - P. 427-432.
63. Jebbink H.J. Relationships between dyspeptic symptoms and gastrointestinal motility in patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus / Jebbink H.J., Bravenboer B., Akkermans L.M., vanBerge-Henegouwen G.P., Smout A.J. // *Diabetologia.* - 1993. - V. 36. - Iss. 10. - P. 948-954.
64. Jonderko K. The reproducibility of $^{13}\text{CO}_2$ measurement / Jonderko K., Kasicka-Jonderko A., Blonska-Fajfrowska B. // *Aliment Pharmacol Ther.* - 2004. - V. 19. - Iss.1. - P.142-144.
65. Jones K.L. Gastric emptying in 'early' non-insulin dependent diabetes mellitus relationship to oral glucose tolerance and appetite / Jones K.L., Horowitz M., Carney B.I., Wishart J.M., Guha S., Green L. // *J Nucl Med.* - 1996. - V. 37. - P.1643-1648.
66. Jones K.L. Blood glucose concentration influences postprandial fullness in IDDM / Jones K.L., Horowitz M., Berry M., Wishart J.M., Guha S. // *Diabetes Care.* - 1997. - V.20. - Iss.7. - P. 1141-1146.
67. Jones K.L. Predictors of Delayed Gastric Emptying in Diabetes / Jones K.L., Russo A., Stevens J.E., Wishart J.M., Berry M.K., Horowitz M. // *Diabetes Care.* - 2001. - V. 24. - Iss. 7. - P. 1264–1269.

68. Jones K.L. Helicobacter pylori infection is not associated with delayed gastric emptying or upper gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus / Jones K.L., Wishart J.M., Berry M., Russo A., Xia H.H., Talley N.J., Horowitz M. // *Dig Dis Sci.* - 2002. - V. 47. - P. 704–709.
69. Jones K.L. Effects of fedotozine on gastric emptying and upper gastrointestinal symptoms in diabetic gastroparesis / Jones K.L., Wishart J.M., Berry M.K., Abitbol J.L., Horowitz M. // *Aliment Pharmacol Ther.* - 2000. - V. 14. - Iss.7. -P.937-943.
70. Kashyap P. Diabetic gastroparesis: what we have learned and had to unlearn in the past 5 years / Kashyap P., Farrugia G. // *Gut.* - 2010. - V. 59. - Iss. 12. - P. 1716-1726.
71. Kassander P. Asymptomatic gastric retention in diabetics (Gastroparesis Diabeticorum) / Kassander P. // *Ann Int Med.* - 1958. - V. 48. - P. 797-812.
72. Kedar A. Gastric Dysmotility and Low Serum Vitamin D Levels in Patients with Gastroparesis / Kedar A., Nikitina Y., Abell K.B., Vedanarayanan V. // *Horm Metab Res.* - 2013. - V. 45. - Iss. 1. - P. 47-53.
73. Keshavarzian A. Gastric emptying in patients with insulin-requiring diabetes mellitus / Keshavarzian A., Iber F.L., Vaeth J. // *Am J Gastroenterol.* - 1997. - V. 82. - Iss.1. - P. 29-35.
74. Knight L.C. Delayed gastric emptying and decreased antral contractility in normal premenopausal women compared with men / Knight L.C., Parkman H.P., Brown K.L., Miller M.A., Trate D.M., Maurer A.H., Fisher R.S. // *Am J Gastroenterol.* - 1997. - V. 92. - P. 968-975.
75. Ko G.T. Gastrointestinal symptoms in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus / Ko G.T., Chan W.B., Chan J.C., Tsang L.W., Cockram C.S. // *Diabet Med.* - 1999. - V. 16. - P. 670-674.
76. Koch K.L. Diabetic gastropathy: gastric neuromuscular dysfunction in diabetes mellitus: a review of symptoms, pathophysiology, and treatment / Koch K.L. // *Dig Dis Sci.* - 1999. - V. 44. - P. 1061–1075.

77. Kojecky V. Helicobacter pylori in patients with diabetes mellitus / Kojecky V., Roubalik J., Bartonikova N. // Vnitr Lek. - 1993. - V. 39. - P. 581–584.
78. Kojkar M.C. Diabetic Gastroparesis in Association with Autonomic Neuropathy and Microvasculopathy / Kojkar M.C., Kayahan I.K., Bavbek N. // Acta Med. Okayama. - 2002. - V. 56. - Iss. 5. - P. 237-243.
79. Kong M.F. Natural History of Diabetic Gastroparesis / Kong M.F., Horowitz M., Jones K.L., Wishart J.M., Harding P.E. // Diabetes Care. - 1999. - V. 22. - Iss. 3. - P. 503–507.
80. Koskenpato J. Helicobacter pylori eradication and standardized 3-month omeprazole therapy in functional dyspepsia / Koskenpato J., Farkkila M., Sipponen P. Helicobacter // Am J Gastroenterol. - 2001. - V. 96. - P. 2866–2872.
81. Kotani K. Clinical assessment of delayed gastric emptying and diabetic complications using gastric emptying scintigraphy: Involvement of vascular disorder / Kotani K, Kawabe J, Kawamura E, Kawano N, Emoto M, Yoshida A, Higashiyama S, Morioka T, Inaba M, Shiomi S. // Clin Physiol Funct Imaging. - 2014. - V.34. – Iss.2. – P.151-8.
82. Krishnan B. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus // Krishnan B., Babu S., Walker J., Walker A.B., Pappachan J.M. // World J Diabetes. - 2013. - V.15. - Iss.4. - P. 51-63.
83. Kunz P. Effect of ingestion order of the fat component of a solid meal on intragastric fat distribution and gastric emptying assessed by MRI / Kunz P., Feinle-Bisset C., Faas H., Boesiger P., Fried M., Steingötter A., Schwizer W. // J Magn Reson Imaging. - 2005. - V. 21. - P.383–390.
84. Kuo B. Comparison of gastric emptying of a non-digestible capsule to a radio-labeled meal in healthy and gastroparetic subjects / Kuo B., McCallum R.W., Koch K.L., Sitrin M.D., Wo J.M., Chey W.D., Hasler W.L., Lackner J.M., Katz L.A., Semler J.R., Wilding G.E., Parkman H.P. // Aliment Pharmacol Ther. - 2008. - V. 27. - P. 186–196.

85. Lacy B.E. The treatment of diabetic gastroparesis with botulinum toxin injection of the pylorus / Lacy B.E., Crowell M.D., Schettler-Duncan A., Mathis C., Pasricha P.J. // *Diabetes Care*. - 2004. - V.27. - P. 2341–2347.
86. Laway B.A. Prevalence of abnormal gastric emptying in asymptomatic women with newly detected diabetes and its reversibility after glycemic control—a prospective case control study / Laway B.A., Malik T.S., Khan S.H., Rather T.A. // *J Diabetes Complications*. - 2013. - V. 27. - Iss.1. - P.78-81.
87. Lee J.S. Toward office-based measurement of gastric emptying in symptomatic diabetics using [¹³C]octanoic acid breath test / Lee J.S. Camilleri M., Zinsmeister A.R., Burton D.D., Choi M.G., Nair K.S., Verlinden M. // *Am J Gastroenterol*. - 2000. - V.95. Iss.10. - P. 2751-2761.
88. Lee K.J. Correlation between Predictors for Diabetic Gastroparesis and Gastric Emptying Scintigraphy / Lee K.J., Ryu K.H., Chung J.O. // *Chonnam Medical Journal*. - 2009. - V. 45. - Iss. 3. - P. 175.
89. Liao D. Analysis of surface geometry of the human stomach using real-time 3D ultrasonography in vivo / Liao D., Gregersen H., Hausken T., Gilja O.H., Mundt M., Kassab G. // *Neurogastroenterol Motil.*- 2004 - V. 16. – P. 315–324.
90. Lin Z. Symptom responses, long-term outcomes and adverse events beyond 3 years of high-frequency gastric electrical stimulation for gastroparesis / Lin Z., Sarosiek I., Forster J., McCallum R.W. // *Neurogastroenterol Motil.* - 2006. - V. 18. - P. 18–27.
91. Lutsey P.L. Serological evidence of infection and Type 2 diabetes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / Lutsey P.L., Pankow J.S., Bertoni A.G., Szklo M., Folsom AR. // *Diabet Med*. - 2009. - V. 26. - P. 149-152.
92. Malfertheiner P. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report / Malfertheiner P., Megraud F., O’Morain C // *Gut* - 2012. - V. 61. - P. 646-664.

93. Maganti K. Oral erythromycin and symptomatic relief of gastroparesis: a systematic review / Maganti K., Onyemere K., Jones M.P. // *Am J Gastroenterol* - 2003. - V. 98. - P. 259-263.
94. Maleki D. Gastrointestinal tract symptoms among persons with diabetes mellitus in the community / Maleki D., Locke G.R. 3rd, Camilleri M., Zinsmeister A.R., Yawn B.P., Leibson C., Melton L.J. 3rd. // *Arch Intern Med.* - 2000. - V. 160. - P. 2808-2816.
95. Mason R.J. Gastric Electrical Stimulation An Alternative Surgical Therapy for Patients With Gastroparesis / Mason R.J., Lipham J., Eckerling G., Schwartz A., Demeester T.R. // *Arch Surg.* - 2005. - V. 140. - Iss. 9. - P. 841-846.
96. Matsumoto M. Gastric emptying in diabetic patients by the (13)C-octanoic acid breath test: role of insulin in gastric motility / Matsumoto M., Yoshimura R., Akiho H., Higuchi N., Kobayashi K., Matsui N., Taki K., Murao H., Ogino H., Kanayama K., Sumida Y., Mizutani T., Honda K., Yoshinaga S., Itaba S., Muta H., Harada N., Nakamura K., Takayanagi R. // *J Gastroenterol.* - 2007. - V.42. - Iss.6. - P. 469-474.
97. Mayaudon H. Assessment of gastric neuropathy using electrogastrography in asymptomatic diabetic patients. Correlation with cardiac autonomic neuropathy / Mayaudon H., Bauduceau B., Dupuy O. // *Diabetes Metab.* - 1999. - V. 25. - Iss. 2. - P. 138-142.
98. McQuaid K.R. Dyspepsia / McQuaid K.R. // *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* / Ed. M. Feldman et al., 7th ed. - Philadelphia-London-Toronto-Montreal- Sydney-Tokyo, - 2002. - P. 102-118.
99. Merio R. Slow gastric emptying in type I diabetes: relation to autonomic and peripheral neuropathy, blood glucose and glycemic control / Merio R., Festa A., Bergmann H., Eder T., Eibl N., Stacher-Janotta G., Weber U., Budka C., Heckenberg A., Bauer P., Francesconi M., Schernthaner G., Stacher G. // *Diabetes Care.* - 1997. - V. 20. - Iss. 3. - P. 419-423.

100. Minderhoud I.M. Gastric emptying of a solid meal starts during meal ingestion: combined study using ¹³C-octanoic acid breath test and Doppler ultrasonography. Absence of a lag phase in ¹³C-octanoic acid breath test / Minderhoud I.M., Mundt M.W., Roelofs J.M., Samsom M. // *Digestion*. - 2004. - V. 70. - Iss. 1. - P. 55-60.
101. Moayyedi P. The Leeds Dyspepsia Questionnaire: a valid tool for measuring the presence and severity of dyspepsia / Moayyedi P., Duffett S., Braunholtz D., Mason S., Richards I.D., Dowell A.C., Axon A.T. // *Aliment Pharmacol Ther*. - 1998. - V. 12. - P. 1257-62.
102. Moorey S. The factor structure and factor stability of the hospital anxiety and depression scale in patients with cancer / Moorey S., Greer S., Watson M., Gorman C., Rowden L., Tunmore R., Robertson B., Bliss J. // *Br J Psychiatry*. - 1991. - V. 158. - P. 255-259.
103. Noritake M. Effect of itopride hydrochlorid on diabetic gastroparesis / Noritake M., Kikuchi Y., Ohtsubo T., Sarashina G., Nakamura H., Abe S., Watanabe T., Kado S., Katsura Y., Shiraishi T., Mizogami H., Narushima K., Matsuoka K. // *Kiso to Rinsho*. - 1997. - V. 31. - Iss. 8. - P. 2785-2791.
104. Nowak T.V. Highly variable gastric emptying in patients with insulin dependent diabetes mellitus / Nowak T.V., Johnson C.P., Kalbfleisch J.H., Roza A.M., Wood C.M., Weisbruch J.P., Soergel K.H. // *Gut*. - 1995. - V. 37. - P. 23-29.
105. Oh J.H. Recent Advances in the Pathophysiology and Treatment of Gastroparesis / Oh J.H., Pasricha P.J. // *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. - 2013. - V. 19. - Iss. 1. - P. 18.
106. Oldenburg B. High seroprevalence of *Helicobacter pylori* in diabetes mellitus patient / Oldenburg B., Diepersloot R.J., Hoekstra J.B. // *Dig. Dig. Sci*. - 1996. - V. 41. - P. 458-461.
107. Parkman H.P. American Gastroenterological Association medical position statement: diagnosis and treatment of gastroparesis / Parkman H.P., Hasler

- W.L., Fisher R.S. // American Gastroenterological Association. Gastroenterology. - 2004. - V. 127. - Iss. 5. - P. 1589-1591.
108. Parrish C.R. Nutrition concerns for the patient with gastroparesis / Parrish C.R. // Curr Gastroenterol Rep. - 2007. - V. 9. - P. 295–302.
109. Pasricha P.J. Changes in the gastric enteric nervous system and muscle a case report on two patients with diabetic gastroparesis / Pasricha P.J., Pehlivanov N.D., Gomez G., Vittal H., Lurken M.S., Farrugia G. // Gastroenterol. - 2008. - V. 30. - P. 8-21.
110. Perri F. Gastric emptying and Helicobacter pylori infection in duodenal ulcer disease / Perri F., Ghos Y.F., Maes B.D., Geypens B.J., Ectors N., Geboes K., Hiele M.I., Rutgeerts P.J. // Dig Dis Sci. - 1996. - V. 41. - P. 462–468.
111. Pherson R.A. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods / Pherson R.A., Pincus M.R. // 22nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. - 2011.
112. Punkkinen J. Upper abdominal symptoms in patients with Type 1 diabetes: unrelated to impairment in gastric emptying caused by autonomic neuropathy / Punkkinen J., Färkkilä M., Mätzke S., Korppi-Tommola T., Sane T., Piirilä P., Koskenpato J. // Diabet. Med. - 2008. - V. 25. - Iss. 5. - P. 570–577.
113. Rabine J.C. Management of the patients with gastroparesis / Rabine J.C., Barnett J.L. // J Clin Gastroenterol. - 2001. - V. 32. - P. 11-18.
114. Ramzan Z. Continuous glucose monitoring in gastroparesis / Ramzan Z., Duffy F., Gomez J., Fisher R.S., Parkman H.P. // Dig Dis Sci. - 2011. - V. 56. - P. 2646–2655.
115. Ray W.A. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes / Ray W.A., Murray K.T., Meredith S., Narasimhulu S.S., Hall K., Stein C.M. // N Engl J Med. - 2004. - V. 351. - P. 1089–1096.
116. Reddy S. Do HbA1C Levels Correlate With Delayed Gastric Emptying in Diabetic Patients? / Reddy S., Ramsubeik K., Vega K.J., Federico J., Palacio C. // Neurogastroenterol Motil. - 2010. - V. 16. - Iss. 4. - P. 414-417.

117. Rundles R.W. Diabetic neuropathy. General review with report of 125 cases / Rundles R.W. // *Medicine*. - 1945. - V. 24. - P. 111-160.
118. Russo A. Insulin-induced hypoglycaemia accelerates gastric emptying of solids and liquids in longstanding type 1 diabetes / Russo A., Stevens J.E., Chen R., Gentilcore D., Burnet R., Horowitz M., Jones K.L. // *J Clin Endocrinol Metab*. - 2005. - V. 90. - Iss. 8. - P. 448–495.
119. Russo A. Effect of the motilin agonist KC 11458 on gastric emptying in diabetic gastroparesis / Russo A., Stevens J.E., Giles N., Krause G., O'Donovan D.G., Horowitz M., Jones K.L. // *Aliment Pharmacol Ther*. - 2004. - V. 20. - Iss. 3. - P. 333-8.
120. Sadiya A. Nutritional therapy for the management of diabetic gastroparesis: clinical review / Sadiya A. // *Diabetes Metab Syndr Obes*. - 2012. - V. 5. - P. 329-335.
121. Samsom M. Gastrointestinal motor mechanisms in hyperglycemia induced delayed gastric emptying in type I diabetes mellitus / Samsom M., Akkermans L.M., Jebbink R.J., van Isselt H., vanBerge-Henegouwen G.P., Smout A.J. // *Gut*. - 1997. - V. 40. - Iss. 5. - P. 641–646.
122. Samsom M. Prevalence of delayed gastric emptying in diabetic patients and relationship to dyspeptic symptoms: a prospective study in unselected diabetic patients / Samsom M., Vermeijden J.R., Smout A.J., Van Doorn E., Roelofs J., Van Dam P.S., Martens E.P., Eelkman-Rooda S.J., Van Berge-Henegouwen G.P. // *Diabetes Care*. - 2003. - V. 26. - P. 3116–3122.
123. Sanaka M. The Wagner-Nelson method makes the [13C]-breath test comparable to radioscintigraphy in measuring gastric emptying of a solid/liquid mixed meal in humans / Sanaka M., Nakada K., Nosaka C., Kuyama Y. // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. - 2007. - V. 34. - Iss. 7. - P. 641-644.
124. Schommartz B. Significance of diagnostic parameters in [13C]octanoic acid gastric emptying breath tests / Schommartz B., Ziegler D., Schadewaldt P. // *Isotopes Environ Health Stud*. - 1998. - V. 34. - Iss.1-2. - P. 135-43.

125. Selim M.M. Gastric mucosal nerve density: a biomarker for diabetic autonomic neuropathy? / Selim M.M., Wendelschafer-Crabb G., Redmon J.B., Khoruts A., Hodges J.S., Koch K., Walk D., Kennedy W.R. // *Neurology*. - 2010. - V.75. - P. 973–981.
126. Sfarti C. Prevalence of gastroparesis in type 1 diabetes mellitus and its relationship to dyspeptic symptoms / Sfarti C., Trifan A., Hutanasu C., Cojocariu C., Singeap A.M., Stanciu C. // *J Gastrointestin Liver Dis*. – 2010 - V. 19. - Iss. 3. - P. 279-84.
127. Shah V. Nitric oxide in gastrointestinal health and disease / Shah V., Lyford G., Gores G., Farrugia G. // *Gastroenterology*. - 2004. - V. 126. - Iss. 3. - P. 903-913.
128. Sharma D. The role of continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with diabetic gastroparesis / Sharma D., Morrison G., Joseph F., Purewal T.S., Weston P.J.// *Diabetologia*. - 2011. - V. 54.- Iss.11. - P. 2768-2770.
129. Shin A. Randomized Controlled Phase Ib Study of Ghrelin Agonist, RM-131, in Type 2 Diabetic Women With Delayed Gastric Emptying: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. / Shin A., Camilleri M., Busciglio I., Burton D., Stoner E., Noonan P., Gottesdiener K., Smith S.A., Vella A., Zinsmeister A.R. // *Diabetes Care*. - 2013. - V. 36. - Iss. 1. - P. 41-48.
130. Stevens J.E. Pathophysiology and pharmacotherapy of gastroparesis: current and future perspectives / Stevens J.E., Jones K.L., Rayner C.K., Horowitz M. // *Expert Opin Pharmacother*. - 2013. - V. 14. - Iss. 9. - P. 1171-1186.
131. Stevens J.E. Effect of itopride on gastric emptying in longstanding diabetes mellitus / Stevens J.E., Russo A., Maddox A.F., Rayner C.K., Phillips L., Talley N.J., Giguere M., Horowitz M., Jones K.L. // *Neurogastroenterol Motil*. - 2008. - V. 20. - Iss. 5. - P. 456-463.
132. Szarka L.A. Stomach Dysfunction in Diabetes Mellitus: Emerging Technology and Pharmacology / Szarka L.A., Camilleri M.D. // *Journal of Diabetes Science and Technology*. - 2010. - V. 4. - Iss. 1. - P. 180-189.

133. Szarka L.A. A stable isotope breath test with a standard meal for abnormal gastric emptying of solids in the clinic and in research / Szarka L.A., Camilleri M., Vella A., Burton D., Baxter K., Simonson J., Zinsmeister A.R. // *Clin Gastroenterol Hepatol.* - 2008. - V. 6. - P. 635–643.
134. Tougas G. Assessment of gastric emptying using a low fat meal: establishment of international control values / Tougas G., Eaker E.Y., Abell T.L., Abrahamsson H., Boivin M., Chen J., Hocking M.P., Quigley E.M., Koch K.L., Tokayer A.Z., Stanghellini V., Chen Y., Huizinga J.D., Rydén J., Bourgeois I., McCallum R.W. // *Am J Gastroenterol.* - 2000. - V. 95. - P. 1456–1462.
135. Tack J. Functional gastroduodenal disorders / Tack J., Talley N.J., Camilleri M., Holtmann G., Hu P., Malagelada J.R., Stanghellini V. // *Gastroenterology.* - 2006. - V. 130. - Iss. 5. - P. 1466–1479.
136. Talley N.J. Functional gastroduodenal disorders / Talley N.J., Stanghellini V., Heading R.C., Koch K.L., Malagelada J.R., Tytgat G.N.// *Rome II. The Functional Gastrointestinal Disorders* / Ed. D.A. Drossman, 2th Ed. – Allen Press. – 2000. – P. 299–350.
137. Talley N.J. Can symptoms discriminate among those with delayed or normal gastric emptying in dysmotility-like dyspepsia? / Talley N.J., Verlinden M., Jones M. // *Am J Gastroenterol.* - 2000. - V. 96. - Iss. 5. - P. 1422-1428.
138. Tseng P.H. Association of diabetes and HbA1c levels with gastrointestinal manifestations / Tseng P.H., Lee Y.C., Chiu H.M., Chen C.C., Liao W.C., Tu C.H., Yang W.S., Wu M.S. // *Diabetes Care.* -2012. - V. 35. - Iss. 5. - P. 1053-1060.
139. Vanormelingen C. Andrews C.N. Diabetic gastroparesis / Vanormelingen C., Tack J., // *British Medical Bulletin.* - 2013. - V. 105. - Iss.1. - P. 213-230.
140. Ware J.E. The factor structure of the SF-36 Health Survey in 10 countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment* / Ware J.E., Kosinski M., Gandek B., Aaronson N.K., Apolone G., Bech P.,

- Brazier J., Bullinger M., Kaasa S., Leplège A., Prieto L., Sullivan M. // *J Clin Epidemiol.* - 1998. - V. 51. - P. 1159–1165.
141. Waseem S. Gastroparesis: current diagnostic challenges and management considerations / Waseem S., Moshiree B., Draganov P.V // *World J Gastroenterol.* - 2009. - V. 15. - Iss. 1. - P. 25-37.
142. Yamamoto T. Modified ¹³C-octanoate breath test and impact of sampling points / Yamamoto T., Ishii T., Sanaka M., Osanai Y., Kawakami T., Anjiki H., Hattori K., Saitoh M., Kuyama Y. // *J Clin Gastroenterol.* - 2004. - V. 38. - Iss. 8. - P. 669-670.
143. Ziegler D. [¹³C]octanoic acid breath test for non-invasive assessment of gastric emptying in diabetic patients: validation and relationship to gastric symptoms and cardiovascular autonomic function / Ziegler D., Schadewaldt P., Pour Mirza A., Piolot R., Schommartz B., Reinhardt M., Vosberg H., Brösicke H., Gries F.A. // *Diabetologia.* - 1996. - V. 39. - Iss.7. - P. 823-830.

Приложение

Вопросник качества жизни - SF-36

1. В целом Вы оценили бы состояние Вашего здоровья как:

(обведите одну цифру)

- Отличное _____ 1
Очень хорошее _____ 2
Хорошее _____ 3
Посредственное _____ 4
Плохое _____ 5

2. Как бы Вы в целом оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад? *(обведите одну цифру)*

- Значительно лучше, чем год назад _____ 1
Несколько лучше, чем год назад _____ 2
Примерно такое же, как год назад _____ 3
Несколько хуже, чем год назад _____ 4
Гораздо хуже, чем год назад _____ 5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего физического здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени?

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
а) тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта	1	2	3
б) умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать ягоды или грибы	1	2	3
в) поднять или нести сумку с	1	2	3

продуктами			
г) подняться пешком по лестнице на несколько пролетов	1	2	3
д) подняться пешком по лестнице на один пролет	1	2	3
е) наклониться, встать на колени, присесть на корточки	1	2	3
ж) пройти расстояние более одного километра	1	2	3
з) пройти расстояние в несколько кварталов	1	2	3
и) пройти расстояние в один квартал	1	2	3
к) самостоятельно вымыться, одеться	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднение в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего: (обведите одну цифру в каждой строчке)

	да	нет
а) пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
б) выполнили меньше, чем хотели	1	2
в) Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работы или другой деятельности	1	2
г) были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий)	1	2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего: (обведите одну цифру в каждой строчке)

	да	нет
а) пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
б) выполнили меньше, чем хотели	1	2
в) выполняли свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно	1	2

6. Насколько Ваше физическое или эмоциональное состояние в течение последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе? (обведите одну цифру)

- Совсем не мешало _____ 1
 Немного _____ 2
 Умеренно _____ 3
 Сильно _____ 4
 Очень сильно _____ 5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели? (обведите одну цифру)

- Совсем не испытывал (а) _____ 1
 Очень слабую _____ 2
 Слабую _____ 3
 Умеренную _____ 4
 Сильную _____ 5
 Очень сильную _____ 6

8. В какой степени боль в течение последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома и по дому)? (обведите одну цифру)

- Совсем не мешала _____ 1
 Немного _____ 2
 Умеренно _____ 3
 Сильно _____ 4
 Очень сильно _____ 5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали, и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям (обведите одну цифру в каждой строке)

	все время	большую часть времени	часто	иногда	редко	ни разу
а) Вы чувствовали себя бодрым?	1	2	3	4	5	6
б) Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
в) Вы чувствовали себя таким подавленным, что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
г) Вы чувствовали себя спокойным и умиротворенным?	1	2	3	4	5	6
д) Вы чувствовали себя полным сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
е) Вы чувствовали себя упавшим духом и печальным?	1	2	3	4	5	6
ж) Вы чувствовали себя измученным?	1	2	3	4	5	6
з) Вы чувствовали себя счастливым?	1	2	3	4	5	6
и) Вы чувствовали себя уставшим?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто за последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т.п.)? (обведите одну цифру)

Все время _____ 1

Большую часть времени _____ 2
 Иногда _____ 3
 Редко _____ 4
 Ни разу _____ 5

11. Насколько ВЕРНЫМ или НЕВЕРНЫМ представляется по отношению к Вам каждое из нижеперечисленных утверждений? (обведите одну цифру в каждой строке)

	Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Определенно неверно
а) мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
б) Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
в) я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
г) у меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

Шкала депрессии Бека

1

0 Я не чувствую себя расстроенным, печальным.

1 Я расстроен.

2 Я все время расстроен и не могу от этого отключиться.

3 Я настолько расстроен и несчастлив, что не могу это выдержать.

2

0 Я не тревожусь о своем будущем.

1 Я чувствую, что озадачен будущим.

2 Я чувствую, что меня ничего не ждет в будущем.

3 Мое будущее безнадежно, и ничто не может измениться к лучшему.

3

0 Я не чувствую себя неудачником.

1 Я чувствую, что терпел больше неудач, чем другие люди.

2 Когда я оглядываюсь на свою жизнь, я вижу в ней много неудач.

3 Я чувствую, что как личность я - полный неудачник.

4

0 Я получаю столько же удовлетворения от жизни, как раньше.

1 Я не получаю столько же удовлетворения от жизни, как раньше.

2 Я больше не получаю удовлетворения ни от чего.

3 Я полностью не удовлетворен жизнью и мне все надоело.

5

0 Я не чувствую себя в чем-нибудь виноватым.

1 Достаточно часто я чувствую себя виноватым.

2 Большую часть времени я чувствую себя виноватым.

3 Я постоянно испытываю чувство вины.

6

0 Я не чувствую, что могу быть наказанным за что-либо.

1 Я чувствую, что могу быть наказан.

2 Я ожидаю, что могу быть наказан.

3 Я чувствую себя уже наказанным.

7

0 Я не разочаровался в себе.

1 Я разочаровался в себе.

2 Я себе противен.

3 Я себя ненавижу.

8

0 Я знаю, что я не хуже других.

1 Я критикую себя за ошибки и слабости.

2 Я все время обвиняю себя за свои поступки.

3 Я виню себя во всем плохом, что происходит.

9

0 Я никогда не думал покончить с собой.

1 Ко мне приходят мысли покончить с собой, но я не буду их осуществлять.

2 Я хотел бы покончить с собой.

3 Я бы убил себя, если бы представился случай.

10

0 Я плачу не больше, чем обычно.

1 Сейчас я плачу чаще, чем раньше.

2 Теперь я все время плачу.

3 Раньше я мог плакать, а сейчас не могу, даже если мне хочется.

11

0 Сейчас я раздражителен не более, чем обычно.

1 Я более легко раздражаюсь, чем раньше.

2 Теперь я постоянно чувствую, что раздражен.

3 Я стал равнодушен к вещам, которые меня раньше раздражали.

12

0 Я не утратил интереса к другим людям.

1 Я меньше интересуюсь другими людьми, чем раньше.

2 Я почти потерял интерес к другим людям.

3 Я полностью утратил интерес к другим людям.

13

0 Я откладываю принятие решения иногда, как и раньше.

1 Я чаще, чем раньше, откладываю принятие решения.

2 Мне труднее принимать решения, чем раньше.

3 Я больше не могу принимать решения.

14

0 Я не чувствую, что выгляжу хуже, чем обычно.

1 Меня тревожит, что я выгляжу старым и непривлекательным.

2 Я знаю, что в моей внешности произошли существенные изменения, делающие меня непривлекательным.

3 Я знаю, что выгляжу безобразно.

15

0 Я могу работать так же хорошо, как и раньше.

1 Мне необходимо сделать дополнительное усилие, чтобы начать делать что-нибудь.

2 Я с трудом заставляю себя делать что-либо.

3 Я совсем не могу выполнять никакую работу.

16

0 Я сплю так же хорошо, как и раньше.

1 Сейчас я сплю хуже, чем раньше.

2 Я просыпаюсь на 1-2 часа раньше, и мне трудно заснуть опять.

3 Я просыпаюсь на несколько часов раньше обычного и больше не могу заснуть.

17

0 Я устаю не больше, чем обычно.

1 Теперь я устаю быстрее, чем раньше.

2 Я устаю почти от всего, что я делаю.

3 Я не могу ничего делать из-за усталости.

18

0 Мой аппетит не хуже, чем обычно.

1 Мой аппетит стал хуже, чем раньше.

2 Мой аппетит теперь значительно хуже.

3 У меня вообще нет аппетита.

19

0 В последнее время я не похудел или потеря веса была незначительной.

1 За последнее время я потерял более 2 кг.

2 Я потерял более 5 кг.

3 Я потерял более 7 кг.

Я намеренно стараюсь похудеть и ем меньше (отметить крестиком).

Да _____ Нет _____

20

0 Я беспокоюсь о своем здоровье не больше, чем обычно.

1 Меня тревожат проблемы моего физического здоровья, такие, как боли, расстройство желудка, запоры и т.д.

2 Я очень обеспокоен своим физическим состоянием, и мне трудно думать о чем-либо другом.

3 Я настолько обеспокоен своим физическим состоянием, что больше ни о чем не могу думать.

21

0 В последнее время я не замечал изменения своего интереса к близости.

1 Меня меньше занимают проблемы близости, чем раньше.

2 Сейчас я значительно меньше интересуюсь межполовыми отношениями, чем раньше.

3 Я полностью утратил интерес к близости.

