

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2014 год

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России
(ректор член-корр. РАН, д.м.н., профессор П.В. Глыбочко)

Научные руководители:

Мельниченко Галина Афанасьевна
доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН,
Махов Валерий Михайлович
доктор медицинских наук, профессор
кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО
«Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения РФ

Официальные оппоненты:

Демидова Татьяна Юльевна
доктор медицинских наук, профессор кафедры
эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия
постдипломного образования» Министерства
здравоохранения РФ
Калинин Андрей Викторович
доктор медицинских наук, профессор кафедры
гастроэнтерологии факультета
усовершенствования врачей ГБУЗ МО
«Московский областной научно-
исследовательский клинический институт им.
М.Ф. Владимирского» Министерства
здравоохранения РФ

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное
учреждение «Федеральный медицинский
исследовательский центр сердца, крови и
эндокринологии имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения РФ

Защита состоится «18» февраля 2015г., в 14:00 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.126.01 при ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России по адресу: г. Москва, ул. Дм. Ульянова дом 11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Автореферат разослан « ____ » _____ 2014 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета
доктор медицинских наук

Суркова Елена Викторовна

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 [Cucchiara и соавт., 1998; Kojkar и соавт., 2002].

Замедление эвакуации пищи из желудка может приводить к постпрандиальной гипогликемии с последующей гипергликемией, что 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.

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].

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; Kojkar 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 ^{13}C -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.

Прокинетики - класс препаратов, улучшающих сократимость желудка. Прокинетик 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, Gupta и соавт. 2005].

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

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 ¹³C-октановой кислоты, меченной стабильным изотопом углерода-13). Выявлена группа ГИ симптомов, которые могут быть маркерами нарушения МЭФ желудка у больных СД 1 типа с другими

формами ДАН. Также в исследовании проведена оценка КЖ и психоэмоциональных показателей у пациентов с СД 1 типа с/без нарушения МЭФ желудка. Во второй части работы впервые изучена эффективность терапии итопридом у пациентов с СД 1 типа с ДАН и нарушением МЭФ желудка.

Практическая значимость исследования

Выявлены маркеры нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД 1 типа с другими формами ДАН. Показана эффективность применения итоприда для достижения целевых показателей МЭФ желудка и снижения встречаемости и выраженности гастроинтестинальных симптомов у пациентов с СД 1 типа с нарушением МЭФ желудка.

Положения, выносимые на защиту

1. Изотопный дыхательный тест с использованием ^{13}C -каприловой кислоты позволяет безопасно, неинвазивно и точно определить степень нарушения моторно-эвакуаторной функции (МЭФ) желудка у больных сахарным диабетом (СД) 1 типа.
2. Анализ результатов обследования с помощью опросника для выявления гастроинтестинальных симптомов и данных анамнеза позволяет выявить клинические маркеры нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД 1 типа.
3. Характер гастроинтестинальных жалоб, данные ЭГДС у пациентов с СД 1 типа соответствуют критериям функциональной диспепсии: варианту - постпрандиальный дистресс - синдром.
4. Применение Итоприда приводит к эффективному улучшению МЭФ желудка и клиническому улучшению, проявляющемуся в уменьшении выраженности и встречаемости гастроинтестинальных симптомов.
5. Улучшение МЭФ желудка при 6-ти недельной терапии Итопридом не сопровождается изменениями показателей углеводного обмена.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования и рекомендации, вытекающие из них, внедрены и используются в практической работе клиники эндокринологии университетской клинической больницы №2 ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Апробация работы и публикации

Апробация работы состоялась 05.06.2014 г. 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 российских рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных результатов диссертационных работ. 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.

Материалы и методы исследования

Работа состоит из двух связанных между собою частей.

Первая 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.

В исследование были включены пациенты с сахарным диабетом 1 типа старше 18 лет с доказанной ДАН (кардиоваскулярная форма ДАН, эректильная дисфункция, стопа Шарко, отсутствие распознавания гипогликемии) (n=84), находившиеся на стационарном лечении в клинике Эндокринологии ПМГМУ И.М. Сеченова. Также в исследование вошли пациенты с СД 1 типа ранее проходившие обследование в клинике Эндокринологии ПМГМУ И.М. Сеченова с доказанными формами ДАН (количественное автономное

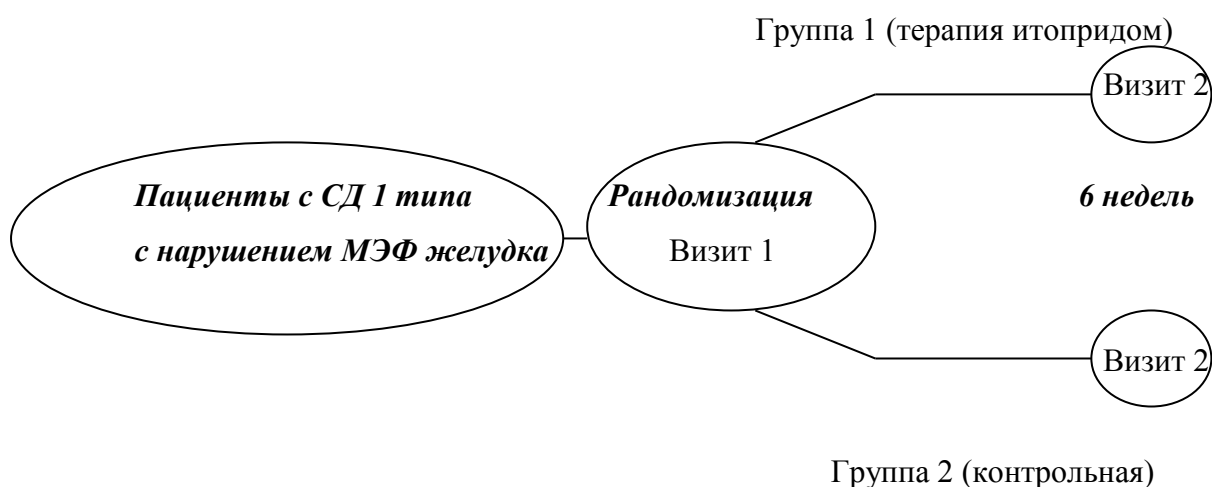
тестирование изменений вариабельности сердечного ритма в пробе с глубоким дыханием на аппарате CASE IV, рентгенография стопы и голеностопного сустава в прямой и боковой проекциях, опросники для диагностики эректильной дисфункции), которые были вызваны для обследования у них МЭФ желудка.

Всем пациентам проводился изотопный дыхательный тест для определения МЭФ желудка. Кроме того, у всех пациентов, включенных в исследование, при помощи ЭГДС была исключена органическая патология верхних отделов ЖКТ. УЗИ органов брюшной полости позволило исключить лиц с желчнокаменной болезнью. Также в исследование не вошли пациенты, принимающие препараты, влияющие на МЭФ желудка, имеющие декомпенсированный гипотиреоз или беременные женщины.

Вторая (проспективная) часть посвящена изучению влияния терапии прокинетики 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=34) были включены в открытое сравнительное параллельное проспективное рандомизированное исследование длительностью 6 недель (рис. № 1). 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 № 1. Дизайн проспективной части исследования.



ПЕРВАЯ ЧАСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все пациенты были обследованы по единому алгоритму.

Клинические методы исследования

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

Лабораторные исследования

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%).

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].

Методика проведения теста [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.
2. Тестовый завтрак. Для приготовления тестового завтрака 100 мкл ^{13}C -октановой кислоты вводились с помощью микрошприца в разбитое яйцо. 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.
3. С интервалом 15 мин. проводился сбор образцов выдыхаемого воздуха в течение 4 часов после приёма тестового завтрака.

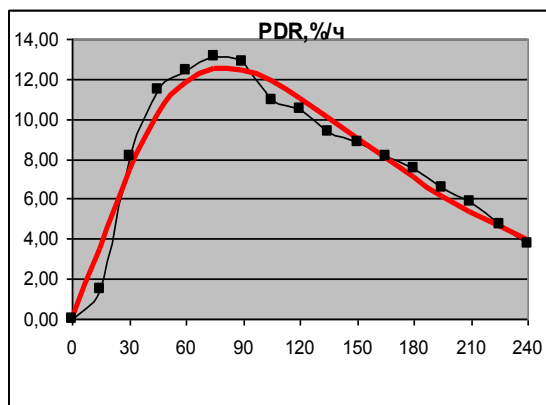
Вывод о состоянии МЭФ желудка делается на основании полученных данных о скорости вывода изотопной метки и суммарной доле ^{13}C по отношению к его содержанию в

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. № 2) [В.Г. Гришина, В.И. Невмержицкий, Е.Б. Свирцевский и др. 2005].

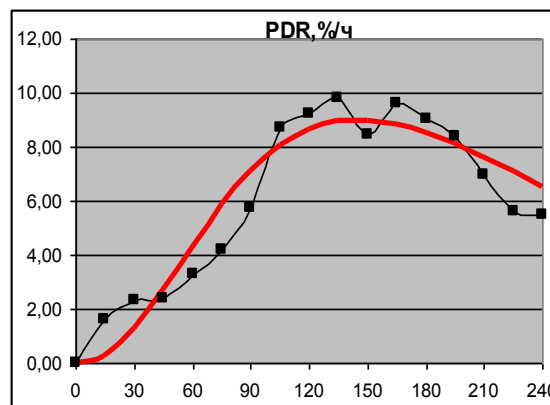
Рисунок № 2. Графическое изображение моторики желудка:

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 Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (Директор член-корреспондент РАН Ковальчук М.В.) 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.).

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 натощак, затем каждые 30 минут в течение всего дыхательного теста (4 часа).

Оценка гастроинтестинальных симптомов

Степень и выраженность гастроинтестинальных симптомов оценивалась с помощью широко используемого опросника [Punkkinen и соавт., 2008; Russo и соавт., 2004;

Koskenpato и соавт., 2001; Jones и соавт., 2000; Heikkinen и соавт., 1998]. Оценивалась интенсивность и частота симптомов за последние 6 недель. Пациенты заполняли опросник самостоятельно в отдельном помещении.

Опросник для оценки выраженности ГИ симптомов

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.

Для оценки **психоэмоционального статуса** и **качества жизни** пациентов использовались субъективная шкала депрессии Бека, опросник качества жизни MOS SF-36.

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].

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. Для сравнения независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Для сравнения дихотомических номинальных (категориальных) переменных использовался критерий χ^2 (хи-квадрат). 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 $p < 0,05$.

Результаты исследования

Раздел 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 № 1).

Таблица №1. 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, %		
<u>Тип инсулина</u>	Базальный	Прандиальный
Аналоги инсулина	69 (82,1%)	75 (89,3%)
Генно-инженерные человеческие инсулины	15 (17,9%)	9 (10,7%)

Структура поздних осложнений СД у обследованных пациентов представлена в таблице № 2.

Таблица № 2. Структура поздних осложнений СД у обследованных пациентов с СД I 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

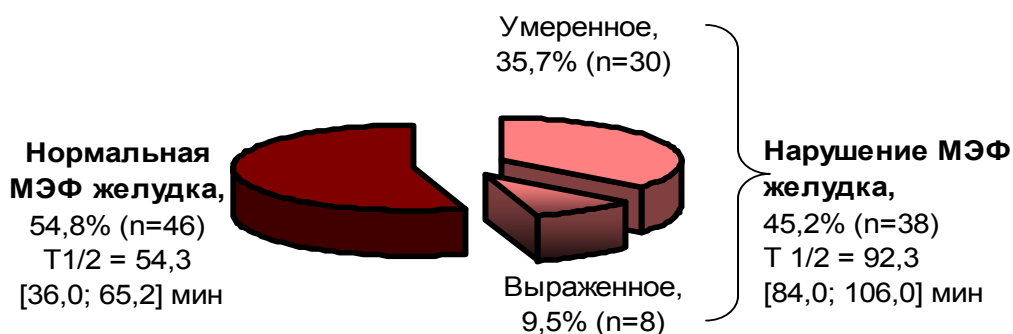
Раздел 2. Распространенность нарушения МЭФ желудка и GI симптомов

2.1. Распространенность нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД I 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 мин. < $T_{1/2} < 120$ 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. № 3). 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 №3. 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 ($p < 0,001$).

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

Таблица № 3. 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	70,2

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. Сравнительная характеристика 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 № 4). Сходные результаты были получены и в других исследованиях [Merio et al., 1997; Jones et al., 2001; Punkkinen et al., 2008].

Таблица № 4. Сравнительная характеристика пациентов, включенных в исследование (Ме [25; 75], ммоль/л).

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

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 [Cucchiara 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 № 5).

Таблица № 5. Уровень гликемии во время проведения дыхательного теста (Ме [25; 75], ммоль/л).

Время определения гликемии в течение дыхательного теста	Пациенты с нарушением МЭФ желудка (n=38)	Пациенты с нормальной МЭФ желудка (n=46)	p
Натощак	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 уровня гликемии во время исследования значимых различий 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 №6).

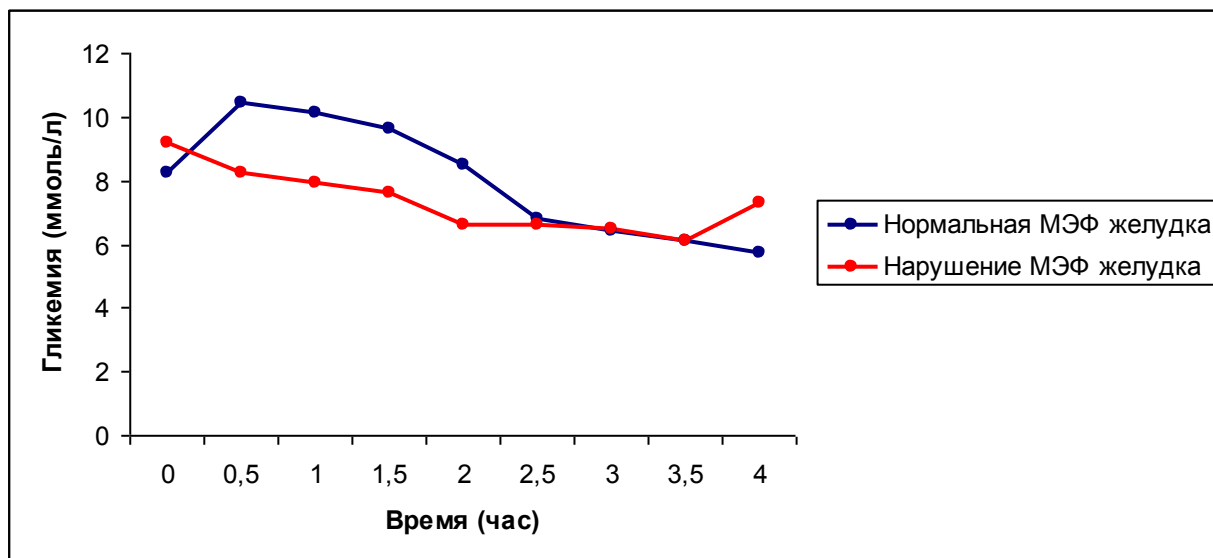
Таблица № 6. Доля пациентов с эпизодами гипогликемии во время проведения дыхательного теста (n, %).

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.

Однако 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 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 другими поздними осложнениями СД и нарушением МЭФ желудка. Статистически значимых различий между пациентами с нарушением МЭФ желудка и пациентами с нормальной МЭФ желудка не получено (таблица № 6). Таким образом, наличие поздних осложнений СД нельзя рассматривать как предиктор развития нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД 1 типа.

Таблица № 6. 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

3.4. 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 № 7.

Таблица № 7. Оценка частоты встречаемости ГИ симптомов

Гастроинтестинальные симптомы	Пациенты с нарушением МЭФ желудка N ₁ =38	Пациенты с нормальной МЭФ желудка N ₂ =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

Жжение в эпигастрии	15	9	0,044
Тошнота/рвота	26	17	0,004
Отрыжка	33	26	0,002
Вздутие живота	31	29	0,367
Симптом кишечной диспепсии			
Диарея или обстипация	30	29	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 № 8). Тяжелая степень диспептических расстройств не была выявлена ни у одного пациента.

Таблица №8. Частота встречаемости различных степеней тяжести диспепсии у пациентов с и без нарушения МЭФ желудка (N, %).

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

3.5. Многофакторный анализ оценки возможных маркеров нарушения МЭФ желудка

Для определения маркеров/предикторов нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД 1 типа с другими формами ДАН мы использовали многофакторный анализ (таблица №9) 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).

Таблица №9. 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.	Отноше ние 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 4. Оценка психоэмоционального статуса и качества жизни пациентов

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 № 10).

Таблица № 10. 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 может 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. Однако достоверной разницы в показателях шкалы депрессии Бека в группах пациентов с легкой и средней тяжестью диспепсии нами отмечено не было ($p=0,214$)

Таким образом, можно сделать вывод, что ни нарушение МЭФ желудка, ни выраженность диспепсических расстройств у пациентов с СД 1 типа не приводит к увеличению выраженности депрессии.

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). 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.

Раздел 5. Оценка влияния терапии итопридом на ГИ симптомы, объективные показатели нарушения МЭФ желудка, гликемический контроль, КЖ и психоэмоциональное состояние пациентов

5.1. Влияние 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 (таблица № 11).

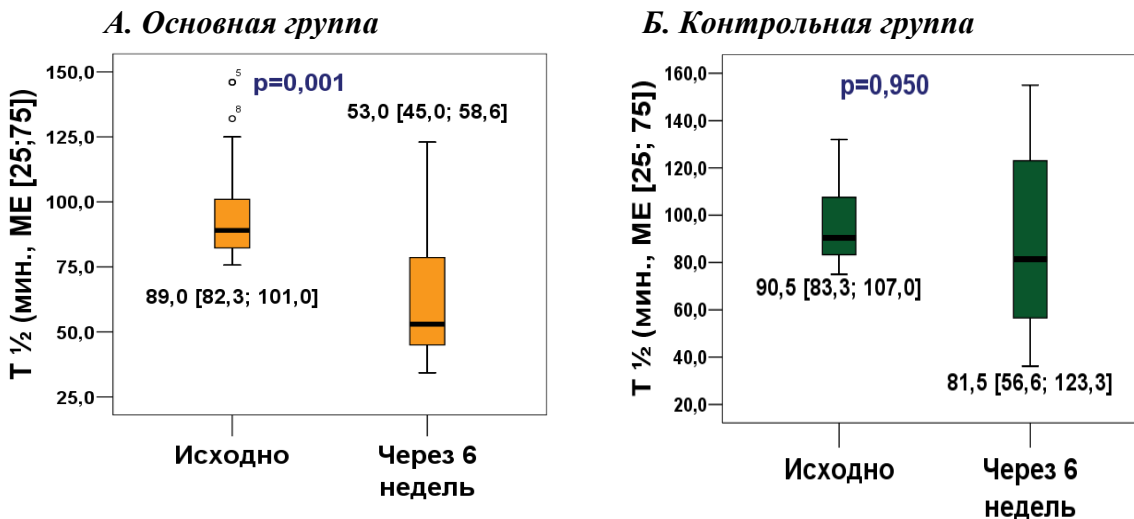
Таблица № 11. Характеристика включенных во вторую часть исследования пациентов (Me [25; 75]).

Параметр	Пациенты, получающие 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]
НbA1c (% , 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, Ме [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 (T½) пищи из желудка на фоне терапии итопридом (А) и в контрольной группе пациентов (Б).



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 контрольной группе восстановление скорости эвакуации пищи из желудка произошло лишь у пациентов, у которых изначально нарушение МЭФ желудка было незначительное: T½ 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.

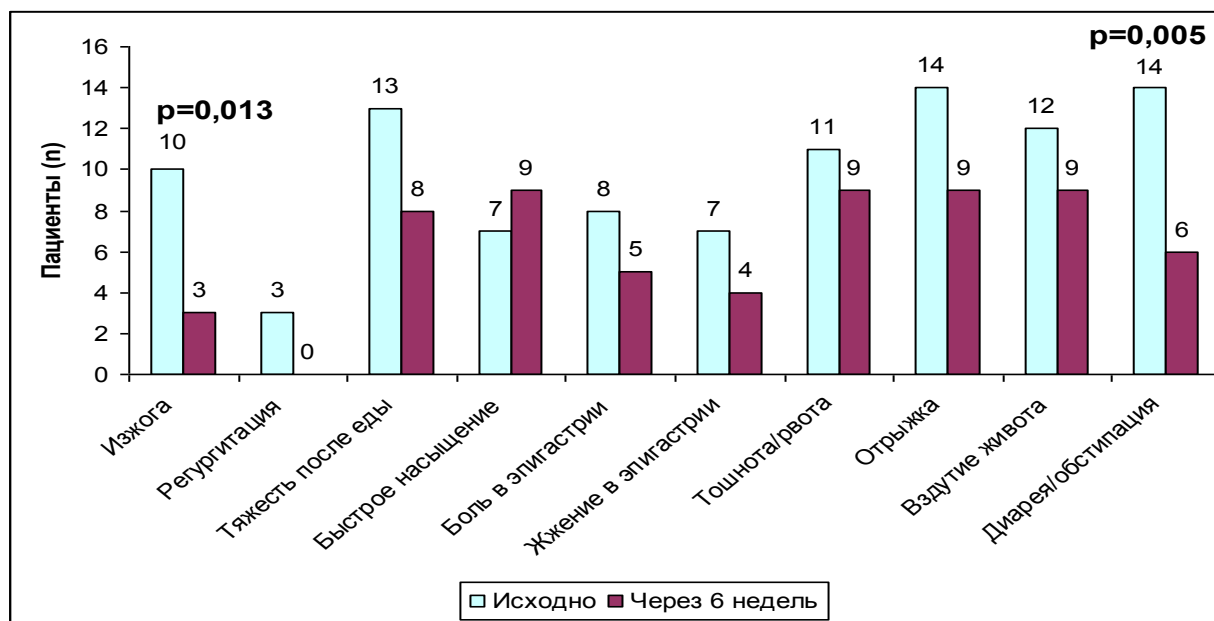
5.2. Динамика ГИ симптомов на фоне терапии итопридом.

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 диарея и обстипация ($\chi^2=7,771$; $p=0,005$), что является следствием улучшения МЭФ желудка.

При сравнении встречаемости других ГИ симптомов исходно и после терапии итопридом 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 и выраженность ГИ симптомов статистически значимо не изменились: медиана 8 [5,5; 14,5] vs. 8 [3,5; 12,5] баллов ($p=0,552$).

5.3. Динамика показателей углеводного обмена через 6 недель терапии итопридом.

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.

Препараты и дозы инсулина в течение исследования не изменялись (таблица № 12).

Таблица № 12. Динамика доз инсулина у пациентов с нарушением МЭФ желудка через 6 недель в основной и контрольной группах (Me [25; 75] Ед.).

	Основная группа (n=17)	Контрольная группа (n=17)	p
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 гликемии натощак и постпрандиальной гликемии (таблица №13, рисунок №9).

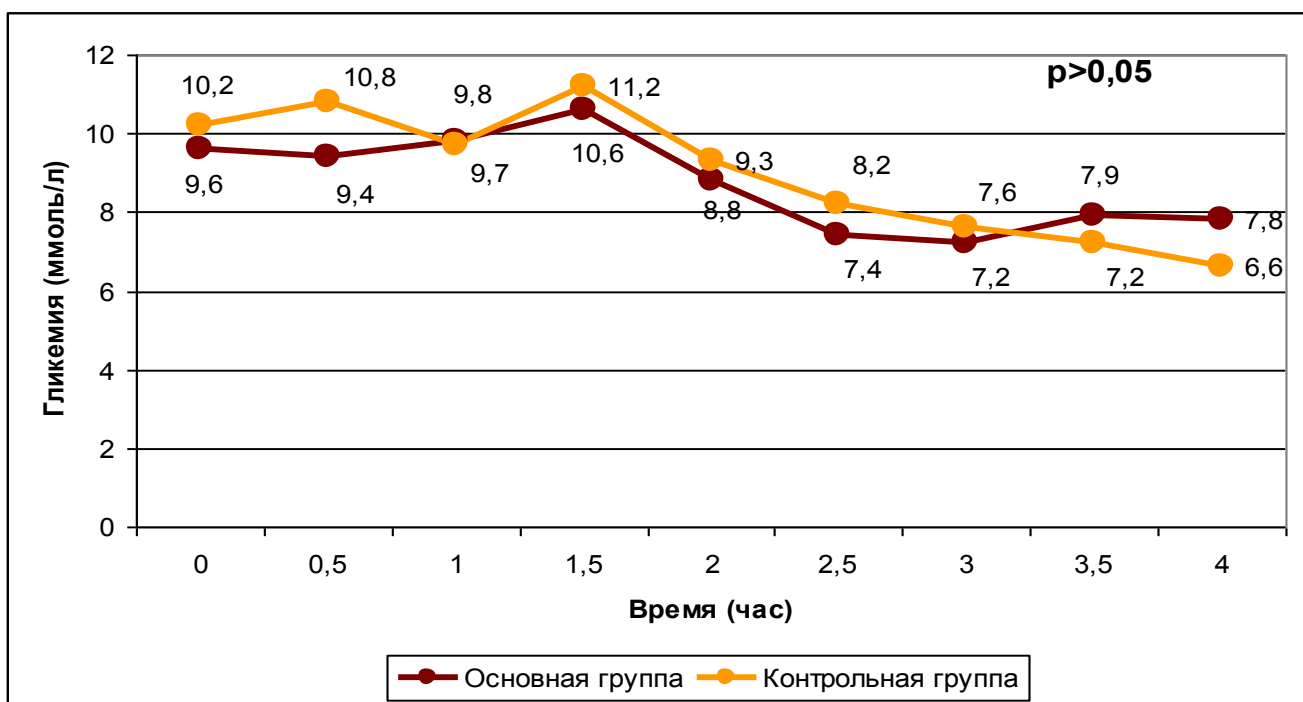
Также не было отмечено снижения частоты эпизодов гипогликемии, несмотря на улучшение МЭФ желудка (таблица №13).

Таблица № 13. 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]	0.031
Фруктозамин (мкмоль/л, Me [25;75])	280 [230; 320]	342 [268; 350]	0.084

Гликемия натощак (ммоль/л, Me [25;75])	9.6 [6.0; 11.7]	10.2 [5.7; 13.7]	0.756
Пациенты с эпизодами постпрандиальной гипогликемии (n, %)	5 (29,4%)	6 (35,3%)	0.714

Рисунок № 9. Уровень постпрандиальной гликемии у пациентов с нарушением МЭФ желудка через 6 недель в основной и контрольной группах (N₁=17; N₂=17; Me, ммоль/л).



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 № 14).

Таблица № 14. 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 итопридом, так и в контрольной группе статистически значимо не отличались от исходных показателей, хотя медиана баллов в основной группе через 6 недель была выше практически по всем шкалам.

Терапия прокинетиками остается в настоящее время основой лечения нарушения МЭФ желудка. Следует отметить, что в исследовании Laway В.А. [Laway В.А. et al., 2013] показано, что при достижении целевых показателей углеводного обмена у пациентов с СД 2 типа возможно и улучшение показателей МЭФ желудка. Такие результаты, вероятнее всего, связаны с преходящим нарушением МЭФ желудка у больных 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 улучшение этих показателей. Так Bharucha А. и соавт. [Bharucha А. et al., 2014] не выявили улучшения показателей МЭФ желудка на фоне достижения целевых показателей углеводного обмена. Поэтому такие пациенты могут нуждаться в терапии прокинетическими препаратами.

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. 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, а также сопровождается улучшением клинических проявлений функциональной диспепсии и других гастроинтестинальных симптомов, обусловленных нарушением МЭФ желудка.
6. 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.
7. 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.
8. При умеренном нарушении МЭФ желудка психоэмоциональный статус пациента имеет большее влияние на выраженность клинических проявлений функциональной диспепсии по сравнению со степенью изменения МЭФ желудка.

Практические рекомендации:

1. При наличии у пациентов с СД 1 типа жалоб на отрыжку и/или тошноту/рвоту в план обследования возможно 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 гастроинтестинальных симптомов у пациентов с СД 1 типа с нарушением МЭФ желудка.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Буденная И.Ю. Эффективность итоприда в терапии нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка у больных сахарным диабетом 1 типа с автономной нейропатией / Буденная И.Ю., Глинкина И.В., Зилов А.В., Махов В.М., Мельниченко Г.А. // Сахарный диабет - 2014. - №3 – С. 70-76.
2. Махов В.М. Диабетический гастропарез / Махов В.М., Мельниченко Г.А., Буденная И.Ю., Володина Т.В., Глинкина И.В., Зилов А.В. // Русский медицинский журнал – 2014. - №15 – С. 1133-1138.
3. I. Glinkina. Randomised, prospective, open-label, comparative study to evaluate the efficacy of itopride hydrochloride in the management of delayed gastric emptying in type 1 diabetic patients / I. Glinkina, I. Budennaya, A. Zilov, V. Makhov, G. Melnichenko // 72nd Scientific Sessions of ADA, June, Philadelphia, Pennsylvania, USA – 2012 - Abstract number 949.
4. Буденная И.Ю. Эффективность итоприда в терапии нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка у больных сахарным диабетом 1 типа / Буденная И.Ю., Глинкина И.В., Зилов А.В., Махов В.М., Мельниченко Г.А. // «VI Всероссийский конгресс эндокринологов»: Сб. тр. – Москва, 2011. – С. 82.
5. Буденная И.Ю. Распространенность и клинические маркеры нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка у больных сахарным диабетом 1 типа с другими формами автономной нейропатии / Буденная И.Ю., Глинкина И.В., Зилов А.В., Махов В.М., Мельниченко Г.А. // XIX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Сб. тр. – Москва, 2012. – С. 47.
6. Буденная И.Ю. Распространенность и маркеры нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка у больных сахарным диабетом 1 типа с автономной нейропатией / Буденная И.Ю., Глинкина И.В., Зилов А.В., Махов В.М. // Терапевт – 2012. - №5 - С. 18-21.
7. Буденная И.Ю. Нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка при сахарном диабете / Буденная И.Ю., Глинкина И.В., Зилов А.В., Махов В.М. // Доктор.Ру – 2011. - № 9 (68), часть II Эндокринология – С. 43-47.
8. Буденная И.Ю. Сахарный диабет и моторно-эвакуаторная функция желудка / Буденная И.Ю., Глинкина И.В., Зилов А.В., Махов В.М. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии – 2011. - №5 - С. 14-20.
9. I. Glinkina. Delayed gastric emptying in type 1 diabetic patients with other forms of autonomic neuropathy: prevalence and predictors / I. Glinkina, I. Budennaya, A. Zilov, V. Makhov, G. Melnichenko // World Diabetes Congress - International Diabetes Federation, December, Dubai, United Arab Emirates – 2011 – Abstract number 2193.

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	Ролевое физическое функционирование [в контексте - шкала опросника SF-36]
РЭФ	Ролевое эмоциональное функционирование [в контексте - шкала опросника SF-36]
СД	Сахарный диабет
СФ	Социальное функционирование [в контексте – шкала опросника SF-36]