

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.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва
(ректор – член-корр. РАН В.П. Глыбочко)

Цель. Изучить влияние терапии итопридом (Ганатон, Abbott) на гастроинтестинальные симптомы (ГИ) и моторно-эвакуаторную функцию (МЭФ) желудка у больных сахарным диабетом 1 типа (СД1) с нарушением МЭФ желудка и другими формами диабетической автономной нейропатии (ДАН).

Материалы и методы. 34 пациента с СД1 с ДАН и нарушением МЭФ желудка были включены в открытое сравнительное параллельное проспективное рандомизированное исследование длительностью 6 недель: основная группа пациентов (17 чел.) получала итоприд в суммарной суточной дозе 150 мг, контрольная группа (17 чел.) препараты, влияющие на МЭФ желудка, не получала. Распространенность и выраженность ГИ оценивались методом анкетирования. МЭФ желудка исследовали с помощью изотопного дыхательного теста с использованием ¹³С-октановой кислоты.

Результаты. В основной группе в результате терапии итопридом через 6 недель отмечено статистически значимое уменьшение времени эвакуации (T1/2) пищи из желудка: исходно медиана 89,0 [82,3; 101,0] мин. vs. 53,0 [45,0; 78,6] мин. ($p < 0,001$); снижение встречаемости изжоги ($p = 0,013$) и урежение симптомов кишечной диспепсии ($p = 0,005$). В контрольной группе ни время эвакуации пищи, ни распространенность ГИ симптомов не изменились. Положительной динамики показателей углеводного обмена (гликемия натощак, постпрандиальная гликемия, фруктозамин), а также снижение частоты эпизодов гипогликемии во время теста ни в одной из групп не отмечено.

Заключение. У пациентов с СД1 с нарушением МЭФ желудка с ДАН терапия итопридом в суммарной суточной дозе 150 мг позволяет улучшить скорость эвакуации пищи из желудка. На фоне терапии итопридом отмечается снижение встречаемости изжоги и урежение симптомов кишечной диспепсии, уменьшение выраженности клинических проявлений желудочной диспепсии. Улучшение МЭФ желудка не приводит к положительной динамике показателей углеводного обмена.

Ключевые слова: сахарный диабет; нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка; гастроинтестинальные симптомы; дыхательный тест; итоприд

Itopride hydrochloride efficacy in the management of delayed gastric emptying in type 1 diabetic mellitus patients in the presence of autonomic neuropathy

Budennaya I.Yu., Glinkina I.V., Zilov A.V., Makhov V.M., Melnichenko G.A.
Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Aim. Evaluation of the itopride (Ganaton®, Abbot) therapy efficacy in the management of gastrointestinal (GI) symptoms and gastric motor function (GMF) in type 1 diabetes mellitus (T1DM) patients (pts) in the presence of GMF dysfunction and other forms of diabetic autonomic neuropathy (DAN).

Materials and Methods. The total of 34 patients with T1DM, GMF dysfunction and DAN were selected for randomized, prospective, open-label, comparative study. The duration of the study was 6 weeks. The study group (17 pts) received itopride 150 mg total daily. The control group (17 pts) did not receive any treatment for GMF. A questionnaire was used for the assessment of gastrointestinal (GI) symptoms. Gastric emptying velocity was evaluated with ¹³C-octanoate breath test.

Results. As a result of itopride therapy there was a statistically significant decrease in the amount of time (T1/2) needed for the gastric emptying. The median amount of time decreased from 89.0 [82.3; 101.0] min to 53.0 [45.0; 78.6] min ($p < 0.001$); decrease of the incidents of gastroesophageal reflux ($p = 0.013$) and symptoms of intestinal dyspepsia ($p = 0.005$). In control group there was no change in parameters. There was no positive dynamics of glycaemic control parameters (fasting blood glucose, postprandial blood glucose, fructosamine), and no reduction in the frequency of hypoglycaemic episodes during the test in any of the groups.

Conclusions. Itopride therapy in T1DM patients with GMF dysfunction and DAN in the total daily dose of 150 mg improves gastric emptying velocity. This therapy also improves symptoms of gastroesophageal reflux and intestinal dyspepsia. Improvement GMF doesn't lead to positive dynamics of glycaemic control parameters.

Keywords: *diabetes mellitus; gastric motor function; gastrointestinal symptoms; breath test; itopride*

DOI: 10.14341/DM2014370-76

Нарушение моторно-эвакуаторной функции (МЭФ) желудка как одна из форм гастроинтестинальной автономной нейропатии остается недостаточно изученным и диагностируемым поздним осложнением сахарного диабета (СД).

Данные о распространенности нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД противоречивы и варьируют от 20% до 65%, что связано с обследованием разных групп пациентов с СД, а также с использованием отличающихся по информативности методов диагностики [1–6].

Высказано положение, что нарушение МЭФ желудка не влияет на продолжительность жизни пациентов с СД [7], но имеет важное практическое значение как из-за возникновения гастроинтестинальных (ГИ) симптомов, так и из-за возможного влияния на углеводный обмен, поскольку замедление эвакуации пищи из желудка может приводить к постпрандиальной гипогликемии с последующей гипергликемией, что и влияет на развитие/прогрессирование поздних осложнений СД.

В диагностике нарушения МЭФ желудка высокоточный скинтиграфический метод с применением ^{99m}Tc не получил широкого распространения в связи с необходимостью использования радиоактивного препарата в условиях специализированного отделения лучевой диагностики. Появление альтернативного метода – изотопного дыхательного теста с использованием препарата, меченного стабильным (нерадиоактивным) изотопом углерода-13 – ^{13}C – октановой кислоты, позволяет использовать его в широкой клинической практике. Тест является признанным эквивалентом скинтиграфии желудка [8–9]. Чувствительность метода составляет 86%, специфичность – 80% [10]. Использование в тесте стабильных изотопов в малых дозах делает его безопасным. В Российской Федерации методика проведения этого теста была отработана в РНЦ Курчатовский институт и впервые применена в ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России [11].

Принимая во внимание тот факт, что ведущей патофизиологической причиной клинической картины является нарушение моторики желудка, для терапии нарушения МЭФ желудка целесообразно применение прокинетиков. Прокинетики нашли широкое применение в терапевтической (гастроэнтерологической) практике при функциональной диспепсии, гастроэзофагальной рефлюксной болезни, дискинезии желчного пузыря. Необходимость длительного использования прокинетиков потребовала создания лекарственного препарата, свободного от побочных действий, которым обладает эффективный прокинетик домперидон. В гастроэнтерологической сфере хорошо себя зареко-

мендовал итоприда гидрохлорид – Ганатон (Abbott). 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 [12]. В частности, итоприд не пролонгирует интервал QT [13]. 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, так и для лечения нарушения МЭФ желудка. Следует отметить, что сообщений о результатах применения итоприда у пациентов с СД недостаточно: приводит ли лечение к улучшению качества жизни 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

Основной целью исследования было изучение влияния терапии итопридом на МЭФ желудка, ГИ-симптомы и гликемический контроль у больных СД 1 типа (СД1) с нарушением МЭФ желудка и другими формами диабетической автономной нейропатии (ДАН).

Материалы и методы

В открытое сравнительное параллельное проспективное рандомизированное исследование длительностью 6 нед были включены 34 пациента с СД1 старше 18 лет с нарушением МЭФ желудка. Такой период наблюдения был выбран в связи с тем, что через 6 нед возможно оценить влияние терапии итопридом на МЭФ желудка и ГИ-симптомы. Протокол исследования утвержден на заседании межвузовского комитета по этике от 18.11.2009, протокол заседания №09-09.

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.

Таблица 1

Характеристика включенных в исследование пациентов		
	Основная группа	Контрольная группа
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]
Гликемия натощак, ммоль/л (Me [25; 75])	9,6 [6,0; 12,8]	9,6 [7,0; 10,7]
HbA _{1c} % (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 GI-симптомов, Me [25; 75]	11 [6; 16]	8 [5,5; 14,5]
T1/2, 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]

Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Степень и выраженность GI-симптомов оценивали при помощи представленного ниже вопросника (табл. 2) для оценки выраженности GI-симптомов [3, 14–16]. Для каждого симптома пациенты выбирали соответствующий балл: 0 – симптом отсутствует, 1 – симптом слабо выражен, 2 – симптом умеренно выражен, 3 – симптом сильно выражен. Степень выраженности всех GI-симптомов оценивается по сумме баллов: 1–11 – слабая диспепсия, 12–22 – умеренная диспепсия, 23–33 – сильная диспепсия [3, 14–16].

МЭФ желудка исследовали с помощью *изотопного дыхательного теста с использованием ¹³C-октановой кислоты*. В основе этого метода лежит анализ данных об изменении изотопного отношения ¹³C/¹²C в выдыхаемом воздухе после приема препарата, меченого изотопом ¹³C [10].

Методика проведения теста [17]: перед началом теста пациент делает выдох в пробирку для сбора об-

разцов выдыхаемого воздуха, далее этот образец будет использован для последующего сравнения. Затем пациент принимает стандартный завтрак: 1 яйцо, 5 г масла, 2 куска белого хлеба и 200 мл апельсинового сока (318,5 ккал, 15,4 г белка, 15,8 г жиров, 42,8 г углеводов), смешанный с ¹³C-октановой кислотой (100 мкл), после чего каждые 15 мин. в течение 4 ч делает выдохи в пробирки. 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 ¹³C-бикарбонат, который приводит к увеличению доли ¹³C в выдыхаемом углекислом газе. Анализ изотопного соотношения ¹³C/¹²C в выдыхаемом углекислом газе проводился с помощью специализированного масс-спектрометра (Heli-View, MediChem Ltd, Республика Корея) в лаборатории Российского научного центра «Курчатовский институт» (Президент Академик РАН Велихов Е.П.).

Вывод о состоянии МЭФ желудка делается на основании скорости выведения изотопной метки и суммарной доле ¹³C по отношению к его содержанию в исходном препарате. Оценка МЭФ желудка проводится следующим образом: нормальная – T1/2 менее 75 мин, умеренное замедление – T1/2 от 75 до 120 мин, выраженное замедление – T1/2 более 120 мин [17]. Методика теста впервые апробирована и применена в Эндокринологическом научном центре МЗ РФ.

Все пациенты в день проведения дыхательного теста вводили обычную дозу инсулина длительного действия. Доза прандиального инсулина рассчитывалась, исходя из содержания хлебных единиц (ХЕ) в тестовом завтраке (4 ХЕ) и с учетом индивидуальной потребности пациента в прандиальном инсулине. Гликемия определялась при помощи глюкометра натощак, затем каждые 30 минут в течение всего дыхательного теста (4 ч).

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

Таблица 2

Вопросник для оценки выраженности GI-симптомов	
Симптом	Шкала баллов
Ощущение тяжести после еды	3 2 1
Быстрое насыщение	3 2 1
Боль в эпигастрии	3 2 1
Жжение в эпигастрии	3 2 1
Тошнота и/или рвота	3 2 1
Вздутие живота	3 2 1
Отрыжка	3 2 1
Изжога	3 2 1
Регургитация	3 2 1
Запор и/или понос, сопровождающиеся ощущением неполной эвакуации содержимого кишечника	3 2 1
Другое _____	3 2 1
Итого	_____

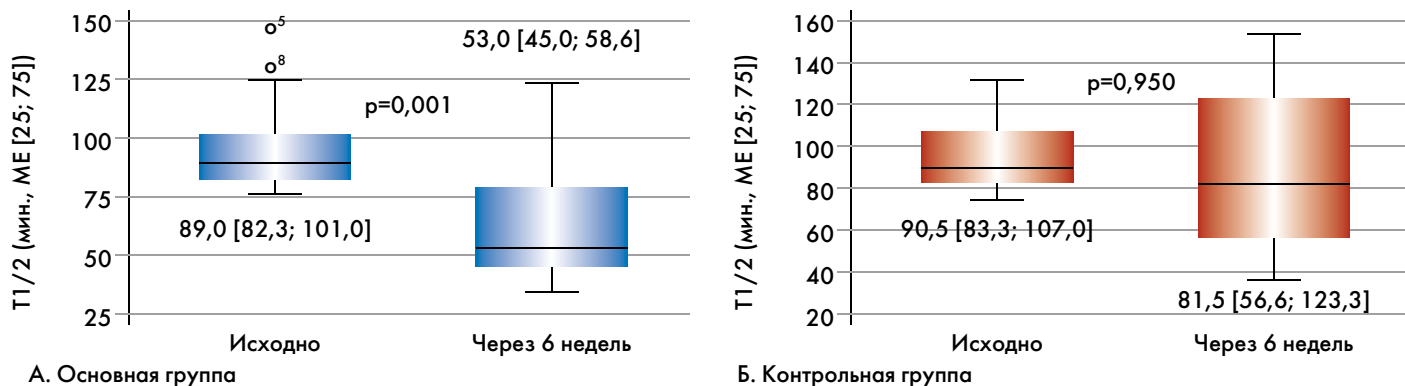


Рис. 1. Динамика времени эвакуации (T1/2) пищи из желудка на фоне терапии итопридом (А) и в контрольной группе пациентов (Б).

болезнью. Также в исследование не вошли пациенты, принимающие препараты, влияющие на МЭФ желудка или злоупотребляющие алкоголем. **Фруктозамин** оценивался в лаборатории «Гемотест» фотометрическим методом с тетразолием нитросиним на анализаторе Olympus AU 2700 (Япония), норма 161–285 мкмоль/л.

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 при отклонении распределения от нормального или показателей с ординальным типом шкалы 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. Статистически значимым для всех показателей считался уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Оценка влияния терапии итопридом на время эвакуации пищи из желудка

В проведенном нами исследовании выявлено положительное влияние терапии итопридом на МЭФ желудка у пациентов с СД1.

В основной группе в результате терапии итопридом через 6 недель отмечено статистически значимое уменьшение времени эвакуации пищи из желудка (T1/2). В контрольной группе время эвакуации пищи из желудка не изменилось. Результаты представлены на рис. 1.

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 тера-

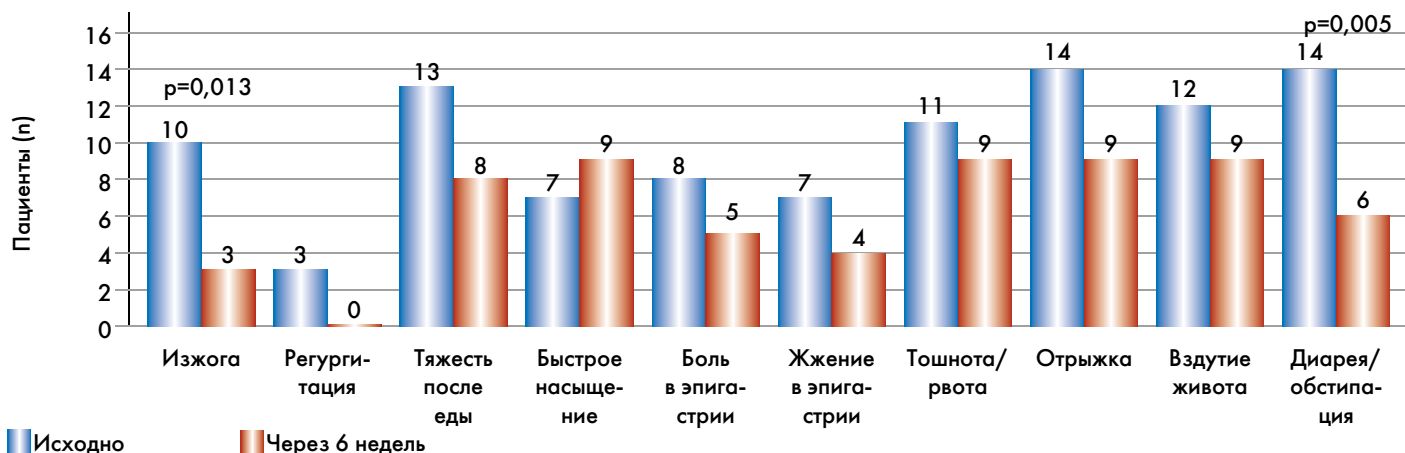


Рис. 2. Динамика распространенности GI-симптомов на фоне терапии итопридом (n=17).

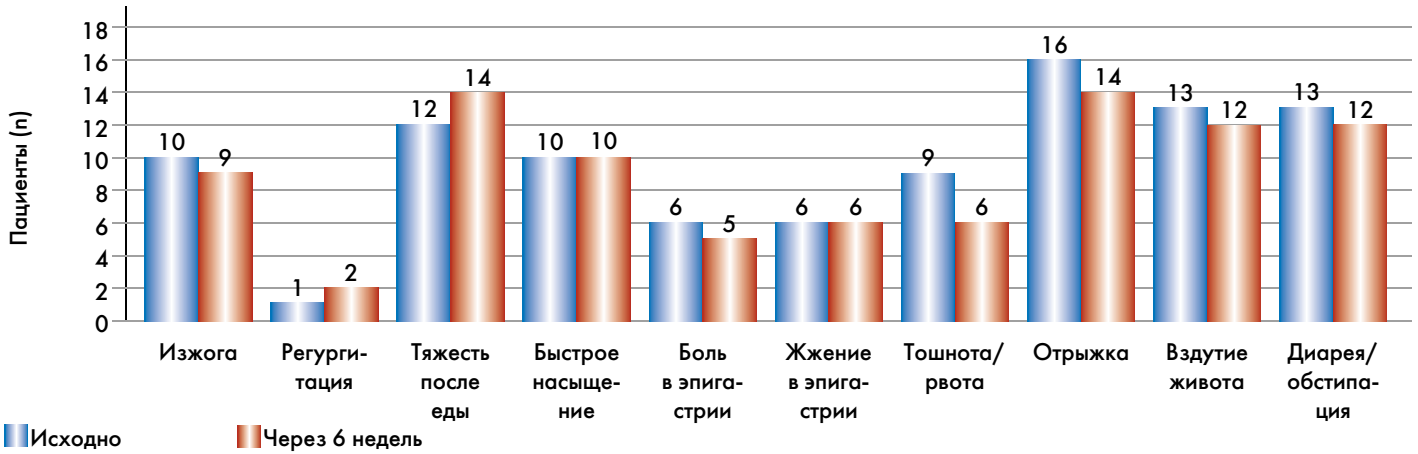


Рис. 3. Динамика распространенности GI-симптомов в контрольной группе (n=17).

пию 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: T1/2 от 75 до 80 мин., что может быть объяснено погрешностью измерения. У остальной части 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 СД1.

Распространенность и выраженность GI-симптомов на фоне лечения

Как видно из рис. 2, в основной группе через 6 недель терапии итопридом отмечено статистически значимое снижение встречаемости таких GI-симптомов, как изжога ($\chi^2=6,103$; $p=0,013$) и диарея/обстипация ($\chi^2=7,771$; $p=0,005$). Исходя из механизма действия, а также литературных данных об успешном применении итоприда при гастроэзофагальной рефлюксной болезни, можно считать, что итоприд 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 диарею и обстипацию, вероятнее всего, связано 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 двенадцатиперстную кишку выделением желчи, а это оптимизирует моторику тонкой и толстой кишки и способствует нормализации химического и микробиологического статуса кишечника. Снижение жалоб на диарею и 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.

При сравнении встречаемости других GI-симптомов исходно и после терапии прокинетикум статистически значимых отличий выявлено не было.

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

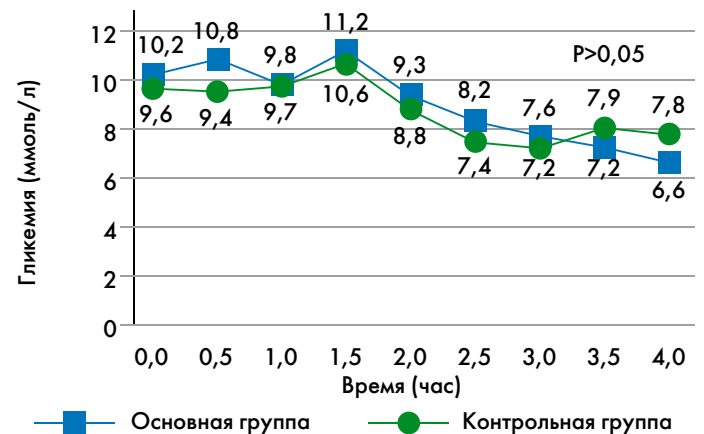


Рис. 4. Уровень постпрандиальной гликемии у пациентов с нарушением МЭФ желудка через 6 недель в основной и контрольной группах (N₁=17; N₂=17; Ме, ммоль/л).

Таблица 2

Динамика доз инсулина у пациентов с нарушением МЭФ желудка через 6 недель в основной и контрольной группах (N₁=17; N₂=17; Ме [25; 75] ЕД.)

	Основная группа	Контрольная группа	P
Базальный инсулин	20 [14,5; 25]	25 [17; 34]	0,683
Прандиальный инсулин	25 [20; 32,5]	20 [18; 39]	0,839

Таблица 3

Характеристика показателей углеводного обмена у пациентов с СД1 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
T1/2, минуты (Ме [25; 75])	53,0 [45,0; 58,6]	81,5 [56,6; 123,3]	0,031
Фруктозамин, мкмоль/л (Ме [25; 75])	280 [230; 320]	342 [268; 350]	0,084
Гликемия натощак, ммоль/л (Ме [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

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

В контрольной группе распространенность (рис. 3) и выраженность ГИ-симптомов статистически значимо не изменились: медиана суммы баллов ГИ симптомов 8 [5,5; 14,5] исходно vs. 8 [3,5; 12,5] через 6 нед ($p=0,552$).

Динамика показателей углеводного обмена через 6 нед приема итоприда

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 (табл. 3).

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 натощак и постпрандиальной гликемии (табл. 4, рис. 4).

Также не было отмечено снижения частоты эпизодов гипогликемии, несмотря на улучшение МЭФ желудка (табл. 44).

Терапия прокинетики остается в настоящее время основой лечения нарушения МЭФ желудка. Следует отметить, что в исследовании Laway В.А. было показано, что при достижении целевых показате-

телей углеводного обмена у пациентов с СД2 возможно и улучшение показателей МЭФ желудка [18]. 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 улучшения этих показателей.

Выводы

1. У пациентов с СД1 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.
2. Терапия итопридом у пациентов сопровождается улучшением клинической симптоматики, обусловленной нарушением МЭФ желудка.
3. Улучшение эвакуации пищи из желудка при приеме итоприда не приводит к положительной динамике показателей углеводного обмена.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Финансирование работы осуществлялось за счет личных средств авторского коллектива.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведением исследования и публикацией настоящей статьи.

Список литературы

1. De Block CEM, De Leeuw IH, Pelckmans PA, Callens D, Máday E, Van Gaal LF. Delayed Gastric Emptying and Gastric Autoimmunity in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(5):912-917. doi: 10.2337/diacare.25.5.912
2. Jones KL, Russo A, Stevens JE, Wishart JM, Berry MK, Horowitz M. Predictors of Delayed Gastric Emptying in Diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(7):1264-1269. doi: 10.2337/diacare.24.7.1264
3. Punkkinen J, Färkkilä M, Mätzke S, Korppi-Tommola T, Sane T, Piirilä P, et al. Upper abdominal symptoms in patients with Type 1 diabetes: unrelated to impairment in gastric emptying caused by autonomic neuropathy. *Diabetic Medicine*. 2008;25(5):570-577. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02428.x
4. Koçkar MC, Kayahan IK, Bavbek N. Diabetic gastroparesis in association with autonomic neuropathy and microvasculopathy. *Acta Med Okayama* 2002;56(5):237-243. PubMed PMID: 12530507. Available from: http://www.lib.okayama-u.ac.jp/www/acta/pdf/56_5_237.pdf
5. Sfarti C, Trifan A, Hutanasu C, Cojocariu C, Singearp A, Stanciu C. Prevalence of gastroparesis in type 1 diabetes mellitus and its relationship to dyspeptic symptoms. *J Gastrointest Liver Dis*. 2010;19(3):279-284. PubMed PMID: 20922192
6. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS. American Gastroenterological Association medical position statement: Diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology*. 2004;127(5):1589-1591. doi: 10.1053/j.gastro.2004.09.054

7. Kong MF, Horowitz M, Jones KL, Wishart JM, Harding PE. Natural history of diabetic gastroparesis. *Diabetes Care*. 1999;22(3):503–507. doi: 10.2337/diacare.22.3.503
8. Braden B, Adams S, Duan L, Orth K, Maul F, Lembcke B, et al. The [¹³C]acetate breath test accurately reflects gastric emptying of liquids in both liquid and semisolid test meals. *Gastroenterology*. 1995;108(4):1048–1055. doi: 10.1016/0016-5085(95)90202-3
9. Ghooos YF, Maes BD, Geypens BJ, Mys G, Hiele MI, Rutgeerts PJ, et al. Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. *Gastroenterology*. 1993;104(6):1640–1647. PubMed PMID: 8500721
10. Waseem S. Gastroparesis: Current diagnostic challenges and management considerations. *WJG* 2009;15(1):25–37. doi: 10.3748/wjg.15.25
11. Лейтес ЮГ, Невмержицкий ВИ, Клефтортова ИИ. Моторно-эвакуаторные нарушения верхних отделов пищеварительной системы как проявление автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный диабет*. 2009;(2):68–71. [Leytes YG, Nevmerzhitsky VI, Klefortova II. Motor-evacuation disturbance of the upper digestive tract as a manifestation of autonomous neuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2009;(2):68–71.] doi: 10.14341/2072-0351-5402
12. Ивашкин ВТ, Шептулин АА. Методические рекомендации по обследованию и лечению больных с нарушениями двигательной функции желудка. М; 2008. [Ivashkin VT, Sheptulin AA. Metodicheskie rekomendatsii po obsledovaniyu i lecheniyu bol'nykh s narusheniyami dvigatel'noy funktsii zheludka. Moscow; 2008.]
13. Gupta S, Kapoor V, et al. Effect Of Itopride hydrochloride on QT interval in adult healthy volunteers. *JK-Practitioner*. 2005;12(4):207–210. Available from: <http://medind.nic.in/jab/t05/i4/jabt05i4p207.pdf>
14. Koskenpato J, Farkkila M, Sipponen P. Helicobacter pylori eradication and standardized 3-month omeprazole therapy in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterology*. 2001;96(10):2866–2872. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.04240.x
15. Russo A, Stevens JE, Giles N, Krause G, Donovan, D.G. O', Horowitz M, et al. Effect of the motilin agonist KC 11458 on gastric emptying in diabetic gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(3):333–338. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02066.x
16. Jones KL, Wishart JM, Berry MK, Abitbol JL, Horowitz M. Effects of fedotozine on gastric emptying and upper gastrointestinal symptoms in diabetic gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14(7):937–943. doi: 10.1046/j.1365-2036.2000.00790.x
17. Гришина ВГ, Невмержицкий ВИ, Свирщевский ЕБ. Под редакцией В.Ю. Баранова. Изотопный тест дыхания. В сб.: «ИЗОТОПЫ. Свойства. Получение. Применение». М: Физматлит; 2005. [Grishina VG, Nevmerzhitskiy VI, Svirshchevskiy EB. Edited by V.Yu. Baranova. Izotopnyy test dykhaniya. In book: «IZOTOPY. Svoystva. Poluchenie. Primenenie». Moscow: Fizmatlit; 2005.]
18. Laway BA, Malik TS, Khan SH, Rather TA. Prevalence of abnormal gastric emptying in asymptomatic women with newly detected diabetes and its reversibility after glyce-mic control – A prospective case control study. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2013;27(1):78–81. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2012.08.001

Буденная Ирина Юрьевна

аспирант кафедры эндокринологии, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Email: irina-budennaia@yandex.ru

Глинкина Ирина Владимировна

к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Зилов Алексей Вадимович

к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Махов Валерий Михайлович

д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Мельниченко Галина Афанасьевна

академик РАН, профессор кафедры эндокринологии, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация