

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации.

На правах рукописи

Басиева Зарина Константиновна
КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У БОЛЬНЫХ
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ.

14.01.04 - внутренние болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук
Профессор Басиева О.О.

Владикавказ

2015

Содержание

Список сокращений.....	4
Введение.....	5
ГЛАВА 1 - Современное представление о гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и сахарном диабете (обзор литературы).....	10
1.1 Современное определение и представление о патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.....	10
1.2 Современное представление о сахарном диабете.....	15
1.3 Заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта и сахарный диабет.....	19
1.4 Особенности клинического течения и диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.....	22
ГЛАВА 2 - Материалы и методы исследования.....	28
2.1 Общая клиническая характеристика обследованных больных.....	28
2.2 Методы исследования.....	33
2.2.1 Эндоскопическое исследование пищевода.....	33
2.2.2 Исследование 24-х часовой рН-метрии пищевода.....	34
2.2.3 Лабораторная диагностика гликозилированного гемоглобина.....	36
2.2.4 Степень ожирения по ИМТ.....	36
2.3.5 Статистическая обработка результатов	37
ГЛАВА 3 - Результаты собственных исследований.....	39
3.1 Клинические проявления ГЭРБ у обследованных больных.....	39
3.2 Эндоскопические и рентгенологические проявления ГЭРБ в исследуемых группах.....	43
3.3 Суточная рН-метрия пищевода у больных исследуемых групп.....	46
3.4 Показатели суточной рН-метрии пищевода в исследуемых группах зависимости от тяжести течения СД.....	55
3.5 Влияние длительности заболевания сахарным диабетом на	

некоторые исследуемые показатели у больных ГЭРБ в сочетании с сахарным диабетом 1 и 2 типа.....	58
ГЛАВА 4 - Корреляционные взаимосвязи между исследуемым показателями.....	66
ГЛАВА 5 - Обсуждение результатов исследования.....	69
Выводы.....	82
Практические рекомендации.....	83
Список литературы.....	84

Список сокращений

ВНС - вегетативная нервная система

ВР - вегетативная регуляция

ВОЗ - всемирная организация здравоохранения

ГЭРБ - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ГЭР - гастроэзофагеальный рефлюкс

ГПОД - грыжа пищеводного отверстия диафрагмы

ДН - диабетическая нейропатия

ДАН - диабетическая автономная нейропатия

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ИМТ - индекс массы тела

НОРГ - Научное общество гастроэнтерологов России

НЭРБ - неэрозивная рефлюксная болезнь (эндоскопически негативная форма или ГЭРБ без эзофагита)

НbA1c - гликозилированный гемоглобин

НР - хеликобактер пилори

НК - недостаточность кардии

НПС - нижний пищеводный сфинктер

ПБ - пищевод Барретта

РЭ - рефлюкс-эзофагит

СД - сахарный диабет

СОП - слизистая оболочка пищевода

ФГДС - фиброэзофагогастродуоденоскопия

GLP-1 - глюкагоноподобный пептид 1

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) в настоящее время занимает лидирующее положение среди всей патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта, являясь одним из самых актуальных и широко изучаемых вопросов современной гастроэнтерологии.

Это связано, в первую очередь, с ростом распространенности ГЭРБ, широким спектром предъявляемых пациентами жалоб, в том числе и «внепищеводного» характера, развитием таких серьезных осложнений, как пищевод Барретта (ПБ) и аденокарцинома пищевода. ГЭРБ по праву считают заболеванием XXI века, так как прослеживается тенденция к уменьшению заболеваемости язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и увеличению заболеваемости ГЭРБ. Ежедневно в промышленно развитых странах симптомы ГЭРБ испытывают 4-10% населения, еженедельно - 30%, ежемесячно - 50%. Увеличение частоты ГЭРБ во всех возрастных группах ведет к снижению качества жизни больных и риску развития осложнений [17, 29, 36, 38, 52, 54, 59, 64, 72, 80, 88].

Сахарный диабет (СД) по-прежнему занимает одно из ведущих мест в ряду актуальных проблем современной медицины. Несмотря на очевидные успехи по изучению СД в последние десятилетия, распространенность его приобрела характер пандемии, которая охватила практически все государства, и Россия в этом плане не исключение. По данным Европейской Ассоциации по изучению сахарного диабета в 2013 году численность больных сахарным диабетом достигла 382 млн. человек, кроме того по данным этой же организации в мире каждые 7 секунд умирает один больной сахарным диабетом. В настоящее время заболевание стало одной из главных медицинских и социальных проблем XXI века. В России официально

зарегистрировано более 3 миллионов больных и по прогнозам к 2030 году каждый 15-20-й житель планеты будет иметь СД [9, 19, 20, 49, 57, 78].

СД - это заболевание, обусловленное абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью и характеризующееся нарушением всех видов обмена веществ и в первую очередь обмена углеводов [4].

Несмотря на применение современных методов лечения, сохраняется высокая частота тяжелых осложнений СД со стороны различных органов и систем, патологические изменения в которых во многом определяют течение заболевания и длительность жизни больного. При СД достаточно хорошо изучена патология сосудов, сердца, почек, существуют многочисленные работы, посвященные этим проблемам [21, 22, 39].

В то же время до настоящего времени гастроэнтерологические аспекты СД исследованы значительно хуже, в частности отсутствуют данные о изменениях пищеварительной системы при сочетании сахарного диабета и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Таким образом, эти две патологии очень широко распространены в популяции, часто сопровождаются развитием тяжелых осложнений, приводят к снижению качества жизни. При этом оба заболевания могут оказывать взаимнегативное влияние на течение каждого из них.

Литературные источники указывают лишь на единичные исследования, посвященные изучению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в сочетании с сахарным диабетом [42, 43, 45, 46, 84, 123, 131, 133, 160]. Помимо этого, результаты таких исследований носят противоречивый характер, что требует дальнейшего изучения.

В этой связи **целью** данного исследования явилось изучение особенностей клиники и диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа.

Задачи исследования:

1. Выявить клинические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа.
2. Изучить особенности состояния эндоскопической картины слизистой пищевода у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с сахарным диабетом.
3. Исследовать особенности внутрипищеводной кислотности у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с сахарным диабетом 1 и 2 типа.
4. Определить взаимосвязь обнаруженных изменений пищевода с клинической симптоматологией заболевания.

Научная новизна

Впервые на достаточном клиническом материале проведено комплексное клиническое, инструментальное исследование пищевода у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа, что позволило выявить высокую частоту распространенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, которая прогрессирует в зависимости от тяжести течения сахарного диабета и по мере нарастания длительности заболевания сахарным диабетом, обосновать основные принципы диагностики у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с сахарным диабетом.

Практическая значимость исследования

Полученные результаты, предложенный комплекс обследования способствуют повышению эффективности выявления признаков ГЭРБ у больных СД (с учетом типа сахарного диабета, длительности и степени тяжести заболевания). На основании полученных данных показана необходимость тщательного клинико-лабораторного и инструментального обследования всех больных с СД для выявления ГЭРБ, имеющую малосимптомную клинику, с целью своевременной диагностики патологии,

что позволит специалистам проводить комплексную терапию для улучшения эффективности лечения этих больных.

Внедрение результатов работы

Полученные результаты комплексного исследования пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью у больных с сахарным диабетом на практике внедрены в работу отделений республиканского эндокринологического диспансера г. Владикавказа, а так же используются в учебном процессе на кафедре внутренних болезней № 2.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных ГЭРБ в сочетании с СД отмечается более частое поражение пищевода при СД 2 типа, чем при СД 1 типа.
2. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в сочетании с СД протекает различно в зависимости от типа диабета, длительности заболевания, степени тяжести сахарного диабета. Совместное течение этих заболеваний формирует «синдром взаимного отягощения».
3. Клинической особенностью ГЭРБ при СД является ее завуалированное течение, отмечается несоответствие клинической картины с тяжестью поражения пищевода.
4. Сочетание ГЭРБ с сахарным диабетом 2 типа сопровождается более выраженными изменениями показателей рН-метрии.

Апробация работы.

Основные положения диссертационной работы были доложены на XIII научной конференции молодых ученых и специалистов СОГМА с международным участием «Молодые ученые - медицине», посвященной 75-летию ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России (Владикавказ, 2014).

Публикации. По результатам диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 3 в рецензируемых ВАК журналах РФ.

Структура диссертации

Диссертация изложена на 102 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 17 таблицами и 6 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, глав, содержащих результаты собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 161 источник, из них 93 отечественных и 68 зарубежных.

ГЛАВА 1 - Современное представление о гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и сахарном диабете (обзор литературы)

1.1 Современное определение и представление о патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Эпидемиологические исследования, проведенные в различных странах мира свидетельствуют, что в экономически развитых странах один из основных симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни - изжогу, испытывают ежедневно 4-10% населения, еженедельно - 30%, ежемесячно 50% [12, 79, 102, 112, 126, 139, 141, 142, 151].

По данным первого в России популяционного эпидемиологического исследования «МЭГРЕ» наличие изжоги и/или кислой отрыжки хотя бы 1 раз в неделю в течение последних 12 месяцев отмечает 23,6% включенных в исследование. В некоторых регионах России изжогу по данным выборочных исследований периодически испытывают до 48,5% мужчин и 51,4% женщин [50, 53, 86]. Истинный уровень заболеваемости, по всей видимости, еще выше, учитывая то, что значительная часть больных длительно наблюдаются другими специалистами по поводу внепищеводных проявлений ГЭРБ [31, 65, 72, 88, 94, 127, 148].

Широкое распространение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, неуклонный рост заболеваемости еще в конце XX века позволили говорить о том, что «XX век - век язвенной болезни, XXI - век ГЭРБ» [61, 94].

Всемирная организация здравоохранения, рассматривает «ГЭРБ - как хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным и/или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода» [40, 54, 59, 60, 89]. В Монреале в 2006 году дано определение ГЭРБ, согласно которому: «ГЭРБ - это состояние, развивающееся, когда рефлюкс содержимого желудка

вызывает появление тревожащих пациента симптомов и/или развитие осложнения» [17, 34, 35, 37, 38, 48, 52, 114, 150, 152, 157].

По современным представлениям патогенез ГЭРБ - это многофакторное заболевание, развивающееся в результате дисбаланса между агрессивным воздействием забрасываемых компонентов (соляная кислота, пепсин, соли желчных кислот и панкреатические ферменты) и системой защиты пищевода, представленной недостаточностью запирающего механизма кардии, механизмами очищения пищевода и тканевой резистентностью пищевода. Повреждение пищевода определяется значением рН желудочного содержимого. Практически все исследователи признают, что повреждающее действие зависит от времени воздействия агрессивных компонентов (желудочного и дуоденального содержимого, попадающего на слизистую оболочку пищевода) и резистентности слизистой оболочки пищевода [15, 106, 109, 103, 115, 117, 119, 130, 136, 140].

Согласно существующим представлениям, основными факторами развития ГЭРБ являются:

- Недостаточность запирающего механизма кардии;
- Механизмы очищения пищевода;
- Тканевая резистентность пищевода [83, 107, 118].

Возникновение желудочно-пищеводного рефлюкса считают результатом относительной или абсолютной недостаточности запирающего механизма кардии. К относительной недостаточности кардии приводит значительный рост интрагастрального давления, интенсивное сокращение антрального отдела желудка при нормальной функции нижнего пищеводного сфинктера. Чаще имеет место абсолютная кардиальная недостаточность, связанная с нарушением запирающего механизма кардии, при этом главная роль отводится состоянию нижнего пищеводного сфинктера (снижению его тонуса). Сохраненный тонус нижнего пищеводного сфинктера в пределах 15-35 мм.рт.ст. препятствует забросу желудочного содержимого в пищевод. Самопроизвольное расслабление нижнего пищеводного сфинктера в течение

суток (в среднем 20-30 раз) и непродолжительные эпизоды не более 20 сек. вызывает так называемый физиологический рефлюкс, который не ведет к развитию ГЭРБ [16, 25]. Роль этих расслаблений в физиологических условиях является освобождение желудка от проглоченного воздуха.

Причинами учащения эпизодов спонтанной релаксации могут быть:

- нарушение перистальтики пищевода;
- торопливая, быстрая и обильная еда;
- метеоризм;
- язвенная болезнь, при этом у ½ больных наблюдается ГЭР;
- дуоденостаз любой этиологии;
- избыточное употребление в пищу жирного мяса, тугоплавленных жиров, мучных изделий, жареных блюд и острых приправ.

Несмотря на многочисленные исследования, патофизиологические механизмы возникновения спонтанного или преходящего расслабления нижнего пищеводного сфинктера до настоящего времени остаются, не совсем понятны. Причинная связь между возникновением рефлюкса и преходящими расслаблениями НПС не совсем ясна, но известно, что количество спонтанных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера резко увеличивается при патологии, что собственно и приводит к ГЭРБ.

На тонус нижнего пищеводного сфинктера влияет ряд экзогенных и эндогенных факторов. К экзогенным факторам относят ожирение, вагусную нейропатию и беременность [32, 88]. В редких случаях причиной снижения тонуса нижнего пищеводного сфинктера является прямое поражение мышечной ткани нижнего пищеводного сфинктера (при хирургическом вмешательстве, длительном присутствии назогастрального зонда, бужирование пищевода и склеродермии) [101, 105, 159].

Многие биологически активные вещества и гастроинтестинальные пептиды понижают тонус НПС - секретин, глюкагон, соматостатин, прогестерон, серотонин, допамин, альфа-адреноблокаторы, бета-адреномиметики. Снижению тонуса нижнего пищеводного сфинктера так же

способствует: потребление продуктов (содержащих кофеин), лекарства (в состав которых входит кофеин), прием алкоголя, действие никотина при курении, прием некоторых лекарственных препаратов (папаверина, нитратов, баралгина, теофиллина, анальгетиков, холинолитиков), употребление некоторых продуктов питания: жиры, шоколад, цитрусовые, томат [58, 145].

Одним из факторов, способствующих недостаточности запирающего механизма, выделяют грыжу пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) [69, 121, 129]. ГПОД - это хроническое рецидивирующее заболевание, связанное со смещением через пищеводное отверстие диафрагмы в грудную полость абдоминального отдела пищевода, верхнего отдела желудка, а иногда и петли кишечника. Клинические исследования свидетельствуют, что только у 3-33% больных с диафрагмальными грыжами имеется ГЭРБ, и лишь 25-50% пациентов с ГЭРБ имеют сопутствующие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Необходимо учитывать что у 50% больных она не вызывает никаких клинических проявлений и в подавляющем большинстве остается не диагностированной [88, 91].

Другим важным элементом запирающего механизма кардии является угол Гиса - представляет собой угол перехода боковой стенки пищевода в большую кривизну желудка, тогда как другая боковая стенка пищевода плавно переходит, а малую кривизну. Складки слизистой оболочки образуют угол Гиса, плотно прилегают к правой стенке, предотвращая тем самым забрасывание содержимого в пищевод (клапан Губарева).

Следующий важный фактор патогенеза ГЭРБ является снижение клиренса пищевода. Пищевод постоянно очищается за счет глотания слюны, приема пищи и жидкости, секрета желез подслизистой оболочки пищевода, двигательной активности пищевода, то есть пищевод снабжен эффективным механизмом, позволяющим устранять сдвиги внутрипищеводного рН в кислую сторону. Этот защитный механизм определяется как скоростью убывания химического раздражителя из полости пищевода и обозначается как пищеводный клиренс [144]. У 50% больных, при гастроэзофагеальном

рефлюксе отмечается замедление эзофагеального клиренса в 2-3 раза по сравнению со здоровыми людьми [99, 100].

Пищеводный клиренс обеспечивается как за счет ощелачивающих свойств слюны и слизи, так же за счет активной перистальтики самого пищевода.

Роль двигательной активности пищевода обусловлена очищением пищевода от рефлюксированного материала за счет первичной перистальтической активности. А в отсутствие глотания может быть вторичная перистальтика, развивающаяся за счет смещения показателей внутрибрюшного давления рН в сторону низких значений. Когда нарушается антирефлюксный барьер и содержимое желудка попадает в просвет пищевода, скорость клиренса пищевода обуславливает продолжительность воздействия кислоты.

Резистентность слизистой оболочки пищевода обуславливается защитной системой состоящей из трех основных частей:

- Предэпителиальная защита (слюнные железы, железы подслизистой оболочки пищевода), включающая муцин, простагландины E₂, бикарбонаты [138].
- Эпителиальная защита представлена нормальной регенерацией слизистой оболочки пищевода, которую подразделяют на структурную (клеточные мембраны, межклеточные соединительные комплексы) и функциональную (эпителиальный транспорт Na⁺/H⁺; Na⁺ - зависимый транспорт Cl⁻/HCO₃⁻; внутри и вне клеточные буферные системы) [146].
- Постэпителиальная защита включает в себя нормальный кровоток и нормальный тканевой кислотно-щелочной баланс.

Таким образом, анализируя данные литературы следует признать, что гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь - это заболевание с участием многих факторов патогенеза, однако основным дефектом у большинства больных является - дефект нейромышечного контроля сфинктера, позволяющий возникать частым длительным периодам преходящего расслабления сфинктера, что создает условия для контакта агрессивного содержимого желудка и двенадцатиперстной кишки со слизистой оболочкой

пищевода и приводит к возникновению морфологических и клинических изменений.

1.2 Современное представление о сахарном диабете

На протяжении многих лет сахарный диабет (СД) продолжает оставаться одним из самых распространенных эндокринных заболеваний. Столь неослабевающий интерес исследователей к данной проблеме объясняется тем, что за последнее десятилетие распространенность сахарного диабета приобрела характер пандемии, которая охватила практически все государства, и Россия в этом плане не исключение [2, 5, 6, 20, 63]. Ранняя инвалидизация и высокая смертность больных сахарным диабетом дали основания экспертам ВОЗ определить её приоритетом первого порядка национальных систем здравоохранения для большинства стран мира. По данным ВОЗ прогнозируется значительный рост больных, страдающих сахарным диабетом. Согласно данным международной диабетической федерации (IDF) в 2013 году во всем мире насчитывалось 382 млн. человек страдающих сахарным диабетом, к 2035 году ожидается увеличение таких больных до 592 миллионов [9, 22, 47, 49, 57, 124].

Сахарный диабет (СД) - это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефекта секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при диабете сочетается с повреждением, дисфункцией и развитием недостаточности различных органов, в частности глаз, почек, сердца и кровеносных сосудов [21].

Наиболее часто в клинической практике встречаются две формы болезни: сахарный диабет 1 типа (инсулинзависимый - ИЗСД) и сахарный диабет 2 типа (инсулиннезависимый - ИНСД).

Сахарный диабет 1 типа - это нарушения углеводного обмена развивающееся в результате деструкции β -клеток островков поджелудочной железы, с склонностью к кетоацидозу. Аутоиммунным сахарный диабет

считается в том случае, когда деструкция и уменьшение количества β -клеток обусловлены иммунным или аутоиммунным процессом. А при уменьшении и деструкции β -клеток со склонностью к кетоацидозу - «идиопатическому» диабету 1 типа [76].

Нарушения углеводного обмена, сопровождающиеся выраженной инсулинорезистентностью с дефектом или преимущественным нарушением секреции инсулина и умеренной инсулинорезистентностью, предложено относить к сахарному диабету 2 типа [67].

Патогенез сахарного диабета 1 типа можно представить в виде шести стадий [76], переходящих одна в другую медленно прогрессируя при этом.

- Генетическая предрасположенность, обусловленная наличием определенных галотипов HLA - система I, II и III класса, и других диабетогенных (IDDM) генов.
- Тригирование или инициация иммунных процессов факторами внешней среды (наличие в сыворотке крови только одного вида антител к антигенам островка поджелудочной железы).
- Стадия активных иммунологических процессов (наличие 3 или 4 типов антител к антигенам островка поджелудочной железы, а так же антител к клеткам других эндокринных органов и тканей).
- Прогрессивное снижение первой фазы секреции инсулина, стимулированной внутривенным введением глюкозы.
- Явный клинический или манифестный диабет (гипергликемия и другие симптомы диабета, возникающие при явлениях абсолютной инсулиновой недостаточности; в поджелудочной железе наблюдаются деструкция и гибель 85-90% β -клеток, при этом проводя оценку содержания инсулина и С-пептида, в сыворотке крови еще определяется остаточная секреция инсулина).
- Полная деструкция β -клеток.

В механизме заболевания участвует много факторов, но особая роль отводится наследственной предрасположенности под воздействием

провоцирующих факторов внешней среды, основными из которых являются вирусные инфекции: носительство вируса Коксаки В₄, инфекционный гепатит, коревая краснуха, инфекционный мононуклеоз, эпидемиологический паротит и другие [74].

Этиология и патогенез сахарного диабета 2 типа включает участие как наследственных, так и внешних факторов. К факторам риска, влияющим на развитие сахарного диабета, относят наличие избыточной массы тела, гиподинамии, наследственность [18, 147]. Генетические факторы при сахарном диабете 2 типа играют более значимую роль, чем при сахарном диабете 1 типа. Наследование является полигенным. Однако генетический маркер его до настоящего времени не выявлен. Избыточная масса тела увеличивает риск развития заболевания в любом возрасте. Среди больных ожирением у 2/3 развивается сахарный диабет, а около 90% больных СД 2 типа имеют избыточную массу тела или ожирение [74, 110].

Ключевыми звеньями патогенеза сахарного диабета 2 типа в настоящее время считают наследственную предрасположенность и инсулинорезистентность - нарушенный биологический ответ периферических тканей организма на воздействие инсулина, которая на много опережает клиническую манифестацию сахарного диабета 2 типа [18, 98].

Возможно несколько механизмов развития инсулинорезистентности:

- за счет уменьшения числа рецепторов к инсулину;
- в связи с изменением структуры и функции их отдельных субъединиц;
- нарушение активности белков - переносчиков глюкозы, а также в результате изменения активности фосфодиэстеразы и внутриклеточной цАМФ.

На раннем этапе нарушения толерантности к глюкозе ведущая роль в изменении секреции инсулина принадлежит повышению концентрации свободных жирных кислот - феномен липотоксичности. В дальнейшем усугубление нарушения секреции инсулина и развитие с течением времени

его относительного дефицита происходит за счет гипергликемии (феномен глюкозотоксичности). Нередко компенсаторные возможности β -клеток у лиц с инсулинорезистентностью ограничены в связи с генетическим дефектом глюкокиназы и/или транспортера глюкозы ГЛЮТ-2 (ответственных за секрецию инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой) [76].

Итак, начальные нарушения углеводного обмена возникают за 6-8 лет до момента диагностики СД 2 типа, поэтому у половины пациентов уже к этому времени присутствуют осложнения сахарного диабета [153].

Важным диагностическим и прогностическим показателем компенсации углеводного обмена является гликозилированный (гликилированный) гемоглобин - это форма гемоглобина, образующаяся в результате его взаимодействия с глюкозой. Скорость и объем этой реакции зависят от среднего уровня глюкозы на протяжении жизни эритроцита. Существует несколько вариантов образующихся продуктов - гликированных гемоглобинов: Hb1a, Hb1b, Hb1c. Более тесную корреляцию дает последняя форма со средним уровнем глюкозы в крови и количественно преобладает над остальными. Глюкоза в эритроциты поступает независимо от инсулина, и гликирование гемоглобина является необратимым процессом, а его степень прямо пропорциональна концентрации глюкозы, с которой эритроцит контактировал на протяжении 120 дней своего существования. Наибольшая часть гемоглобина гликозилируется и в норме; а при сахарном диабете он может быть значительно повышен. Уровень гликозилированного гемоглобина в отличие от уровня глюкозы, интегрально отражает гликемию на протяжении последних 3-4-х месяцев. Именно с таким интервалом рекомендуется определение уровня HbA1c с целью оценки компенсации сахарного диабета и необходимости корректировки и противодиабетической терапии. Достижение оптимального контроля углеводного обмена является важнейшим фактором профилактики осложнений сахарного диабета [66, 73, 77].

Основной причиной инвалидности и смертности больных сахарным диабетом являются осложнения этого заболевания: микроангиопатии (ретинопатия и нефропатия), макроангиопатии (инфаркт миокарда, инсульт, гангрена нижних конечностей) и нейропатия, в патогенезе которых главную роль играют обменные нарушения. Причем, развитие этих осложнений находится в прямой зависимости от их длительности и степени выраженности заболевания.

Таким образом, несмотря на растущую актуальность проблемы сахарного диабета, и его осложнений остается большое число вопросов требующих уточнения, и патология пищеварительной системы является одной из таких проблем.

1.3 Заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта и сахарный диабет

В течение длительного времени считалось, что распространенность гастроэнтерологических заболеваний среди больных сахарным диабетом (СД) не отличается от таковой в популяции в целом. В литературе до настоящего времени можно обнаружить лишь данные небольших исследований о распространенности гастроинтестинальных симптомов среди больных СД, которые носят противоречивый характер как по разнообразию и степени выраженности гастроинтестинальных жалоб, так и по частоте встречаемости в популяции больных. Однако в последние 10-15 лет установлена патогенетическая связь гастроинтестинальной симптоматики с сахарным диабетом. Большинство исследователей гастроинтестинальные симптомы чаще всего связывают с проявлением диабетической автономной нейропатии (ДАН) [2, 85, 96, 104, 118, 123, 131].

В основе изменений, определяющих поражение различных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), лежат 3 основных компонента:

1. дисфункция автономной нервной системы;
2. дисрегуляция секреции и действия гормонов, инкретиннов;

3. электролитные нарушения, связанные с уремическим и кетоацидотическим состоянием.

Основным патогенетическим фактором, ведущим к развитию диабетической нейропатии (ДН) и, в частности диабетической автономной нейропатии (ДАН), является хроническая гипергликемия. Развитие ДН - сложный, многофакторный процесс, который включает метаболический инсульт нервных волокон, нервно-сосудистую недостаточность, аутоиммунное поражение и дефицит нейрогуморального фактора роста. Наиболее частым проявлением ДАН является замедление желудочной эвакуации, уменьшение постпрандиальной антральной сократимости и нарушение проксимальной желудочной чувствительности [154, 155, 158].

У пациентов с диабетическим гастропарезом можно обнаружить разнообразные двигательные и сенсорные нарушения органов верхних отделов пищеварительной системы: снижение двигательной функции антрального отдела, дискоординация в работе пилоруса и двенадцатиперстной кишки, ненормальные кишечные сокращения и нарушение желудочных ощущений [137]. Помимо поражения структур автономной нервной системы, при СД имеет место уменьшение числа клеток-пейсмейкеров, то есть собственных водителей ритма (клеток Кахаля), что приводит к замедлению и ослаблению силы перистальтических волн [125, 143].

Изменения гормонального статуса оказывают значительные влияния на функцию органов желудочно-кишечного тракта. Гуморальное воздействие осуществляется комплексно, причем медиаторы воздействуют как непосредственно на мышечные волокна, так и опосредованно через нервные элементы (вторичные мессенджеры).

Эффекты гуморальных воздействий подразделяются на стимулирующий и тормозящий. Принято считать, что основным стимулятором моторики после приема пищи является холецистокинин, гастрин и инсулин, причем известно, что инсулин воздействует опосредованно через центры блуждающих нервов.

Для гастрина характерна выборочная активация моторики двенадцатиперстной кишки и верхних отделов тонкого кишечника, однако, подобно холецистокинину, гастрин не вызывает появления типичных сокращений, возникающих после приема пищи, а его уровень в процессе пищеварения не стабилен. Тормозящее влияние на моторную активность тонкой кишки обнаружено и у глюкагона [55].

Грелин - гастроинтестинальный пептид, стимулирующий выработку гормона роста, а также отвечающий за появление чувства голода. Как было показано в моделях на животных, он также усиливает желудочную сократимость. Грелин вырабатывается "пустым" желудком и тонким кишечником и поступает в кровеносное русло. Непосредственно перед приемом пищи уровень грелина в крови возрастает и возникает чувство голода.

Эффекты других гормонов в физиологических концентрациях в настоящее время изучены недостаточно. Важная роль отводится глюкагоноподобному пептиду 1 (GLP-1), гастроинтестинальному полипептиду. Показано, что GLP-1 участвует в регуляции скорости опорожнения желудка, принимает непосредственное участие в глюкозозависимой регуляции постпрандиальной гликемии и обладает центральным механизмом модуляции чувства насыщения [55].

Как дополнительный патогенетический фактор нарушений двигательной функции верхних отделов пищеварительного тракта при присоединении нефропатии можно выделить накопление азотистых продуктов расщепления белка, таких как мочевины и креатинин. Эти вещества при выделении через слизистую оболочку ЖКТ оказывают раздражающее воздействие на рецепторы и рефлекторно стимулируют рвотный центр, вызывая пилороспазм, тошноту и рвоту. При болевом синдроме в области живота возникает необходимость дифференцировать проявления кетоацидоза, маскирующиеся под воспалительные заболевания органов брюшной полости (дивертикулит, аппендицит). Длительная

гипергликемия и гипокалиемиия могут осложнять течение диабетического гастропареза.

Необходимо отметить, что в целом вопрос о сочетании и взаимном влиянии СД и ГЭРБ мало изучен, хотя в единичных работах [51, 46, 84, 160] было показано, что диабетическая нейропатия способна, с одной стороны, вызывать нарушение моторно-тонической деятельности ЖКТ, включая нижний пищеводный сфинктер, а с другой стороны, маскировать характерные для дисфункции органов пищеварения симптомы.

1.4 Особенности клинического течения и диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В основе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни лежит патологический гастроэзофагеальный рефлюкс вследствие различных причин, в том числе недостаточности нижнего сфинктера пищевода. Данный дефект в работе мышечного замыкательного аппарата этого отдела желудочно-кишечного тракта в большой мере связывают с нарушением функционирования автономной нервной системы, которая может стать мишенью при неблагоприятном как экзогенном, так и эндогенном воздействии [16, 87].

Одним из наиболее частым клиническим симптомом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни является изжога - обычно называют ощущение жжение за грудиной.

Научное общество гастроэнтерологов России (НОГР) с учетом Генвальских и Монреальских рекомендаций и традиций отечественной школы приняло на 7-м съезде НОГР (2007) следующее определение изжоги: «изжога - чувство жжение за грудиной и (или) «под ложечкой», распространяющееся снизу вверх, индивидуально возникающее в положении сидя, лежа или при наклоне туловища вперед, иногда сопровождающееся ощущением кислоты или горечи в горле и во рту, нередко связанная с чувством перенаполнения в эпигастрии, возникающее натощак или после

употребления какого-либо вида твердых или жидких пищевых продуктов, алкогольных и неалкогольных напитков или акта табакокурения» [11, 51, 102]. У больных с ГЭРБ изжога как ведущий симптом имеет место в 83% наблюдений.

Наряду с изжогой наиболее диагностически значимым и характерным симптомом ГЭРБ вне зависимости от длительности и частоты является регургитация - «попадание содержимого желудка вследствие рефлюкса в ротовую полость или нижнюю часть глотки» [90].

В диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни одним из наиболее часто используемым методом исследования является фиброгастродуоденоскопическое исследование, позволяющее определить наличие или отсутствие РЭ, эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки пищевода, провести биопсию слизистой оболочки для дальнейшего гистологического исследования; исключить другие заболевания ЖКТ (рак пищевода, желудка, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.) [1]. Фиброэзофагогастродуоденоскопия является одним из основных методом оценки тяжести РЭ, однако она не дает возможности диагностировать ГЭРБ на ранних стадиях болезни при эндоскопически негативной форме ГЭРБ, а также провести оценку частоты и длительности патологических забросов содержимого желудка [27, 30, 41, 56, 68].

Рентгенологический метод обследования - это наиболее старый метод инструментальной диагностики. В настоящее время имеет ограниченное применение в диагностике ГЭРБ. Рентгенологическое исследование ЖКТ с барием позволяет выявить анатомические нарушения пищевода и желудка, которые могут способствовать формированию ГЭРБ, в частности грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, стеноз привратника. Данное исследование показано при наличии дисфагии и позволяет обнаружить органические изменения, например стриктуру пищевода, язву пищевода, в единичных случаях - проявления эзофагита, ранними рентгенологическими признаками которого являются утолщение складок слизистой оболочки

пищевода, неровность его контуров, нарушение моторики. Рентгенологически гастроэзофагеальный рефлюкс определяется у 10-50% больных ГЭРБ.

Наиболее надежным методом диагностики в настоящее время является длительная рН-метрия пищевода, который позволяет судить о наличии рефлюкса, так же оценить его частоту и продолжительность. Диагностика ГЭРБ - является основным показанием для проведения суточной рН-метрии пищевода [3, 6, 7, 8, 26, 81, 92, 93]. Длительный мониторинг рН пищевода позволяет определить наличие или отсутствие гастроэзофагеальных рефлюксов, особенно в нижеследующих ситуациях: 1) в случаях отсутствия выраженных эндоскопических изменений у больных с типичными проявлениями ГЭРБ; 2) у больных с атипичными проявлениями ГЭРБ: боль в груди, не связанная с заболеваниями сердечно - сосудистой системы (у больных с нормальными данными коронарографии в 40-50% случаев приступы болей в груди связаны с эпизодами гастроэзофагеального рефлюкса); приступы бронхиальной астмы (по данным различных авторов связь приступов бронхиальной астмы с эпизодами гастроэзофагеального рефлюкса выявляется в 34-89% случаев, а у 20% здоровых лиц в течение жизни отмечались приступы бронхоспазма, связанные с забросом кислоты в пищевод); 3) у больных с ЛОР заболеваниями (кислотный рефлюкс в 10-50% случаев является причиной патологической охриплости голоса, хронического кашля, хронического ларингита, гранулемы голосовых связок, стеноза глотки или трахеи, а иногда даже неопластических процессов); 4) до и после оперативного вмешательства по поводу РЭ; 5) для оценки эффективности проводимого лечения (особенно у больных с малосимптомными проявлениями ГЭРБ) [23, 95, 146, 160]. Полученные данные при проведении суточной рН-метрии пищевода, позволяют точно установить в течение какого времени воздействует соляная кислота на слизистую оболочку пищевода (СОП) и оценить эффективность пищеводного клиренса.

В нормальных условиях в нижней трети пищевода рН соответствует 6,0. При рН-метрическом исследовании под гастроэзофагеальными рефлюксами принято подразумевать эпизоды, при которых рН в пищеводе опускается ниже 4 ед. Уровень рН=4 был установлен в качестве порогового поскольку, во-первых, именно такой уровень позволяет наиболее надежно статистически разделить больных рефлюкс-эзофагитом и здоровых. Во-вторых, симптомы рефлюкс-эзофагита у большинства больных возникают при значениях рН в пищеводе ниже 4. В-третьих, при рН ниже 4 приобретает активность пепсин - наиболее агрессивный повреждающий фактор [111, 113]. При анализе рН-грамм в пищеводе принято использовать следующие показатели:

- Процент времени, в течение которого $\text{pH} < 4$.
- Процент времени, в течение которого $\text{pH} < 4$ при вертикальном положении тела пациента.
- Процент времени, в течение которого $\text{pH} < 4$ при горизонтальном положении тела пациента.
- Общее число рефлюксов с $\text{pH} < 4$ за сутки.
- Число рефлюксов с $\text{pH} < 4$ продолжительностью более 5 мин за сутки.
- Длительность наиболее продолжительного рефлюкса с $\text{pH} < 4$.

Последние два параметра характеризуют способность пищевода к самоочищению и потому могут свидетельствовать о тяжести нарушений. Увеличение числа рефлюксов продолжительностью более 5 мин и повышение длительности наиболее продолжительного рефлюкса позволяет предположить наличие гипомоторной дискинезии пищевода [92, 113].

Кроме рефлюкса соляной кислоты и пепсина, поражение пищевода может быть связано с рефлюксом желчи. Рефлюкс желчи можно установить по повышению рН в пищеводе более 7 ед., не связанному с приемом пищи. Такие рефлюксы встречаются реже, чем заброс кислоты: у 51 % пациентов с ГЭРБ наблюдаются только кислые рефлюксы, у 6% - только щелочные, у 25% - и те, и другие [31]. Объективная оценка этого явления с помощью

обычного 24-часового мониторинга не всегда надежна. При анализе рН-граммы в пищеводе следует учитывать, что на ее показатели могут влиять, например, бактериальное обсеменение при заболеваниях зубов, гиперсекреция слюны, стриктура и нарушения моторики пищевода. Если эти факторы исключены, увеличение $\text{pH} > 7$ на протяжении более чем 10% времени исследования, может быть связано с рефлюксом желудочного сока смешанного с дуоденальным содержимым. При подозрении на щелочной рефлюкс, может быть выполнен 24-х часовой мониторинг содержания билирубина фотометрическим методом.

Необходимо отметить, что внутрипищеводная манометрия дает возможность оценить двигательную активность и функции сфинктеров пищевода, именно этот метод позволяет получить информацию о первичных расстройствах моторной функции пищевода, основой которых является снижение давления в нижнем пищеводном сфинктере и замедление кислотного клиренса, выявленные нарушения в результате проведения внутрипищеводной манометрии способствуют развитию ГЭРБ. Однако в настоящее время широкое распространение получило 24-х часовая рН-метрия пищевода, так как использование манометрии пищевода в клинической практике ограничено. Это связано с вариабельностью давления в нижнем пищеводном сфинктере при ГЭРБ. По данным В.Т. Ивашкина, А.А. Шептулина, давление в НПС в 43% случаев остается нормальным, в 35% - повышено, в 22% - понижено. То же самое касается моторики пищевода. При ГЭРБ она может быть нормальной, может выявляться как гипомоторная, так и гипермоторная дискинезия пищевода.

Таким образом, анализ литературных источников свидетельствует о том, что ГЭРБ возникает вследствие нарушения равновесия между агрессивными факторами рефлюксата и факторами защиты, развивающемся на фоне нарушения сенсомоторной функции верхних отделов пищеварительного тракта. Согласно образному выражению Е.С. Рысса, ГЭРБ была своеобразной «золушкой» среди терапевтов и гастроэнтерологов [71]. И

лишь в последнее десятилетие повсеместное распространение эзофагогастроскопии и появление суточной рН-метрии позволило заняться диагностикой этого заболевания более основательно и попытаться ответить на многие вопросы.

ГЛАВА 2 - Материалы и методы исследования

2.1 Общая клиническая характеристика больных

Для решения поставленной цели и задач, нами в период с 2009-2013 гг. было обследовано 145 больных. Все больные были разделены на две группы: основную и контрольную. Основную группу составили 113 больных, страдающих сахарным диабетом в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, из них 31 (27,4%) больных ГЭРБ и СД 1 типа и 82 (72,6%) больных ГЭРБ и СД 2 типа. Контрольную группу составили 32 больных страдающих ГЭРБ, без нарушений толерантности к глюкозе.

Для получения средних нормальных значений изучаемых показателей суточной рН-метрии были обследованы 30 практически здоровых лиц, которые составили группу сравнения.

Всем пациентам проводилось по единой схеме комплексное клинико-инструментальное исследование, которое включало:

- Опрос больного с выявлением жалоб больного и данных анамнеза;
- Общий анализ крови;
- Общий анализ мочи с определением глюкозы;
- Развернутый биохимический анализ крови;
- Определение уровня гликемии;
- Определение гликозилированного гемоглобина (HbA1c);
- Суточное мониторирования рН-пищевода;
- ФГДС;
- R-логическое исследование пищевода и желудка.

Критериями включения в исследования явились пациенты с жалобами на изжогу, отрыжку, срыгивание пищей, чувство тяжести в эпигастральной области, чувство раннего насыщения, чувство «кома» за грудиной, слюнотечение. При этом критерием ГЭРБ считалось наличие одного или нескольких из указанных проявлений не менее одного раза в неделю.

Критериями исключения пациентов из исследования служили: наличие сопутствующих заболеваний органов пищеварения (язвенная болезнь, хронический панкреатит, желчнокаменная болезнь); тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, почек, патологии щитовидной железы, больные, перенесшие оперативное вмешательство на органах брюшной полости.

В нашем исследовании для постановки диагноза использовалась клиничко-эндоскопическая классификация, принятая на IX Европейской гастроэнтерологической неделе (Амстердам, 2001г.), которая подразделяет ГЭРБ на три группы:

1. Неэрозивная форма:
 - ГЭРБ без признаков эзофагита;
 - Катаральный РЭ;
2. Эрозивно-язвенная форма и ее осложнения:
 - язва пищевода;
 - стриктура пищевода;
3. Пищевод Барретта.

Верификацию диагноза ГЭРБ осуществляли по результатам данных суточного рН - мониторинга пищевода.

Диагноз СД устанавливался на основании общепринятых клинических и лабораторных методов исследования. При определении степени тяжести использовались критерии Федеральной целевой программы «Сахарный диабет» (2002):

- СД легкого течения - нет микро- и макрососудистых осложнений;
- СД средней степени тяжести:
 1. диабетическая ретинопатия, непролиферативная стадия (ДР-1);
 2. диабетическая нефропатия на стадии микроальбуминурии;
 3. диабетическая полинейропатия;
- СД тяжелого течения: 1. диабетическая ретинопатия, препролиферативная или пролиферативная стадия (ДР 2-3);

2. диабетическая нефропатия, стадия протеинурии или хронической почечной недостаточности (ХПН);
3. автономная полинейропатия;
4. макроангиопатии: а) постинфарктный кардиосклероз, б) сердечная недостаточность, в) состояние после инсульта или преходящего нарушения мозгового кровообращения, г) окклюзионное поражение нижних конечностей.

Для определения фазы компенсации углеводного обмена исследовался уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c), % (таблица 2.1).

Таблица 2.1

Критерии компенсации углеводного обмена при СД 1 и 2 типов

Показатель	Компенсация	Субкомпенсация	Декомпенсация
СД 1 типа			
HbA1c, %*	<6,1	6,1-7,5	>7,5
СД 2 типа			
HbA1c, %*	6,0-6,5	6,6-7,0	>7,0

*HbA1c, % - гликозилированный гемоглобин

Распределение больных по возрасту, полу, типа сахарного диабета представлено в таблице 2.2.

Таблица 2.2

Распределения больных по возрасту, полу

Параметры	Основная группа (n = 113)				Контрольная группа (n = 32)	
	ГЭРБ и СД 1 типа (n = 31)		ГЭРБ и СД 2 типа (n = 82)		ГЭРБ (n=32)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Возраст: 20-29 лет	6	19,4	4	4,9	5	15,6

30-39 лет	5	16,1	6	7,3	8	25,0
40-49 лет	9	29,0	23	28,0	5	15,6
50-59 лет	5	16,1	25	30,5	7	21,9
60 лет и более	6	19,4	24	29,3	7	21,9
Пол:						
Мужчины	11	35,5	34	41,5	12	37,5
Женщины	20	64,5	48	58,5	20	62,5

Как видно из таблицы 2.2, в основной группе исследования преобладали женщины 68 (60,2%) больных, мужчин 45 (39,8%). Среди обследованных больных ГЭРБ и СД 1 типа средний возраст группы составил $46,5 \pm 2,4$. Среди них 20 (64,5%) женщин и 11 (35,5%) мужчин. При ГЭРБ и СД 2 типа средний возраст больных составил $50,6 \pm 1,1$, из них женщин 48 (58,5%), а мужчин 34 (41,5%). В контрольной группе средний возраст больных составил $47,1 \pm 2,5$. Из них 12 (37,5%) мужчин и 20 (62,5%) женщин.

Распределение больных ГЭРБ в сочетании с сахарным диабетом в зависимости от длительности сахарного диабета, степени тяжести, фазы компенсации углеводного обмена представлено в таблице 2.3.

Таблица 2.3

Характеристика больных ГЭРБ в сочетании с сахарным диабетом

Параметры	Основная группа (n = 113)			
	ГЭРБ и СД 1 типа (n = 31)		ГЭРБ и СД 2 типа (n = 82)	
	Абс.	%	Абс.	%
Длительность СД:				
от 5 до 9 лет	12	38,7	31	37,8
10 лет и более	19	61,3	51	62,2

СД легкого течения	-	-	8	9,7
СД средней степени тяжести	11	35,5	29	35,4
СД тяжелого течения	20	64,5	45	54,9
Критерии компенсации:				
Компенсация	4	12,9	9	11,0
Субкомпенсация	17	54,8	53	64,6
Декомпенсация	10	32,3	20	24,4

Как видно из таблицы 2.3, длительность заболевания СД от 5 до 9 лет в группе ГЭРБ и СД 1 типа диагностирована у 12 (38,7%) больных и у 31 (37,8%) больных ГЭРБ и СД 2 типа; 10 лет и более у 19 (61,3%) и у 51 (62,2%) больных соответственно. Тяжелая степень тяжести СД в группе больных ГЭРБ и СД 1 типа отмечалась у 20 (64,5%) больных, среднетяжелое течение отмечалось у 11 (35,5%) больных. В группе больных ГЭРБ в сочетании с СД 2 типа тяжелое течение выявлено у 45 (54,9%) больных, среднетяжелое у 29 (35,4%) больных и легкое течение у 8 (9,7%) больных.

Длительность заболевания СД в группе ГЭРБ в сочетании с сахарным диабетом 1-го типа в среднем составила $11,6 \pm 0,6$ лет, при этом уровень гликозилированного гемоглобина в среднем равен $7,4 \pm 0,2\%$, а в группе больных ГЭРБ в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа длительность заболевания СД составила - $10,9 \pm 0,4$ лет, а уровень гликозилированного гемоглобина - $7,3 \pm 0,1\%$.

У некоторых обследуемых больных были выявлены сопутствующие заболевания, которые представлены в таблице 2.4.

Таблица 2.4

Сопутствующие заболевания исследуемых больных

Заболевание	Группа больных (n=145)	
	Абс.	%
Остеохондроз позвоночника	53	36,6
Гипертоническая болезнь 1-2 ст.	49	33,8
Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия ФК - I,II	21	14,5
Хронический бронхит	9	6,2
Хронический ларингит	8	5,5

Как видно из таблицы 2.4, из сопутствующих заболеваний наиболее часто отмечались остеохондроз позвоночника (53 человека - 36,6%), гипертоническая болезнь (49 человек - 33,8%) и ишемическая болезнь сердца (21 человека - 14,5%). При этом все сопутствующие заболевания были вне стадии обострения и не могли быть причиной нарушений исследуемых показателей.

Таким образом, клиническая характеристика обследованных больных свидетельствует о том, что группы полностью сопоставимы между собой и соответствуют целям и задачам исследования.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Эндоскопическое исследование пищевода

Фиброэзофагогастродуоденоскопия проводилась аппаратом Pentax (Япония). Исследование проводилось по общепринятой методике строго натощак. За 12 часов до исследования исключался прием пищи и жидкости. Морфологическое исследование биоптата проводилось на обычном

микроскопе, с применением методики окраски биопсийного материала гематоксилином и эозином.

При эндоскопической картине позволяющей заподозрить пищевод Баррета, проводилась биопсия слизистой из этого участка пищевода.

В нашем исследовании степень выраженности рефлюкс-эзофагита проводилась по эндоскопической классификации, принятой в Лос-Анджелесе (1994) (таблица 2.5).

Таблица 2.5

Эндоскопическая классификация ГЭРБ (Лос-Анджелес (1994))

Степень тяжести	Характеристика изменений
A	Одно или несколько повреждений слизистой оболочки пищевода, каждое из которых длиной не более 5 мм, ограниченное одной складкой слизистой оболочки
B	Одно или несколько повреждений слизистой оболочки пищевода длиной более 5 мм, ограниченное складками слизистой оболочки, причем повреждения не распространяются между двумя складками
C	Одно или несколько повреждений слизистой оболочки пищевода длиной более 5 мм, ограниченное складками слизистой оболочки, причем повреждения распространяются между двумя складками, но занимают менее 75% окружности пищевода
D	Повреждения слизистой оболочки пищевода, охватывающие 75% и более по его окружности
Осложнения	Язва, кровотечение, перфорация, стриктура, пищевод Барретта, аденокарцинома

2.2.2 Исследование 24-х часовой рН-метрии пищевода

Исследование суточной рН-метрии пищевода проводилось при помощи аппарата «Гастроскан - ГЭМ» («Исток-Система», Россия). Перед началом исследования проводилась калибровка рН-зонда с помощью четырех буферных растворов (1,68; 4,01; 6,86; 9,18). Для измерения рН-пищевода использовался трансназальный зонд с наличием 3-х измерительных

сурьмяных электродов расположенных на тонкой эластичной трубке и накожный хлорсеребряный электрод сравнения. Во время исследования исключался прием газированных напитков, алкоголя, минеральных вод. С ограничением приема лекарственных препаратов поступали следующим образом: приём антацидных препаратов и холинолитиков отменялся не менее чем за 12 часов. Не менее чем за 72 часа до исследования отменяли приём блокаторов протонного насоса, приём H₂-блокаторов за 24-х часа до начала исследования. Установка рН-зонда, производилась натошак, прием жидкостей запрещался за 3 часа до начала исследования. В положении сидя пациент запрокидывает голову, и в таком положении рН-зонд вводили в носовой ход до момента прохождения носоглоточного угла. Затем пациент медленно наклонял голову вниз, к груди и в момент глотательного движения рН-зонд вводили в пищевод. При определении местоположения нижнего пищеводного сфинктера электроды сначала проводили в желудок, о чем свидетельствовали изменения величин рН с 6-7 ед (пищевод) до 1-2 ед. (желудок). Затем рН-зонд медленно извлекался до тех пор, пока величина рН вновь не начинала увеличиваться (3-4 ед. рН). Это место соответствовало нижней границе НПС. Затем рН-зонд подтягивали на 8 см и фиксировали на щеке при помощи лейкопластыря, электрод сравнения наклеивался на грудную клетку в области II межреберья справа или на боковую поверхность шеи, рН-зонд подсоединяли к регистрирующему блоку. Весь период исследования пациент вел дневник, где отмечал жалобы, время их возникновения, продолжительность, сон, горизонтальное положение, прием пищи. По окончании исследования с системного блока производилась передача данных на персональный компьютер, на котором заранее было установлено программное обеспечение для интерпретации полученных данных.

При анализе рН-грамм в пищеводе использовали 7 показателей:

1. Процент времени, в течение которого рН<4. Это наиболее значимое отличие между патологическим и физиологическим рефлюксом. Этот

показатель не зависит от того, были ли эпизоды редкими, но продолжительными или, наоборот, короткими, но частыми.

2. Процент времени, в течение которого $pH < 4$ при вертикальном положении тела пациента.
3. Процент времени, в течение которого $pH < 4$ при горизонтальном положении тела пациента.
4. Общее число рефлюксов с $pH < 4$ за сутки.
5. Число рефлюксов с $pH < 4$ продолжительностью более 5 минут за сутки.
6. Длительность наиболее продолжительного рефлюкса с $pH < 4$.
7. Показатель (индекс) DeMeester, интегрально объединяющий все эти параметры (при величине показателя более 14,72 делалось заключение о наличии ГЭРБ, расчет показателя выполнялся на компьютере) [62, 75, 82].

2.2.3 Лабораторная диагностика гликозилированного гемоглобина

В данном исследовании нами был использован автоматический анализатор гликогемоглобина Glycomat DS-5 TM (Drew Scientific) Великобритания/США. Для исследования использовались реагенты, контрольные материалы фирмы DREW (Великобритания/США). Определение гликозилированного гемоглобина (HbA1c) проводилось - хроматографическим методом (время готовности одного анализа - 5 минут). При исследовании использовали 20 мкл (объем 1-го образца) капиллярной крови.

2.2.4 Степень ожирения по ИМТ

Индекс массы тела (ИМТ) или индекс Кетле (Quetelet) - величина, которая позволяет оценить соответствие массы человека его росту. Используя эту величину, можно определить находится ли масса в пределах нормы или присутствует несоответствие (в крайних проявлениях это ожирение или анорексия).

Находится индекс как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах, т.е. по следующей формуле: $ИМТ = m/h^2$,

где m - масса тела в кг, h - рост в метрах.

Либо берем калькулятор, и вес пациента делим на рост пациента (в метрах), полученную величину еще раз делим на рост в метрах и в итоге получаем индекс массы тела.

Опираясь на величину ИМТ, А.С. Аметов (2000г.) приводит классификацию Международной группы по ожирению (IOTF) которую мы использовали в нашем исследовании для определения степени ожирения (таблица 2.6).

Таблица 2.6

Классификация Международной группы по ожирению (IOTF)

(по А.С. Аметову, 2000г.)

Степень ожирения (Международная группа по ожирению IOTF).	Индекс Кетле (ИМТ, кг/м²)
Недостаточная масса тела	<18,5
Нормальный диапазон массы тела	18,5-24,9
1-я степень (избыточная масса тела)	25,0-29,9
2а степень (ожирение)	30,0-34,9
2б степень (резкое ожирение)	35,0-39,9
3-я степень (очень резко выраженное ожирение)	40,0 и более

2.2.5 Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка полученных данных (параметрических) выполнена на компьютере с использованием программы «Microsoft Excel» 2007. С помощью стандартных методов вариационной статистики медико-биологического профиля рассчитывали следующие величины и критерии: среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m), данные

представлены в виде $M \pm m$. Для оценки статистической значимости различий средних в случаях двух выборок использовался t-критерий (критерий Стьюдента). При вероятности ошибки $p < 0,05$ различия считались достоверными.

Для оценки статистической зависимости двух рядов наблюдений использовали коэффициент линейной корреляции Пирсона (r). При оценке величины коэффициента корреляции r нами использовались общепринятые критерии: при $r < 0,4$ - связь слабая, при $0,6 < r < 0,8$ - средняя степень связи и при r в диапазоне от 0,8 до 0,95 - сильная степень связи.

Для обработки непараметрических данных использовался критерий Фишера (углового преобразования Фишера) для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости интересующего эффекта.

Критерий оценивал достоверность различий между процентными долями двух выборок (ϕ - критерий углового преобразования Фишера - переводит % доли в величины центрального угла - чем больше величина расхождения между двумя углами тем достовернее различия), различия считались достоверно значимыми при $p < 0,05$ (где ϕ критерий = {1,64 для $p < 0,05$; 2,28 для $p < 0,01$).

С помощью Microsoft Graph 7.0. проводилось построение графиков.

ГЛАВА 3 - Результаты собственных исследований

3.1 Клинические проявления ГЭРБ у обследованных больных

Нами проанализирована клиническая симптоматика ГЭРБ как в основной, так и контрольной группе. В таблице 3.1 приведены наиболее часто встречающиеся жалобы среди обследованных больных.

Таблица 3.1

Распределение клинических проявлений ГЭРБ у обследуемых больных

жалобы \ группы	основная группа				контрольная группа	
	ГЭРБ и СД 1 типа (n = 31)		ГЭРБ и СД 2 типа (n = 82)		ГЭРБ (n=32)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
отрыжка	14	45,2**	52	63,4** #	27	84,4
изжога	13	41,9**	49	58,9** #	26	81,3
чувство тяжести	6	19,4**	19	23,2**	15	46,9
чувство "кома" за грудиной	4	12,9**	15	18,3**	13	40,6
чувство раннего насыщения	5	16,1*	13	15,9**	12	37,5
боль за грудиной	8	25,8	12	14,6**	13	40,6
срыгивание пищей	3	9,7**	10	12,2**	11	34,4
слинотечение	2	6,4*	8	9,8*	8	25,0

Примечание: использовался критерий углового преобразования Фишера.

- $p < 0,05$ достоверность различий между группами ГЭРБ в сочетании СД 1 типа и ГЭРБ в сочетании с СД 2 типа.

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ достоверность различий основной группы (ГЭРБ в сочетании СД 1 типа и ГЭРБ в сочетании с СД 2 типа) с контрольной.

Как видно из данных таблицы 3.1, во всех группах наиболее частыми жалобами были отрыжка и изжога, что совпадает с данными литературы [45, 46]. Так у больных ГЭРБ и СД 1 типа отрыжка наблюдалась - у 14 (45,2%), а изжога - у 13 (41,9%) больных. В группе больных с ГЭРБ и СД 2 типа отрыжка выявлена у 52 (63,4%) больных, а изжога у 49 (58,9%). В контрольной группе изжога наблюдалась - у 26 (81,3%), отрыжка - у 27 (84,4%) больных.

Остальные клинические проявления ГЭРБ как в группе больных в сочетании с сахарным диабетом, так и в группе ГЭРБ без сахарного диабета, встречались в значительно меньшем проценте случаев. При анализе данных представленных в таблице 3.1, обращает на себя внимание, что в группах больных ГЭРБ с СД частота выявленных двух наиболее характерных и частых симптомов ГЭРБ заметно меньше, чем в группе больных ГЭРБ без сахарного диабета.

При этом эта разница отмечается даже между больными, у которых имеется сахарный диабет 1 типа и сахарный диабет 2 типа. Так у больных ГЭРБ с сахарным диабетом 1 типа отрыжка отмечалась у 14 человек (45,2%), а изжога у 13 человек (41,9%), тогда как в группе больных ГЭРБ с сахарным диабетом 2 типа эти симптомы отмечались в большем проценте случаев, составив соответственно 52 человека (63,4%) и 49 человек (58,9%).

Таким образом, полученные нами данные позволяют нам говорить о том, что клинические проявления ГЭРБ при ее сочетании с сахарным диабетом не носят ярко выраженный характер и наиболее отчетливо это проявляется при наличии сахарного диабета 1-го типа.

Частота встречаемости ГПОД у исследуемых больных, представлена на рисунок 3.1.

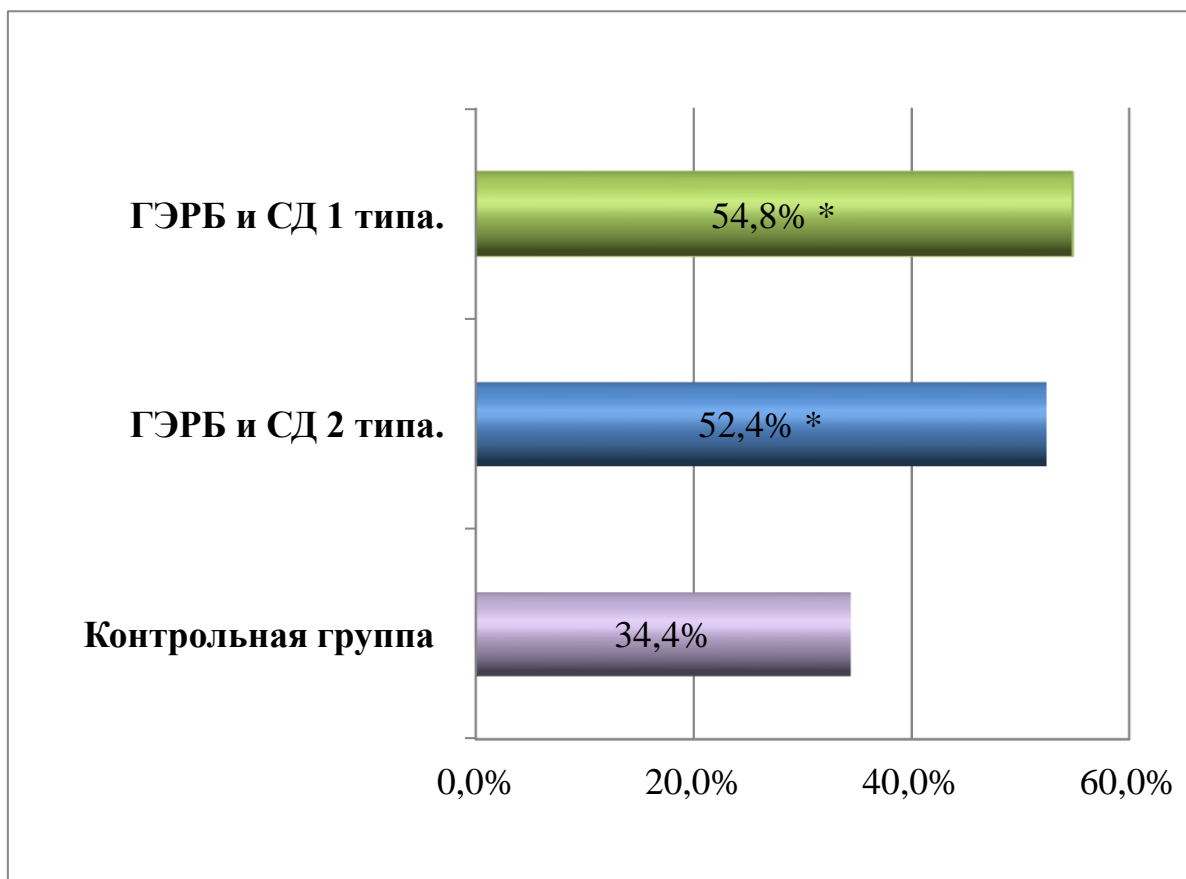


Рисунок 3.1 Частота встречаемости ГПОД в исследуемых группах

Примечание: использовался критерий углового преобразования Фишера.

* - $p < 0,05$ достоверное различие между группами по сравнению с группой контроля

Как показано на рисунке 3.1, ГПОД достоверно чаще наблюдалась у больных ГЭРБ в сочетании с сахарным диабетом при этом у больных с сахарным диабетом 1 типа ГПОД выявлена нами у 17 (54,8%) человек и у 43 (52,4%) человек с сахарным диабетом 2-го типа, в то время как в контрольной группе ГПОД была выявлена всего лишь у 11 (34,4%) человек.

У всех пациентов определялся индекс массы тела (ИМТ), так как при избыточной массе тела увеличивается количество эпизодов преходящего расслабления нижнего пищеводного сфинктера и слизистая оболочка в последующем подвергается воздействию кислого содержимого, полученные данные в результате исследования представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2

Средний показатель ИМТ у обследованных больных

Группы Показатель	Основная группа				Контрольная группа
	ГЭРБ и СД 1 типа		ГЭРБ и СД 2 типа		ГЭРБ
	(n = 31)	p	(n = 82)	p	(n=32)
ИМТ, М±m	29,3±1,0	<0,001	29,2±0,6	<0,001	24,5±0,6

Примечание: $p <$ между группами ГЭРБ и СД 1 и 2 типа по сравнению с контрольной группой.

Как показано в таблице 3.2, ИМТ был достоверно выше в группах больных с сочетанной патологией по сравнению с группой контроля. Так в группе ГЭРБ и СД 1 типа этот показатель равен $29,3 \pm 1,0$ ($p < 0,001$), а при ГЭРБ и СД 2 типа $29,2 \pm 0,6$ ($p < 0,001$), группе контроля ИМТ составил $24,5 \pm 0,6$.

В настоящее время одним из факторов, оказывающим негативное влияние на развитие многих заболеваний, считается ожирение. В нашем исследовании у 71 (49,0%) человека была выявлена избыточная масса тела.

При этом, как видно из данных представленных на рисунке 3.2 избыточная масса тела достоверно чаще встречалась у больных ГЭРБ в сочетании с сахарным диабетом по сравнению с больными ГЭРБ без сахарного диабета.

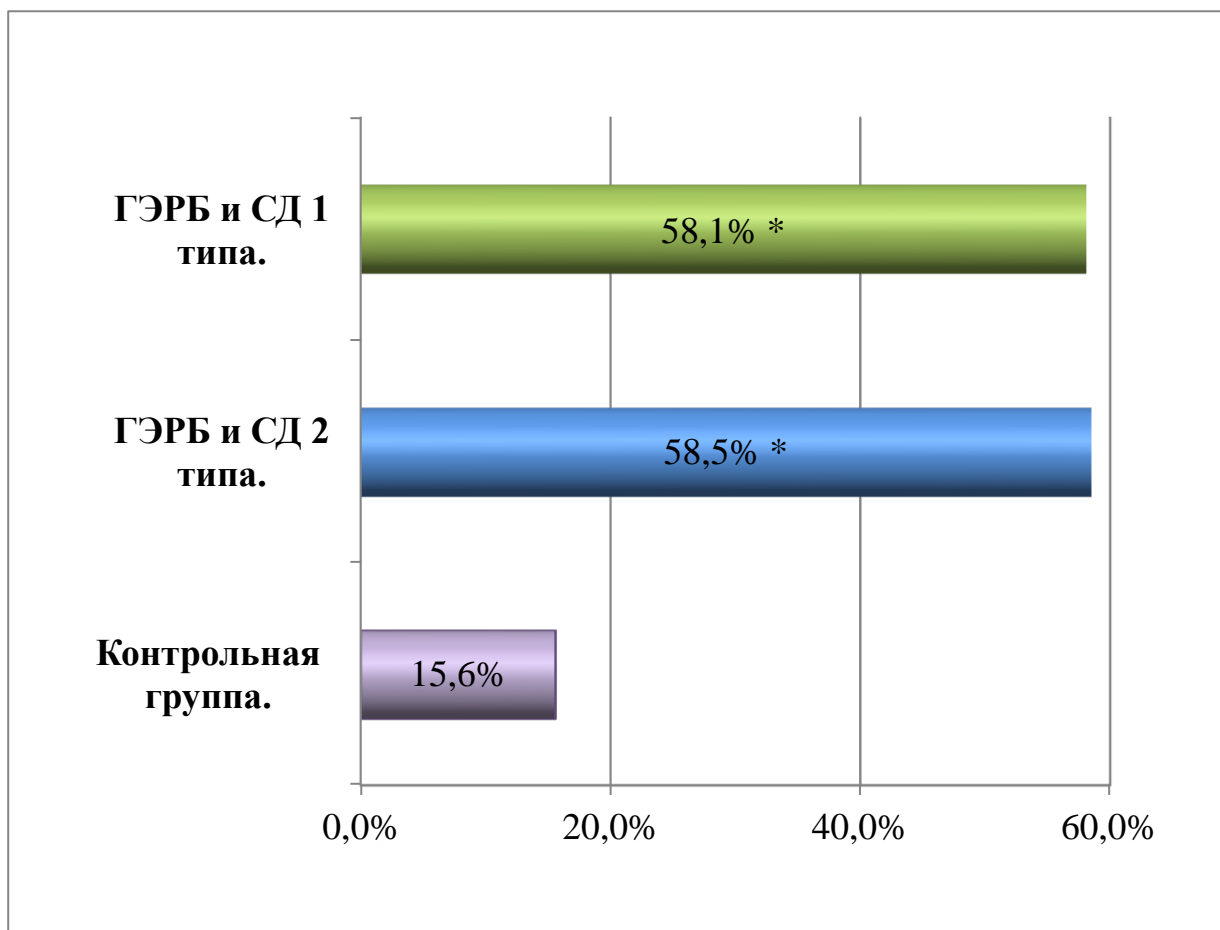


Рисунок 3.2 Частота встречаемости ожирения в исследуемых группах
Примечание: использовался критерий углового преобразования Фишера.

* - $p < 0,01$ достоверное различие между группами по сравнению с группой контроля

Таким образом, полученные нами данные позволяют считать, что такие факторы как ожирение и грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, принимающие участие в развитии ГЭРБ, достоверно чаще отмечаются у больных при наличии сахарного диабета.

3.2 Эндоскопические и рентгенологические проявления ГЭРБ в исследуемых группах

Эндоскопическая характеристика больных ГЭРБ представлена в таблице 3.3. Как видно из этих данных, эндоскопически позитивная форма ГЭРБ достоверно чаще отмечалась в группе больных ГЭРБ с сахарным

диабетом. При этом обращает на себя внимание, что и при наличии СД 1-го типа, и при наличии СД 2-го типа, эрозии и язвы пищевода достоверно чаще выявлялись по сравнению с группой больных ГЭРБ. Так, у 20 (64,5%) больных ГЭРБ с СД 1-го типа и 62 (75,6%) больных ГЭРБ с СД 2-го типа при фиброгастродуоденоскопическом исследовании имелись признаки эндоскопически позитивного эзофагита, тогда как в контрольной группе всего лишь у 11 (34,4%) больных.

При эндоскопическом исследовании нами также выявлено, что при ГЭРБ в сочетании с сахарным диабетом в большем проценте случаев по сравнению с контрольной группой выявлялись признаки гастроэзофагеального рефлюкса, недостаточности кардии, а также явления дуоденогастрального рефлюкса. Обращает на себя внимание тот факт, что в группе больных ГЭРБ с сахарным диабетом 2-го типа частота обнаружения гастроэзофагеального рефлюкса, недостаточности кардии, дуоденогастрального рефлюкса достоверно отличалась от показателей в контрольной группе и соответственно составила 59,8%, 75,6% и 28%.

Таблица 3.3

Эндоскопические и рентгенологические данные обследованных больных

Группы Признаки / Формы ГЭРБ	Основная группа (n=113)				Контрольная группа (n=32)	
	ГЭРБ и СД 1 типа (n = 31)		ГЭРБ и СД 2 типа (n = 82)		ГЭРБ (n=32)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Гастроэзофагеаль ный рефлюкс	27	87,1	49	59,8** #	26	81,2
Недостаточность кардии	16	51,6	62	75,6* #	19	59,4
Дуоденогастраль ный рефлюкс	3	9,7	23	28,0* #	4	12,5

ГЭРБ без эзофагита	4	12,9	9	11,0	6	18,7
Катаральный РЭ	7	22,6*	11	13,4**	15	46,9
Эрозии и язвы пищевода	20	64,5**	62	75,6**	11	34,4

Примечание: использовался критерий углового преобразования Фишера.

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ достоверное различие по сравнению с группой контроля.

- $p < 0,01$ достоверное различие между группами ГЭРБ сочетания с СД 1 типа и ГЭРБ в сочетании с СД 2 типа.

Степень тяжести рефлюкс-эзофагита при эрозивной форме ГЭРБ определялась нами согласно Лос-Анджелесской эндоскопической классификации (1994). Полученные данные представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4

Степень тяжести РЭ при эрозивной форме ГЭРБ у обследованных больных

Степень тяжести РЭ	Основная группа (n=82)				Контрольная группа (n=11)	
	ГЭРБ и СД 1 типа (n = 20)		ГЭРБ и СД 2 типа (n = 62)		ГЭРБ (n=11)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
А	10	50,0*	12	19,4	4	36,4
В	6	30,0	37	59,7*	5	45,5
С	2	20,0	11	17,7	2	18,2
Д	2	10,0	2	3,2	0	0

Примечание: использовался критерий углового преобразования Фишера.

* - $p < 0,01$ достоверное различие между группами ГЭРБ сочетания с СД 1 типа и ГЭРБ в сочетании с СД 2 типа.

Как видно из таблицы 3.4, степень тяжести «А» отмечалась чаще в группе ГЭРБ и СД 1 типа (50,0%), чем в группе контроля (36,4%). А степень тяжести «В» чаще отмечалась в группе больных ГЭРБ с сахарным диабетом 2 типа - 37 (59,7%) человек. Степень тяжести «С» встречалась примерно одинаково часто во всех группах больных: 2 (20%) человека ГЭРБ и СД 1-го типа, 11 (17,7%) человек ГЭРБ и СД 2-го типа и 2 (18,2%) человека в контрольной группе. Степень тяжести «Д» выявлена нами только в группах ГЭРБ с сахарным диабетом.

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют, что при эндоскопическом исследовании у больных ГЭРБ в сочетании с сахарным диабетом достоверно чаще по сравнению с группой контроля выявляется эндоскопически позитивная форма ГЭРБ, а также признаки гастроэзофагеального рефлюкса, недостаточности кардии, дуоденогастрального рефлюкса.

3.3 Суточная рН-метрия пищевода у больных исследуемых групп

Данные полученные при исследовании суточной рН-метрии пищевода у обследованных 145 больных представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5

Характеристика рН-метрии по группам исследуемых больных

Показатели	Норма	Основная группа (n=113)							Контрольная группа	
		ГЭРБ и СД 1 типа (n = 31)	p	*p	#p	ГЭРБ и СД 2 типа (n = 82)	p	#p	ГЭРБ (n=32)	p
Время с рН<4,общее %	4,5±0,2	24,2±3,5	<0,001	<0,05	<0,02	34,5±2,7	<0,001	<0,001	13,0±2,9	<0,005
Время с рН<4,стоя %	8,4±0,5	21,5±3,5	<0,001	<0,05	<0,05	31,7±2,8	<0,001	<0,001	11,3±3,1	
Время с рН<4,лежа %	3,5±0,2	23,7±3,9	<0,001	<0,01		37,4±3,1	<0,001	<0,001	15,8±2,7	<0,001
Число ГЭР с рН<4	46,9±2,3	104,7±8,3	<0,001	<0,005	<0,005	137,0±7,3	<0,001	<0,001	68,8±7,6	<0,01
Число ГЭР более 5 минут	3,5±0,1	9,6±1,0	<0,001	<0,05	<0,001	12,4±0,8	<0,001	<0,001	4,9±0,7	<0,01
Наиболее длительный ГЭР, мин.	19,8±1,2	50,8±10,0	<0,005	<0,02		94,8±13,7	<0,001	<0,002	37,4±10,4	
Показатель DeMeester	14,7±0,6	67,8±7,6	<0,001	<0,02	<0,01	92,6±6,3	<0,001	<0,001	40,3±6,0	<0,001

Примечание: p - по сравнению с нормой;

*p - внутри основной группы между группами ГЭРБ и СД 1 типа и ГЭРБ и СД 2 типа;

#p - между группами ГЭРБ и СД 1 и 2 типа по сравнению с контрольной группой.

Как видно из таблицы 3.5, у больных ГЭРБ в сочетании с сахарным диабетом отмечается достоверное увеличение по сравнению с нормальными значениями и показателями контрольной группы всех показателей суточной рН-метрии пищевода.

Так, такой показатель как процент времени в течение которого в пищеводе сохраняется рН менее 4 достоверно выше оказался у больных ГЭРБ с сахарным диабетом по сравнению не только с нормальными значениями, но и с показателями у больных контрольной группы. У больных контрольной группы он составил $13,0 \pm 2,9\%$ ($p < 0,005$), а у больных с ГЭРБ с сахарным диабетом 1-го типа $24,2 \pm 3,5\%$ ($p < 0,05$), у больных ГЭРБ с сахарным диабетом 2-го типа равен $34,5 \pm 2,7\%$ ($p < 0,001$).

Анализ такого показателя, как время с рН < 4% стоя, также выявил его достоверное превышение показателя нормы у больных ГЭРБ с сахарным диабетом, составив у больных ГЭРБ с сахарным диабетом 1-го типа $21,5 \pm 3,5\%$ ($p < 0,05$) и $31,7 \pm 2,8\%$ у больных СД 2 типа ($p < 0,001$).

Значение показателя времени с рН < 4% лежа были достоверно выше опять таки в группах больных с сахарным диабетом - $37,4 \pm 3,1\%$ при сахарном диабете 2-го типа ($p < 0,001$) и $23,7 \pm 3,9\%$ при сахарном диабете 1-го типа.

Общее число гастроэзофагеальных рефлюксов с рН < 4 наиболее было выражено у больных ГЭРБ с сахарным диабетом, составив в группе ГЭРБ с сахарным диабетом 1-го типа $104,7 \pm 8,3\%$ ($p < 0,005$) и $137,0 \pm 7,3$ ($p < 0,001$) у больных ГЭРБ с сахарным диабетом 2-го типа, тогда как в контрольной группе этот показатель составил всего $68,8 \pm 7,6$ что также достоверно превышает значения нормы.

Число рефлюксов более 5 минут также достоверно чаще отмечалось в группах больных ГЭРБ с сахарным диабетом - $9,6 \pm 1,0$ минуту в группе больных ГЭРБ с сахарным диабетом 1-го типа ($p < 0,001$) и $12,4 \pm 0,8$ минут при ГЭРБ с сахарным диабетом 2-го типа ($p < 0,001$). В контрольной группе этот

параметр рН-метрии также достоверно превысил значение нормы, составив $4,9 \pm 0,7$ минуты ($p < 0,01$).

Наиболее длительный по времени гастроэзофагеальный рефлюкс отмечен нами у больных ГЭРБ с сахарным диабетом 2-го типа - $94,8 \pm 13,7$ минуты ($p < 0,002$), а у больных ГЭРБ с сахарным диабетом 1-го типа этот показатель был менее продолжительным, хотя и достоверно не превышал показатель контрольной группы $50,8 \pm 10,0$ и $37,4 \pm 10,4$ минуты соответственно.

Суммарным показателем всех показателей суточной рН-метрии пищевода является такой показатель, как показатель DeMeester. Анализ этого показателя свидетельствует о нарастании его не только в контрольной группе $40,3 \pm 6,0$ ($p < 0,001$), но еще в большей степени у больных ГЭРБ с сахарным диабетом - $67,8 \pm 7,6$ при ГЭРБ с сахарным диабетом 1-го типа ($p < 0,01$) и $92,6 \pm 6,3$ при ГЭРБ с сахарным диабетом 2-го типа ($p < 0,001$).

Таким образом, анализ полученных данных свидетельствует о том, что во всех обследованных группах имеются изменения основных показателей суточной рН-метрии пищевода, однако эти изменения при сочетании ГЭРБ с сахарным диабетом становятся еще более выраженными.

Полученные результаты можно проиллюстрировать краткими клиническими наблюдениями.

Наблюдение №1 (история болезни №2059).

Больная Т. 57 лет, работает главным бухгалтером на предприятии. Поступила с жалобами на сухость во рту, жажду, головную боль, боли за грудиной, которые усиливаются после приема пищи и при положении лежа, отрыжку, полиурию, полидипсию, снижение остроты зрения и общую слабость. Страдает сахарным диабетом 2 типа в течение 11 лет, на момент поступления сахар крови 12 ммоль/л, по этому поводу ежегодно проходит амбулаторное и стационарное лечение. Больная находится на учете

кардиолога на протяжении 4 лет, по поводу ишемической болезни сердца (ИБС) и гипертонической болезни.

В течение последних восьми месяцев отмечает: боли за грудиной, усиливающуюся после приема пищи и в положении лежа, не купирующиеся нитратами, отрыжку.

При объективном исследовании: Правильного телосложения, повышенного питания. Кожные покровы и слизистые обычной окраски, периферические лимфоузлы не увеличены, отеков нет. В легких выслушивается везикулярное дыхание, ЧДД - 17 в 1 минуту. Границы сердца: левая граница относительной сердечной тупости смещена на 1,5 см. кнаружи от средней ключичной линии, тоны сердца: I тон приглушен на верхушке сердца, акцент II тона на аорте, пульс 70 ударов в 1 минуту, АД 140/90 мм. рт. ст. Язык сухой, обложен белым налетом, живот при пальпации мягкий безболезненный, печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется, стул регулярный. Симптом Пастернацкого «-» с обеих сторон, щитовидная железа не увеличена.

Лабораторные и инструментальные данные: методы исследования

- ✓ В общем анализе крови - без патологии
- ✓ В биохимическом анализе крови: общий белок - 71,8 г/л; билирубин - 15,98 мкмоль/л, тимоловая проба - 1 ед., холестерин - 6,34 ммоль/л, β-липопротеиды - 5,5 г/л; АЛТ - 0,55 мкмоль/л; АСТ - 0,45 мкмоль/л; мочевины - 5,0 ммоль/л.
- ✓ В общем анализе и мочи - без патологии
- ✓ Гликемический профиль:
 - 7⁰⁰ч. - 6,9 ммоль/л
 - 10³⁰ч. - 8,1 ммоль/л
 - 13⁰⁰ч. - 7,5 ммоль/л
 - 17⁰⁰ч. - 8,7 ммоль/л
 - 21⁰⁰ч. - 9,5 ммоль/л
 - 7⁰⁰ч. - 8,0 ммоль/л

- ✓ Гликозилированный гемоглобин HbA1c (рисунок 3.3)

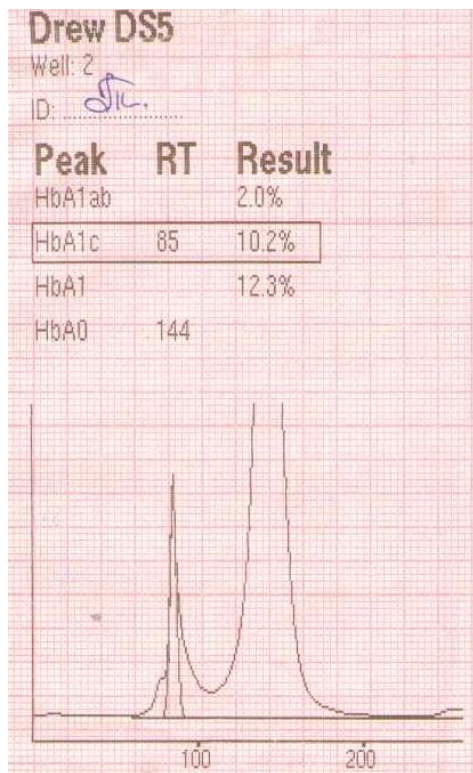


Рисунок 3.3 HbA1c больной Т.

- ✓ ЭКГ: вольтаж достаточный, ритм синусовый, ЧСС-67, умеренные диффузные изменения процессов реполяризации миокарда, преимущественно по задней стенке.
- ✓ УЗИ брюшной полости: жировой гепатоз, хронический калькулезный холецистит.
- ✓ При суточном мониторинге рН-пищевода:
 - % времени с рН<4 общее. - 52,9 (N=4,5);
 - % времени с рН<4, стоя - 33,3 (N=8,4);
 - % времени с рН<4, лежа - 78,3 (N=3,5);
 - число ГЭР с рН<4 - 140 (N=46,9);
 - число ГЭР>5 минут (общ.) - 24 (N=3,5);
 - max ГЭР (длительность) - 01:22:56 (N=00:19:48);
 - показатель De Meester - 163,67 (N<14,72).
- ✓ ФГДС: недостаточность кардии, гастроэзофагеальный рефлюкс, эрозивный эзофагит (рефлюкс эзофагит - «В» степень тяжести).

- ✓ Рентгенография пищевода и желудка (с бариевой взвесью): недостаточность кардии.
- ✓ Окулист: диабетическая ретинопатия II.
- ✓ Невропатолог: диабетическая полинейропатия сенсорная дистальная форма, гипертоническая энцефалопатия.
- ✓ Кардиолог: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения ФК I. Гипертоническая болезнь 2 стадия. Риск 3. ХСН 1.

Учитывая полученные данные можно говорить о том, что в данном случае речь идет о кардиальном синдроме ГЭРБ (при котором необходимо проводить дифференциальную диагностику ГЭРБ с ИБС). Учитывая данные ФГДС и суточной рН-метрии пищевода выявлены признаки ГЭРБ.

В данном случае рассматривается эрозивная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Сахарный диабет 2 типа, средней степени тяжести, стадии субкомпенсации, осложненный диабетической ретинопатией, полинейропатией (сенсорно дистальная форма) и ожирение 2 степени, сопутствующая патология: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения ФК I. Гипертоническая болезнь 2 стадия. Риск 3. ХСН 1. Хронический калькулезный холецистит.

Наблюдение №2 (история болезни №277).

Больной Д. 38 лет, работает грузчиком на предприятии. Поступил в гастроэнтерологическое отделение с жалобами на изжогу с периодичностью 2-3 раза в неделю, без четкой связи с приемом пищи, в том числе в ночное время, чувством кома за грудиной и периодически возникающий кашель без отделения мокроты, боль в правом подреберье, сухость во рту, общую слабость.

Наблюдается у отоларинголога в течение 2-х лет в связи с хроническим ларингитом. При расспросе было выявлено, что изжогой страдает на протяжении 4 лет, при этом не обследовался.

В анамнезе сахарный диабет 1 типа в течение 7 лет по этому поводу ежегодно проходит амбулаторное и стационарное лечение, при поступлении сахар крови 7,6 ммоль/л. Из анамнеза жизни: курит в течение 9 лет до 5 сигарет в день. Наследственный анамнез отягощен по сахарному диабету и ожирению.

При объективном исследовании: Правильного телосложения, избыточного питания вес 93 килограмма, рост 165 см. Индекс массы тела 34.

Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розового цвета, периферические лимфоузлы не увеличены, отеков нет. В легких выслушивается везикулярное дыхание, ЧДД - 18 в 1 минуту. Границы относительной сердечной тупости не расширены, тоны сердца ритмичны, пульс 65 ударов в 1 минуту, АД 120/80 мм. рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом, живот мягкий, при пальпации безболезненный, печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется, стул регулярный. Симптом Пастернацкого «-» с обеих сторон, щитовидная железа не увеличена.

Лабораторные и инструментальные данные: методы исследования

- ✓ В общем анализе крови - без патологии
- ✓ В биохимическом анализе крови: общий белок - 78,0 г/л; билирубин - 11,3 мкмоль/л, тимоловая проба - 0,5 ед., холестерин - 6,6 ммоль/л, β -липопротеиды - 6,3 г/л; АЛТ - 0,57 мкмоль/л; АСТ - 0,49 мкмоль/л; мочевины - 6,0 ммоль/л.
- ✓ В общем анализе и мочи - без патологии
- ✓ Гликемический профиль:
 - 7⁰⁰ч. - 6,3 ммоль/л.
 - 10³⁰ч. - 6,9 ммоль/л.
 - 13⁰⁰ч. - 7,0 ммоль/л.
 - 17⁰⁰ч. - 8,1 ммоль/л.
 - 21⁰⁰ч. - 8,4 ммоль/л.
 - 7⁰⁰ч. - 6,5 ммоль/л.
- ✓ Гликозилированный гемоглобин HbA1c (рисунок 3.4)

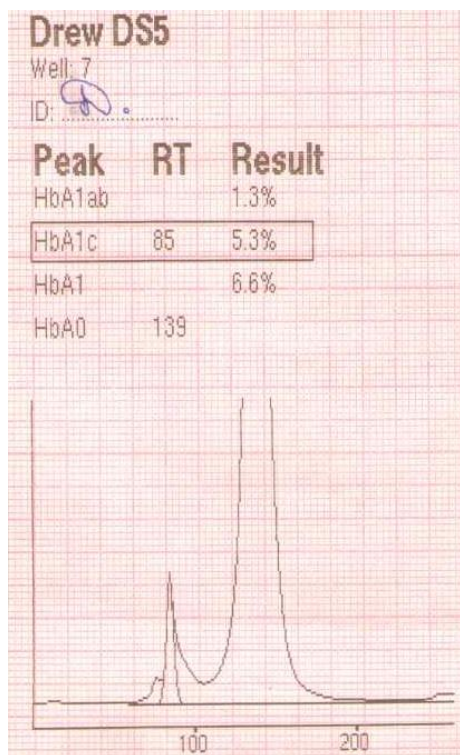


Рисунок 3.4 HbA1c больного Д.

- ✓ ЭКГ: без патологических изменений.
- ✓ УЗИ брюшной полости: эхогенность печени несколько повышена, размеры не увеличены.
- ✓ При суточном мониторинге рН-пищевода:
 - % времени с рН<4 общее. - 76,4 (N=4,5);
 - % времени с рН<4, стоя - 67,2 (N=8,4);
 - % времени с рН<4, лежа - 99,7 (N=3,5);
 - число ГЭР с рН<4 - 102 (N=46,9);
 - число ГЭР>5 минут (общ.) - 18 (N=3,5);
 - max ГЭР (длительность) - 03:53:32 (N=00:19:48);
 - показатель De Meester - 207,78 (N<14,72).
- ✓ ФГДС: недостаточность кардиального сфинктера, слабовыраженная аксилярная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, осложненная рефлюкс эзофагитом «В» (эрозивная форма эзофагита).
- ✓ Рентгенография пищевода и желудка (с бариевой взвесью.): недостаточность кардиального сфинктера, аксилярная грыжа

пищеводного отверстия диафрагмы

- ✓ Невропатолог: диабетическая полинейропатия сенсорная дистальная форма.
- ✓ Отоларинголог: Хронический ларингит.

Таким образом, проводя анализ клинической картины заболевания, можно отметить, что наблюдается оториноларингеальный синдром ГЭРБ. Курение, ожирение и ГПОД относятся к факторам риска для развития ГЭРБ в данном случае имеющиеся у нашего больного. При обследовании по данным ФГДС и суточной рН-метрии пищевода выявлены признаки ГЭРБ.

В данном наблюдении рассматривается эрозивная форма (рефлюкс эзофагит «В» степень тяжести), с сопутствующим хроническим ларингитом. Сахарный диабет 1 типа, средней степени тяжести, стадии субкомпенсации, осложненный диабетической полинейропатией (сенсорно дистальная форма) и ожирение 2 степени.

Исходя из представленных клинических наблюдений, можно сделать вывод о том, что наряду с типичным течением ГЭРБ, встречаются и нетипичные формы, которые требуют тщательной диагностики и индивидуального подхода к каждому больному.

3.4 Показатели суточной рН-метрии пищевода в исследуемых группах больных в зависимости от тяжести течения СД

В нашем исследовании мы провели анализ показателей суточной рН-метрии пищевода в зависимости от степени тяжести сахарного диабета (степень тяжести сахарного диабета определяли согласно критериям Федеральной целевой программы «Сахарный диабет» - 2002г.).

При этом ГЭРБ в сочетании с СД распределены на 3 группы. В группу с легким течением вошли только лица с СД 2 типа и эту группу составили 8 (7,1%) больных с ГЭРБ и СД 2 типа (таблица 3.6). Вторую группу составили, больные, у которых отмечался сахарный диабет средней степени тяжести - 11 (9,7%) пациентов ГЭРБ и СД 1 типа и 29 (25,7%) больных ГЭРБ и СД 2 типа.

Третью группу составили больные с тяжелым течением СД, которая состояла из 20 (17,7%) больных ГЭРБ и СД 1 типа и 45 (39,8%) больных ГЭРБ и СД 2 типа (таблица 3.7).

Таблица 3.6

Показатели суточной рН-метрии пищевода при легкой степени тяжести сахарного диабета.

Показатели	Норма	Группа ГЭРБ и СД 2 типа	
		(n=8)	p
Время с рН<4, общее %	4,5±0,2	17,4±5,3	<0,02
Время с рН<4,стоя %	8,4±0,5	13,5±3,3	
Время с рН<4, лежа %	3,5±0,2	23,4±8,0	<0,02
Число ГЭР с рН<4	46,9±2,3	79,6±11,0	<0,01
Число ГЭР более 5 минут	3,5±0,1	9,1±2,7	<0,05
Наиболее длительный ГЭР, мин.	19,8±1,2	26,9±8,3	
Показатель DeMeester	14,7±0,6	56,1±15,9	<0,02

Примечание: p < по сравнению с нормой.

Как видно из таблицы 3.6 показатели суточной рН-метрии пищевода у больных ГЭРБ с легкой степенью тяжести достоверно превышали значения нормы. В этой группе больных такие показатели как время с рН<4, стоя % и наиболее длительный гастроэзофагеальный рефлюкс хотя и не достигли статистически значимой разницы, однако они значительно превосходили показатели нормы.

Таблица 3.7

Показатели суточной рН-метрии пищевода в зависимости от степени тяжести течения сахарного диабета

Показатели	Норма	Средняя степень тяжести СД					Тяжелая степень течения СД				
		ГЭРБ и СД 1 типа (n=11)	р	ГЭРБ и СД 2 типа (n=29)	р	*р	ГЭРБ и СД 1 типа (n=20)	р	ГЭРБ и СД 2 типа (n=45)	р	#р
Время с рН<4,общее%	4,5±0,2	15,4±4,0	<0,02	33,0±4,6	<0,001	<0,01	29,1±5,8	<0,001	38,5±3,6	<0,001	
Время с рН<4,стоя %	8,4±0,5	12,6±2,4		31,0±4,6	<0,001	<0,002	26,5±6,1	<0,005	35,5±3,9	<0,001	
Время с рН<4,лежа %	3,5±0,2	16,3±6,4	<0,05	33,4±5,6	<0,001	<0,05	27,7±6,2	<0,001	42,4±4,1	<0,001	<0,05
Число ГЭР с рН<4	46,9±2,3	101,4±13,2	<0,001	135,2±13,0	<0,001		106,6±14,0	<0,001	148,4±9,5	<0,001	<0,02
Число ГЭР более 5 минут	3,5±0,1	8,0±2,0	<0,05	11,1±1,6	<0,001		10,5±1,4	<0,001	13,7±0,9	<0,001	
Наиболее длительный ГЭР, мин.	19,8±1,2	26,5±4,2		81,6±17,2	<0,005	<0,005	64,2±17,6	<0,02	115,4±21,8	<0,001	
Показатель DeMeester	14,7±0,6	49,7±10,3	<0,002	83,6±10,5	<0,001	<0,05	77,9±12,3	<0,001	108,8±8,4	<0,001	<0,05

Примечание: р < по сравнению с нормой;

*р < между группами ГЭРБ с СД 1 типа и ГЭРБ с СД 2 типа со средней тяжестью течения СД;

#р < между группами ГЭРБ с СД 1 типа и ГЭРБ с СД 2 типа с тяжелой степенью тяжести течения СД.

В группе больных ГЭРБ с сахарным диабетом среднетяжелой степени (таблица 3.7) также отмечается достоверное превышение значений нормы изучаемых параметров суточной рН-метрии пищевода, за исключением: показателя времени с рН<4% стоя и показателя с наиболее длительным по времени гастроэзофагеальным рефлюксом, которые в группе больных ГЭРБ с сахарным диабетом 1-го типа хотя и превысили значения нормы, однако это повышение не достигло статистической достоверности.

В группах больных ГЭРБ с сахарным диабетом тяжелой степени течения анализ данных суточной рН-метрии выявил достоверное превышение по сравнению с нормой всех изучаемых показателей. Таким образом, полученные данные нами позволяют заключить, что у больных ГЭРБ в сочетании с сахарным диабетом 1 и 2-го типа в зависимости от степени тяжести сахарного диабета отмечается достоверное увеличение всех показателей суточной рН-метрии пищевода по сравнению с показателями нормы.

3.5 Влияние длительности заболевания сахарным диабетом на некоторые исследуемые показатели у больных ГЭРБ в сочетании с сахарным диабетом 1 и 2 типа

Для оценки влияния длительности заболевания сахарного диабета на проявления ГЭРБ проводилось сравнительное исследование в группах ГЭРБ в сочетании с СД 1 и 2 типа. Все больные с ГЭРБ в сочетании с СД 1 типа (31 человек) были разделены на две группы. В первую группу вошли 12 больных с длительностью заболевания сахарным диабетом от 5 до 9 лет (средняя длительность заболевания составила $8,2 \pm 0,3$ лет). Вторую группу составили 19 больных с длительностью заболевания сахарным диабетом свыше 10 лет (средняя длительность - $13,3 \pm 0,7$ лет). Все больные ГЭРБ в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа были также разделены на две группы. Одну группу (31 человек), составили пациенты с длительностью заболевания сахарным диабетом 2 типа от 5 до 9 лет (средняя длительность заболевания

составила $6,5 \pm 0,3$ лет), а вторую (51 человек) составили пациенты с длительностью заболевания сахарным диабетом свыше 10 лет средняя длительность заболевания СД - $13,3 \pm 0,3$ лет.

Анализ данных, представленных на таблице 3.8 свидетельствует о том, что при эндоскопическом и рентгенологическом исследовании признаки недостаточности кардии при длительности заболевания сахарным диабетом 1 типа от 5 до 9 лет отмечались достоверно реже (у 25% больных), тогда как при длительности сахарного диабета 1 типа свыше 10 лет недостаточность кардии отмечалась уже у 68,4% больных.

Длительность заболевания сахарным диабетом 1 типа оказывает влияние так же и на наличие эндоскопически негативной или позитивной формы ГЭРБ.

Так, в группе больных с длительностью заболевания сахарным диабетом 1 типа от 5 до 9 лет эндоскопически негативная форма ГЭРБ выявлена нами у 33,3% больных, тогда как эндоскопически позитивная форма ГЭРБ в этой же группы выявлена у 66,7% больных.

Аналогичной направленности изменения отмечаются и в группе больных с длительностью заболевания сахарным диабетом 1 типа свыше 10 лет.

Таблица 3.8

Эндоскопические и рентгенологические данные больных ГЭРБ с СД 1 типа в зависимости от длительности течения сахарного диабета

Группы	Длительность заболевания от 5 до 9 лет (средняя длительность заболевания $8,2 \pm 0,3$ лет).	Длительность заболевания от 10 лет и более (средняя длительность заболевания $13,3 \pm 0,7$ лет).
	Признаки/ Формы ГЭРБ	(n=12)
Недостаточность кардии	3 (25,0%)	13 (68,4%) **

ГПОД	4 (33,3%)	13 (68,4%) *
Эндоскопически негативная форма ГЭРБ	4 (33,3%)	7 (36,8%)
Эндоскопически позитивная форма ГЭРБ	8 (66,7%) #	12 (63,2%)#

Примечание: использовался критерий углового преобразования Фишера.

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ между группами

- $p < 0,05$ при сравнении НЭРБ и ЭПРБ внутри каждой группы

Таким образом, мы можем заключить, что с увеличением длительности заболевания сахарным диабетом 1-го типа увеличивается выраженность и тяжесть эндоскопических проявлений ГЭРБ, а, следовательно, ухудшается клиническая картина гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Данные эндоскопического и рентгенологического обследования больных ГЭРБ с сахарным диабетом 2-го типа, представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9

**Эндоскопические и рентгенологические данные больных ГЭРБ с СД 2
типа в зависимости от длительности течения сахарного диабета**

Группы	Длительность заболевания от 5 до 9 лет (средняя длительность заболевания 6,5±0,3 лет).	Длительность заболевания от 10 лет и более (средняя длительность заболевания 13,3±0,3 лет).
	(n=31)	(n=51)
Признаки / Формы ГЭРБ		
Недостаточность кардии	8 (25,8%)	42 (82,4%) *
ГПОД	20 (64,5%)	35 (68,6%)
Эндоскопически негативная форма ГЭРБ	16 (51,6%) *	4 (7,8%)

Эндоскопически позитивная форма ГЭРБ	15 (48,4%)	47 (92,2) * #
---	------------	---------------

Примечание: использовался критерий углового преобразования Фишера.

* - $p < 0,01$ между группами

- $p < 0,01$ при сравнении НЭРБ и ЭПРБ внутри каждой группы

Как видно из данных таблицы 3.9 в группе больных с длительностью заболевания сахарным диабетом от 5 до 9 лет эндоскопически негативная форма встречается достоверно чаще (16 (51,6%) человек) по сравнению с группой больных с длительностью течения сахарного диабета свыше 10 лет (4 (7,8%) человека) ($p < 0,01$). В тоже время эндоскопически позитивная форма ГЭРБ достоверно реже выявлена нами в группе больных с длительностью заболевания сахарным диабетом от 5-9 лет, (15 (48,4%) человек), тогда как в группе с длительностью заболевания сахарным диабетом свыше 10 лет позитивная форма ГЭРБ выявлена уже 47 (92,2%) больных. Отметим, что достоверное различие ($p < 0,01$) отмечалось только внутри группы больных страдающих СД от 10 лет и более (при сравнении эндоскопически позитивной формы и эндоскопически негативной формы ГЭРБ).

Таким образом, в группе больных ГЭРБ в сочетании с СД 2 типа, увеличение длительности заболевания сахарным диабетом достоверно сопровождается увеличением числа больных с эндоскопически позитивной формой ГЭРБ.

Итак, заключая этот раздел, мы можем сказать, что полученные нами в ходе проведения данного исследования результаты позволяют нам заключить, что наличие сахарного диабета 1 типа в более ранние сроки приводит к возникновению эндоскопически позитивной форме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, тогда как при наличии сахарного диабета 2 типа, эндоскопическая положительная форма ГЭРБ, развивается при длительности заболевания СД с выше 10 лет.

Результаты суточной рН-метрии пищевода у больных ГЭРБ с сахарным диабетом 1-го типа представлены в таблице 3.10.

Таблица 3.10

Показатели суточной рН - метрии пищевода у больных ГЭРБ в сочетании с СД 1 типа в зависимости от длительности заболевания сахарным диабетом.

Показатели	Норма	Длительность заболевания от 5 до 9 лет (средняя длительность заболевания 8,2±0,3 лет)		Длительность заболевания от 10 лет и более (средняя длительность заболевания 13,3±0,7 лет)		
		(n=12)	P	(n=19)	p	*p
Время с рН<4,общее %	4,5±0,2	14,0±0,7	<0,001	30,7±5,2	<0,001	<0,005
Время с рН<4,стоя %	8,4±0,5	13,8±1,3	<0,001	26,4±5,4	<0,002	<0,05
Время с рН<4,лежа %	3,5±0,2	13,4±2,8	<0,002	30,1±5,6	<0,001	<0,02
Число ГЭР с рН<4	46,9±2,3	98,2±11,8	<0,001	108,8±11,5	<0,001	
Число ГЭР более 5 минут	3,5±0,1	8,5±1,1	<0,001	10,3±1,4	<0,001	
Наиболее длительный ГЭР, мин.	19,8±1,2	29,2±3,8	<0,05	64,5±15,5	<0,01	<0,05
Показатель DeMeester	14,7±0,6	46,8±2,3	<0,001	81,0±11,0	<0,001	<0,005

Примечание: p - по сравнению с нормой.

*p- между группами от 5 до 9 лет и от 10 лет и более.

Как видно из данных таблицы 3.10 с увеличением длительности заболевания сахарным диабетом 1-го типа основные показатели рН-метрии пищевода достоверно возрастают не только по сравнению со значениями нормы, но и по сравнению с группой больных ГЭРБ, у которых длительность заболевания сахарным диабетом составила от 5-9 лет. Так, при длительности заболевания сахарным диабетом 1-го типа свыше 10 лет, такие показатели как время с рН<4 общее, время с рН<4 стоя, время с рН<4 лежа, наиболее длительный гастроэзофагеальный рефлюкс, показатель DeMeester достоверно превышали аналогичные показатели в группе больных с длительностью заболевания от 5 до 9 лет, составив соответственно $30,7 \pm 5,2$ и $14,0 \pm 0,7$ ($p < 0,005$); $26,4 \pm 5,4$ и $13,8 \pm 1,3$ ($p < 0,05$); $30,1 \pm 5,6$ и $13,4 \pm 2,8$ ($p < 0,02$); $64,5 \pm 15,5$ и $29,2 \pm 3,8$ ($p < 0,05$); $81,0 \pm 11,0$ и $46,8 \pm 2,3$ ($p < 0,005$).

Результаты суточной рН-метрии пищевода у больных ГЭРБ с сахарным диабетом 2 типа представлены в таблице 3.11.

Таблица 3.11

Показатели суточной рН - метрии пищевода у больных ГЭРБ в сочетании с СД 2 типа в зависимости от длительности заболевания сахарного диабета.

Показатели	Норма	Длительность заболевания от 5 до 9 лет (средняя длительность заболевания 6,5±0,3 лет)		Длительность заболевания от 10 лет и более (средняя длительность заболевания 13,3±0,3 лет)		
		(n=31)	p	(n=51)	P	*p
Время с рН<4,общее %	4,5±0,2	23,9±4,2	<0,001	40,9±3,2	<0,001	<0,005
Время с рН<4,стоя %	8,4±0,5	21,5±3,9	<0,002	38,0±3,6	<0,001	<0,005
Время с рН<4,лежа %	3,5±0,2	26,6±5,4	<0,001	43,9±3,6	<0,001	<0,01
Число ГЭР с рН<4	46,9±2,3	125,9±11,5	<0,001	143,8±9,4	<0,001	
Число ГЭР более 5 минут	3,5±0,1	8,8±1,3	<0,001	14,5±1,0	<0,001	<0,001
Наиболее длительный ГЭР, мин.	19,8±1,2	63,0±15,2	<0,01	114,1±19,6	<0,001	<0,05
Показатель DeMeester	14,7±0,6	58,0±8,3	<0,001	113,6±7,4	<0,001	<0,001

Примечание: p - по сравнению с нормой.

*p - между группами от 5 до 9 лет и от 10 лет и более.

Как видно из данных таблицы 3.11 с увеличением длительности заболевания сахарным диабетом 2 типа возрастают и показатели рН-метрии. Так, если в группе больных с длительностью заболевания сахарным диабетом от 5 до 9 лет, время с $\text{pH} < 4$ общее составило $23,9 \pm 4,2$ минуты, то в группе больных с длительностью заболевания сахарным диабетом свыше 10 лет этот показатель достоверно возрос до $40,9 \pm 3,2$ минуты ($p < 0,005$). Однонаправленность изменений основных показателей суточной рН-метрии пищевода, подтверждает и достоверное увеличение показателя DeMeester с $58,0 \pm 8,3$ минуты в группе больных с длительностью заболевания от 5 до 9 лет, до $113,6 \pm 7,4$ минуты ($p < 0,001$) у больных с длительностью заболевания сахарным диабетом свыше 10 лет.

Таким образом, наши данные позволяют говорить о том, что увеличение длительности заболевания сахарным диабетом независимо от его типа достоверно сопровождается ухудшением показателей суточной рН-метрии пищевода у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, а, следовательно, оказывает негативное влияние на течение данного заболевания.

ГЛАВА 4 - Корреляционные взаимосвязи между исследуемыми показателями

Среди инструментальных методов исследования суточная рН-метрия пищевода является наиболее ценной в диагностике ГЭРБ. Информация, полученная при 24-х часовой рН-метрии, позволяет точно установить время воздействия соляной кислоты на слизистую оболочку пищевода, оценить эффективность пищеводного клиренса. Для этого принято использовать следующие показатели: процент времени, в течение которого $\text{pH} < 4$; процент времени, в течение которого $\text{pH} < 4$ при вертикальном положении тела пациента; процент времени, в течение которого $\text{pH} < 4$ при горизонтальном положении тела пациента; общее число рефлюксов с $\text{pH} < 4$ за сутки, число рефлюксов с $\text{pH} < 4$ продолжительностью более 5 минут за сутки; длительность наиболее продолжительного рефлюкса с $\text{pH} < 4$.

Для решения этой проблемы использовали: показатель DeMeester - интегрально объединяющий все эти параметры, что делает его наиболее значимым критерием ГЭР.

В нашей работе для выявления наличия возможных корреляционных связей между изучаемыми показателями мы решили оценить возможную корреляционную связь между интегрально объединяющими все параметры суточной рН-метрии пищевода показателем DeMeester и длительностью заболевания сахарным диабетом, гликолизированным гемоглобином и индексом массы тела. Выявленные корреляционные связи представлены на рисунках 4.1 и 4.2.

Как видно из рисунка 4.1, в группе больных ГЭРБ в сочетании с сахарным диабетом 1 типа между показателем DeMeester и индексом массы тела имеется прямая положительная связь средней силы ($r=0,71$). Прямая положительная связь средней силы выявлена также с длительностью заболевания СД ($r=0,68$), а также с гликозилированным гемоглобином HbA1c ($r=0,64$).

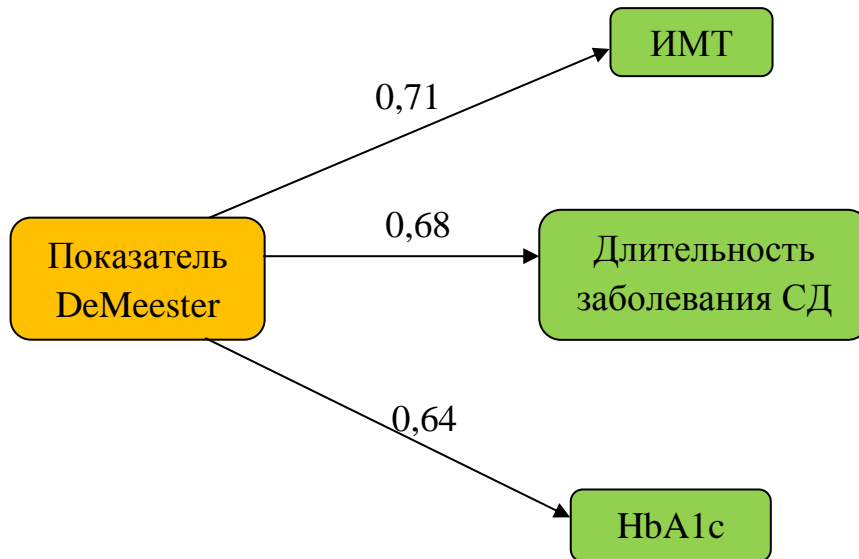


Рисунок 4.1 Корреляционный анализ показателя DeMeester с некоторыми показателями у группы больных ГЭРБ в сочетании с СД 1 типа.

В группе больных ГЭРБ в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа, также выявлена прямая положительная связь средней силы между показателем DeMeester и индексом массы тела ($r=0,61$), длительностью заболевания сахарным диабетом ($r=0,61$), гликозилированного гемоглобина ($r=0,64$).

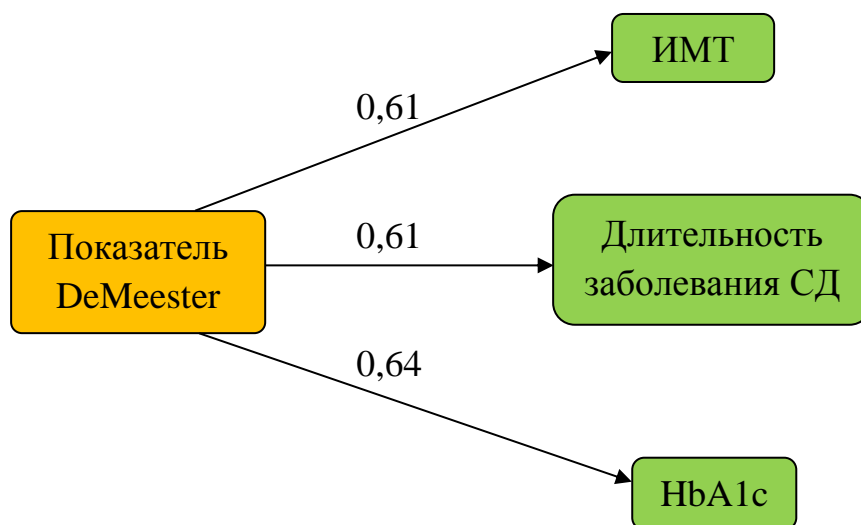


Рисунок 4.2 Корреляционный анализ показателя DeMeester с некоторыми показателями у группы больных ГЭРБ в сочетании с СД 2 типа

Таким образом, выявленные нами корреляционные связи подтверждают тесную функциональную взаимосвязь между изучаемыми показателями у больных ГЭРБ в сочетании с сахарным диабетом 1 и 2 типа, подтверждая при этом единство целостного организма.

ГЛАВА 5 - Обсуждение результатов исследования

Большой интерес во всем мире наблюдается как по отношению к ГЭРБ, так и к СД, по распространенности и наличию осложнений их можно отнести к заболеваниям XXI века, и их сочетание вызывает особую обеспокоенность среди врачей разных специальностей. Особое внимание к проблеме сахарного диабета объясняется тем, что эта патология, наиболее распространенная среди эндокринных заболеваний, имеет выраженную тенденцию к росту, являясь для многих экономически развитых стран, в том числе и для России медико-социальной проблемой. Возможности современной диагностики СД значительно расширились, что способствует сокращению летальности непосредственно от диабетической комы, но вместе с тем следует отметить, что процент летальности от многочисленных диабетических осложнений растет. К ним относят микроангиопатии, макроангиопатии и нейропатии.

В настоящее время ГЭРБ является одной из ведущей клинической проблемы в гастроэнтерологии и за последние десятки лет наше представление о эпидемиологии, патогенезе заболевания, о клиническом спектре постоянно дополнялось новыми научными данными. Так, общепринятым пусковым механизмом ГЭРБ является слабость нижнего пищеводного сфинктера, которая может быть вызвана различными факторами как органическими, так и внеорганическими, либо местными [13, 24, 33, 136].

В последние годы в связи с многими факторами весьма актуальной стала проблема коморбидности, то есть сочетание у одного больного двух и более патологий различных органов и систем. Многие вопросы коморбидности до сегодняшнего дня остаются дискуссионными и актуальными. В литературных источниках нам встречались работы, посвященные изучению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в сочетании с бронхиальной астмой, ишемической болезнью сердца,

беременностью, с ожирением [10, 14, 28, 44, 70, 90, 95, 97, 108, 116, 120, 122, 132, 134, 149, 161], лишь единичные работы посвящены сочетанию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с сахарным диабетом [42, 43, 45, 46, 123, 131, 133, 160]. Поэтому вопрос о взаимном влиянии рефлюксной болезни и сахарного диабета на функциональное состояние пищевода представляет интерес.

В связи с этим целью данного исследования явилось изучение особенностей клиники и диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа.

В соответствии с целью нами были поставлены следующие задачи:

1. Выявить клинические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа.
2. Изучить особенности состояния эндоскопической картины слизистой пищевода у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с сахарным диабетом.
3. Исследовать особенности внутрипищеводной кислотности у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с сахарным диабетом 1 и 2 типа.
4. Определить взаимосвязь обнаруженных изменений с клинической симптоматологией заболевания.

Для решения поставленной цели и задач, нами в период с 2009-2013 гг. было обследовано 145 больных. Все больные были разделены на две группы: основную и контрольную. Основную группу составили 113 больных, страдающих сахарным диабетом в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, из них 31 (27,4%) больных ГЭРБ и СД 1 типа и вторая из 82 (72,6%) больных ГЭРБ и СД 2 типа. Контрольную группу составили 32 больных страдающих ГЭРБ, без нарушений толерантности к глюкозе.

В основной группе исследования преобладали женщины 68 (60,2%) больных, мужчин 45 (39,8%). Среди обследованных больных ГЭРБ и СД 1 типа средний возраст группы составил $46,5 \pm 2,4$ лет. Среди них 20 (64,5%)

женщин и 11 (35,5%) мужчин. При ГЭРБ и СД 2 типа средний возраст больных составил $50,6 \pm 1,1$ лет, из них женщин 48 (58,5%), а мужчин 34 (41,5%). В контрольной группе средний возраст составил $47,1 \pm 2,5$ лет. Из них 12 (37,5%) мужчин и 20 (62,5%) женщин.

Длительность заболевания СД от 5 до 9 лет в группе ГЭРБ в сочетании с сахарным диабетом 1-го типа диагностирована у 12 (38,7%) больных и у 31 (37,8%) больных ГЭРБ в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа; 10 лет и более у 19 (61,3%) и у 51 (62,2%) больных соответственно. Тяжелая степень тяжести СД у больных ГЭРБ и СД 1 типа 20 (64,5%) преобладала над среднетяжелым течением 11 (35,5%). В группе больных ГЭРБ в сочетании с СД 2 типа тяжелое течение 45 (54,9%), встречалось чаще, чем легкое 8 (9,7%) и среднетяжелое течение 29 (35,4%) сахарного диабета.

Всем пациентам проводилось по единой схеме комплексное клинико-инструментальное исследование, которое включало:

- Опрос больного с выявлением жалоб больного и данных анамнеза;
- Общий анализ крови;
- Общий анализ мочи с определением глюкозы;
- Развернутый биохимический анализ крови;
- Определение уровня гликемии;
- Определение гликозилированного гемоглобина (HbA1c);
- Суточное мониторирования рН-пищевода;
- Фиброэзофагогастродуоденоскопия;
- R-логическое исследование пищевода и желудка.

Критериями включения в исследования явились пациенты с жалобами на изжогу, отрыжку, срыгивание пищей, чувства тяжести в эпигастральной области, чувство раннего насыщения, чувство «кома» за грудиной, слюнотечение. При этом критерием ГЭРБ считалось наличие одного или нескольких из указанных проявлений не менее одного раза в неделю.

В результате анализа симптоматики ГЭРБ следует отметить, что во всех группах наиболее частыми жалобами были отрыжка и изжога, что совпадает с данными литературы [43, 45, 46].

Так у больных ГЭРБ с сахарным диабетом 1 типа отрыжка отмечалась у 14 человек (45,2%), а изжога у 13 человек (41,9%), тогда как в группе больных ГЭРБ с сахарным диабетом 2 типа эти симптомы отмечались в большем проценте случаев, составив соответственно 52 человека (63,4%) и 49 человек (58,9%). При этом эта разница отмечается даже между больными, у которых имеется сахарный диабет 1 типа и сахарный диабет 2 типа.

Остальные клинические проявления ГЭРБ как в группе больных в сочетании с сахарным диабетом, так и в группе ГЭРБ без сахарного диабета, встречались в значительно меньшем проценте случаев. Обращает на себя внимание то, что в группах больных ГЭРБ с СД частота выявленных двух наиболее характерных и частых симптомов ГЭРБ заметно меньше, чем в группе больных ГЭРБ без сахарного диабета.

Среди факторов, способствующих развитию ГЭРБ, нами наиболее часто выявлялись ГПОД и ожирение.

ГПОД достоверно чаще наблюдалась у больных ГЭРБ в сочетании с сахарным диабетом. При этом у больных с сахарным диабетом 1 типа ГПОД выявлена нами у 17 (54,8%) человек и у 43 (52,4%) человек с сахарным диабетом 2-го типа, в то время как в контрольной группе ГПОД была выявлена всего лишь у 11 (34,4%) человек.

В нашем исследовании у 71 (49,0%) человека была выявлена избыточная масса тела: ожирением I степени страдали 11 больных, а ожирение II и III степени отмечалось у 60 больных всех исследуемых больных. Избыточная масса тела достоверно чаще встречалась у больных ГЭРБ в сочетании с сахарным диабетом (ГЭРБ в сочетании с СД 1 и 2 типа - 18 (58,1%) человек и 48 (58,5%) человек) по сравнению с больными ГЭРБ без сахарного диабета (5 (15,6%) человек). Индекс массы тела так же был достоверно выше в группах больных с сочетанной патологией по сравнению

с группой контроля. Так в группе ГЭРБ и СД 1 типа этот показатель равен $29,3 \pm 1,0$ ($p < 0,001$), а при ГЭРБ и СД 2 типа $29,2 \pm 0,6$ ($p < 0,001$), группе контроля ИМТ составил $24,5 \pm 0,6$.

Таким образом, в результате проведенного нами клинического анализа можно отметить, что все полученные нами данные у исследуемых больных свидетельствуют о том, что клинические проявления в группе больных с сочетанной патологией не носят ярко выраженный характер, наиболее отчетливо это прослеживается при наличии сахарного диабета 1-го типа. Так же наши данные свидетельствуют о том, что факторы, способствующие развитию ГЭРБ (ожирение и ГПОД), чаще встречаются именно в группах с сочетанной патологией.

Безусловно, для создания полного диагностического анализа ГЭРБ необходимы данные комплексного исследования, позволяющие объективно оценить состояние больного (в данном случае речь идет об инструментальных методах исследования). Так в работах некоторых авторов, изучающих патологию ГЭРБ в сочетании с сахарным диабетом, отмечалась достоверность выявленных изменений по отношению к группе контроля. А в группе больных ГЭРБ в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа полученные данные при ФГДС носили более выраженный характер, при этом клиничко-эндоскопическая позитивная форма встречалась чаще. Полученные нами данные частично согласуются с данными выше [45, 47].

Результаты, полученные нами при проведенном комплексном исследовании, свидетельствуют о том, что проявления ГЭРБ в результате эндоскопического и рентгенологического исследования только в группе больных с ГЭРБ в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа носили достоверное различие во всех признаках гастроэзофагеальной рефлюксной болезни по сравнению с группой контроля. Результаты полученных данных свидетельствуют о том, что реже встречался такой признак как гастроэзофагеальный рефлюкс $59,8\%$ ($p < 0,01$), а недостаточность кардии $75,6\%$ ($p < 0,05$) и дуоденогастральный рефлюкс $28,0\%$ ($p < 0,05$) встречались достоверно чаще по сравнению с

группой контроля. При сравнительной характеристике внутри основной группы (как в группе ГЭРБ в сочетании с сахарным диабетом 1-го так и 2-го типа) установлено достоверное различие ($p < 0,01$) трех признаков ГЭРБ: ГЭР, НК и дуоденогастрального рефлюкса.

В результате полученных данных ФГДС, мы можем говорить о том, что эндоскопически негативная форма достоверно ($p < 0,01$) превалировала в контрольной группе 65,6% (21 человек) по сравнению с основной группой исследуемых больных 27,4% (31 человек). Следовательно, в нашем исследовании ГЭРБ без эзофагита в группе больных ГЭРБ в сочетании с СД 1 и 2 типа встречается со следующей частотой 12,9% (4 человека) и 11,0% (9 человек) и 18,7% (6 человек) соответственно, при этом достоверность показателей не выявлена. Катаральный рефлюкс-эзофагит встречался достоверно реже в группах с сочетанной патологией (22,6% (7 человек - $p < 0,05$) у больных группы ГЭРБ в сочетании с СД 1 типа, 13,4% (11 человек - $p < 0,01$) у больных группы ГЭРБ в сочетании с СД 2 типа) по сравнению с группой контроля (46,9% (15 человек)).

При этом обращает на себя внимание то, что в группах ГЭРБ в сочетании с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа эрозии и язвы пищевода выявлялись достоверно чаще, по сравнению с группой больных только с ГЭРБ. Так, у 20 (64,5%) больных ГЭРБ с СД 1-го типа и 62 (75,6%) больных ГЭРБ с СД 2-го типа при фиброгастродуоденоскопическом исследовании имелись признаки эндоскопически позитивного эзофагита, тогда как в контрольной группе всего лишь у 11 (34,4%) больных. Между группами с сочетанной патологией достоверность показателей не выявлена.

Степень тяжести рефлюкс-эзофагита «А» достоверно чаще отмечалась в группе ГЭРБ в сочетании с СД 1 типа у 50,0% ($p < 0,01$) человек по сравнению с группой ГЭРБ в сочетании с СД 2 типа - 19,4% больных. А эзофагит «В» степени достоверно чаще выявлен при ГЭРБ в сочетании с СД 2 типа 59,7% ($p < 0,01$) чем в группе больных группы ГЭРБ в сочетании с СД 1 типа у 30,0% больных. Степень тяжести «С» встречалась примерно

одинаково часто: 2 (20%) человека у больных ГЭРБ и СД 1-го типа, 11 (17,7%) человека у больных ГЭРБ и СД 2-го типа. Степень тяжести «Д» выявлена нами только в группах ГЭРБ с сахарным диабетом.

Таким образом, установлено, что в группе больных с сочетанной патологией клинические проявления ГЭРБ носят завуалированный характер, при этом именно в этих группах отмечается преобладание эрозивной формы ГЭРБ и более выражены изменения пищевода. При этом степень эзофагита «А» достоверно чаще выявлена в группе ГЭРБ в сочетании с СД 1 типа, а степень тяжести РЭ «В» в группе ГЭРБ СД 2 типа. Следует отметить, что рентгенологически и эндоскопически у больных группы ГЭРБ в сочетании с СД 2 типа полученные данные носят более достоверный характер изменений, что может свидетельствовать о более тяжелом течении ГЭРБ именно у этой группы больных.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь не всегда диагностируется с использованием эндоскопических и рентгенологических методов, так как у 50-60% больных видимые изменения пищевода могут отсутствовать, но это еще не свидетельствует об отсутствии заболевания. Учитывая работы некоторых авторов [42, 45, 46, 135, 156] при очевидной клинической картине ГЭРБ только в 2/3 случаях удаётся получить эндоскопическое подтверждение, чаще наблюдается нормальная эндоскопическая картина.

Согласно мнению большинства исследователей 24-х часовая рН-метрия пищевода является одним из ведущих методов в диагностике ГЭРБ и ее внепищеводных проявлений [42, 45, 46, 128], которая позволяет тщательно исследовать все особенности возникновения рефлюксов в качественной и количественной оценке ГЭР. Результаты проведенного нами 24-х часового мониторинга рН пищевода, свидетельствуют о том, что у больных ГЭРБ в сочетании с сахарным диабетом отмечается достоверное увеличение по сравнению с нормой всех показателей суточной рН-метрии пищевода.

Так, такой показатель как процент времени в течение которого в пищеводе сохраняется рН менее 4 достоверно выше оказался у больных

ГЭРБ с сахарным диабетом по сравнению не только с нормальными значениями, но и с показателями у больных с контрольной группы. Анализ показателей времени с $pH < 4\%$ стоя, также выявил его достоверное повышение показателя нормы у больных ГЭРБ с сахарным диабетом, составив у больных ГЭРБ с сахарным диабетом 1-го типа $21,5 \pm 3,5\%$ ($p < 0,05$) и $31,7 \pm 2,8\%$ у больных СД 2 типа ($p < 0,001$).

В группах больных с сочетанной патологией значение показателя времени с $pH < 4\%$ лежа были достоверно выше $37,4 \pm 3,1$ ($p < 0,001$) при сахарном диабете 2-го типа и $23,7 \pm 3,9\%$ при сахарном диабете 1-го типа.

Общее число гастроэзофагеальных рефлюксов количество с $pH < 4$ наиболее было выражено у больных ГЭРБ с сахарным диабетом, достоверно превышающий значения нормы и значения контрольной группы, составив в группе ГЭРБ с сахарным диабетом 1-го типа $104,7 \pm 8,3\%$ ($p < 0,005$) и $137,0 \pm 7,3$ ($p < 0,001$) у больных ГЭРБ с сахарным диабетом 2-го типа, тогда как в контрольной группе этот показатель составил всего $68,8 \pm 7,6$, что также достоверно превышает значения нормы.

При проведении анализа показателя - число рефлюксов более 5 минут также отмечалось достоверно увеличение во всех группах больных, как по отношению к значениям нормы, так и между значениями показателей в исследуемых группах.

Наиболее длительный по времени гастроэзофагеальный рефлюкс отмечен нами у больных ГЭРБ с сахарным диабетом 2-го типа $94,8 \pm 13,7$ минуты ($p < 0,002$), а у больных ГЭРБ с сахарным диабетом 1-го типа этот показатель был менее продолжительным, хотя и достоверно не превышал показатель в контрольной группе $50,8 \pm 10,0$ и $37,4 \pm 10,4$ минуты соответственно.

Такой показатель как показатель DeMeester является суммарным показателем всех показателей суточной pH -метрии пищевода. Анализ этого показателя свидетельствует о нарастании его не только в контрольной группе $40,3 \pm 6,0$ ($p < 0,001$), но еще в большей степени у больных ГЭРБ с сахарным

диабетом - $67,8 \pm 7,6$ при ГЭРБ с сахарным диабетом 1-го типа ($p < 0,01$) и $92,6 \pm 6,3$ при ГЭРБ с сахарным диабетом 2-го типа ($p < 0,001$).

Таким образом, анализ полученных данных свидетельствует о том, что во всех обследованных группах имеются изменения основных показателей суточной рН-метрии пищевода, однако эти изменения более выражены при ГЭРБ в сочетании с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа.

В нашем исследовании мы так же провели анализ показателей суточной рН-метрии пищевода в зависимости от степени тяжести сахарного диабета (степень тяжести сахарного диабета определяли согласно критериям Федеральной целевой программы «Сахарный диабет» - 2002г.). При этом ГЭРБ в сочетании с СД распределены на 3 группы. В группу с легким течением вошли только лица с СД 2 типа и эту группу составили 8 (7,1%) больных с ГЭРБ и СД 2 типа. Вторую группу составили - 11 (9,7%) пациентов ГЭРБ и СД 1 типа и 29 (25,7%) больных ГЭРБ и СД 2 типа, у которых отмечалось среднетяжелое течение сахарного диабета. Третью группу составили 20 (17,7%) больных ГЭРБ и СД 1 типа и 45 (39,8%) больных ГЭРБ и СД 2 типа с тяжелым течением сахарного диабета.

Результат исследования показал, что у всех исследуемых больных с легким течением сахарного диабета отмечается достоверное увеличение показателей в несколько раз по сравнению со значениями нормы. А такие показатели как время с $pH < 4$, стоя % и наиболее длительный гастроэзофагеальный рефлюкс хотя и не достигли статистически значимой разницы, однако они значительно превосходили показатели нормы.

В группах больных ГЭРБ с сахарным диабетом среднетяжелой и тяжелой степенью тяжести течения отмечается достоверное превышение всех изучаемых показателей 24-х часовой рН-метрии пищевода по сравнению с нормой. За исключением такого показателя как наиболее длительный гастроэзофагеальный рефлюкс, который при среднетяжелом течении в группе больных ГЭРБ с сахарным диабетом 1-го типа хотя и превысил значения нормы, однако не достиг статистической достоверности. А при

сравнительной характеристике с группой ГЭРБ в сочетании с СД 2 типа достоверность выявлена в пяти показателях (процент время в течение которого рН в пищеводе составляет менее 4 ($p < 0,01$), время с рН $<4, \%$, стоя ($p < 0,002$) и лежа ($p < 0,05$), наиболее длительный ГЭР в минутах ($p < 0,005$) и показатель DeMeester ($p < 0,05$)), достоверность не выявлена лишь у двух показателей - число ГЭР с рН <4 , число ГЭР более 5 минут. При тяжелом течении диабета между группами сочетанной патологией отмечается достоверное увеличение трех показателей (показатель времени с рН $<4, \%$, лежа ($p < 0,05$), число ГЭР с рН <4 ($p < 0,02$) и показателя DeMeester ($p < 0,05$), в остальных показателях достоверность не выявлена.

В результате нашего исследования установлено, что выявленные изменения показателей рН-метрии пищевода у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением СД носили более выраженный характер, при этом следует отметить, что при тяжелом течении отмечались изменения показателей рН-метрии в большей степени, чем при среднетяжелом течении.

Для оценки влияния длительности заболевания сахарного диабета на проявления ГЭРБ мы провели сравнительное исследование в группах ГЭРБ в сочетании с СД 1 и 2 типа. Всех больных с ГЭРБ в сочетании с СД 1 типа (31 человек) разделили на две группы. Первая группа состояла из 12 больных с длительностью заболевания сахарным диабетом от 5 до 9 лет (со средней длительностью заболевания $8,2 \pm 0,3$ лет), а вторая группа состояла из 19 больных с длительностью заболевания сахарным диабетом свыше 10 лет (средняя длительность заболевания $13,3 \pm 0,7$ лет). Аналогично была разделена группа больных ГЭРБ в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. Группа от 5 до 9 лет состояла из 31 человек с ГЭРБ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (средняя длительность заболевания составила $6,5 \pm 0,3$ лет), а группу с длительностью заболевания сахарным диабетом свыше 10 лет составили - 51 человек (средняя длительность заболевания сахарным диабетом - $13,3 \pm 0,3$ лет.)

Результаты анализа нашего исследования свидетельствуют, что при эндоскопическом и рентгенологическом исследовании у больных ГЭРБ в сочетании с СД 1 типа при длительности заболевания свыше 10 лет признаки недостаточности кардии отмечались достоверно чаще 68,4% ($p < 0,01$), как и ГПОД 68,4% ($p < 0,05$) по сравнению с группой длительностью заболевания от 5 до 9 лет. При этом установлено, что эндоскопически позитивная форма ГЭРБ встречалась достоверно чаще, чем негативная форма рефлюксной болезни (в группе больных ГЭРБ и СД 1 типа от 5 до 9 лет - 66,7% (8 человек) ($p < 0,05$) и в группе больных ГЭРБ и СД 1 типа более 10 лет - 63,2% (12 человек) ($p < 0,05$)).

При эндоскопическом и рентгенологическом исследовании у больных ГЭРБ в сочетании с СД 2 типа при длительности заболевания свыше 10 лет признак недостаточности кардии отмечался достоверно чаще 82,4% ($p < 0,01$) по сравнению с группой больных с длительностью заболевания от 5 до 9 лет. В группе больных ГЭРБ с сахарным диабетом 2 типа с длительностью заболевания сахарным диабетом от 5 до 9 лет эндоскопически негативная форма встречалась достоверно чаще по сравнению с группой больных с длительностью течения сахарного диабета свыше 10 лет ($p < 0,01$). В тоже время эндоскопически позитивная форма ГЭРБ достоверно чаще ($p < 0,01$) выявлена в группе больных с длительностью заболевания свыше 10 лет как по сравнению с группой больных с длительностью заболевания от 5-9 лет, так и внутри группы с длительностью заболевания свыше 10 лет.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что с увеличением длительности заболевания сахарным диабетом увеличивается и выраженность признаков ГЭРБ. Так же нами установлено, что наличие сахарного диабета 1 типа увеличивает частоту возникновения эндоскопически позитивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в более ранние сроки, в то время как при наличии сахарного диабета 2 типа, эндоскопическая положительная форма ГЭРБ, значительно чаще развивается при длительности заболевания СД свыше 10 лет.

Анализ показателей 24-х часовой рН-метрии пищевода свидетельствует о том, что с увеличением длительности заболевания сахарным диабетом 1-го типа все показатели рН-метрии пищевода достоверно возрастают по сравнению с нормой. А при сравнении аналогичных показателей при длительности заболевания сахарным диабетом 1-го типа между группой от 5 до 9 лет с группой больных свыше 10 лет, в последней отмечалось достоверное повышение в пяти показателях (показатель времени с рН<4 общее, время с рН<4 стоя, время с рН<4 лежа, наиболее длительный гастроэзофагеальный рефлюкс, показатель DeMeester).

При проведении аналогичного анализа показателей суточной рН-метрии в группе больных сахарным диабетом 2 типа изменения носили более выраженный характер, при этом отмечается достоверное различие всех показателей как по сравнению со значениями нормы, так и между группами за исключением одного показателя - общее число ГЭР с рН<4. Однонаправленность изменений основных показателей суточной рН-метрии пищевода, подтверждает и достоверное увеличение показателя DeMeester с $58,0 \pm 8,3$ минуты в группе больных с длительностью заболевания от 5 до 9 лет, до $113,6 \pm 7,4$ минуты ($p < 0,001$) у больных с длительностью заболевания сахарным диабетом свыше 10 лет.

Таким образом, в результате нашего исследования установлено, что с увеличением длительности течения сахарного диабета в группах больных ГЭРБ в сочетании с сахарным диабетом возрастает частота изменения показателей суточной рН-метрии пищевода.

Полученные данные корреляционного анализа в группе больных ГЭРБ в сочетании с сахарным диабетом 1 типа свидетельствуют, о наличии прямой положительной связи средней силы между показателем DeMeester и индексом массы тела ($r=0,71$), длительностью заболевания СД ($r=0,68$) и с гликозилированным гемоглобином ($r=0,64$). В группе больных ГЭРБ в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа в результате проведенного корреляционного анализа так же выявлена прямая положительная связь

средней силы между показателем DeMeester и индексом массы тела, длительностью заболевания СД и гликозилированным гемоглобином ($r=0,61$; $r=0,61$; $r=0,64$ соответственно).

Таким образом, выявленные нами корреляционные связи подтверждают тесную функциональную взаимосвязь между изучаемыми показателями у больных ГЭРБ в сочетании с сахарным диабетом 1 и 2 типа.

В заключение следует отметить, что полученные данные в ходе исследования свидетельствуют о необходимости обследования больных при незначительных клинических проявлениях ГЭРБ у всех больных сахарным диабетом как 1-го так и 2-го типа, что позволит своевременно диагностировать ГЭРБ и предупредить прогрессирование выявленной патологии.

ВЫВОДЫ

1. У больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с сахарным диабетом имеется несоответствие выраженности клинических симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни со степенью поражения слизистой пищевода.
2. Эндоскопически позитивная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни достоверно чаще отмечается при сочетании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни как с сахарным диабетом 1 типа, так и с сахарным диабетом 2 типа.
3. У больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с сахарным диабетом выявлено достоверное увеличение всех показателей суточной рН-метрии пищевода.
4. С увеличением длительности и степени тяжести сахарного диабета изменения показателей рН-метрии пищевода прогрессивно возрастают.
5. Выявлены корреляционные связи между показателями DeMeester и длительностью заболевания сахарным диабетом, гликозилированным гемоглобином, индексом массы тела, что свидетельствует о функциональной взаимосвязи этих показателей у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с сахарным диабетом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В обследование больных СД как первого типа, так и второго с жалобами на изжогу, отрыжку, боль неопределенного характера за грудиной необходимо включать фиброэзофагогастродуоденоскопию с прицельной биопсией.
2. С учетом выявленного нами несоответствия клинической картины у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с сахарным диабетом для верификации необходимо проводить суточную рН-метрию пищевода.
3. Предложенный комплекс исследования рекомендуется с целью своевременной диагностики признаков эзофагита у больных СД для повышения эффективности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с сочетанной патологией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеенко, С.А. Алгоритм диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / С.А.Алексеенко // Фарматека. - 2006. - № 1 - С. 48.
2. Аметов, А.С. Перспективы лечения диабетической нейропатии - фокус на фенофибраты / А.С.Аметов, М.А.Лысенко // Сахарный диабет. - 2011. - № 2. - С. 70 - 73.
3. Апеченко, Ю.С. Диагностика гастроэзофагеального рефлюкса при заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта у детей / Ю.С.Апеченко, И.И.Иванова, С.Ю.Гнусаев // Пособие для врачей. Москва. - 2003. - 40 с.
4. Балаболкин, М.И. Диабетология / М.И.Балаболкин // М. - 2000. - 670 с.
5. Басиева, З.К. Диагностика рефлюкс эзофагита с использованием 24-х часовой рН-метрии пищевода у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью пищевода с сахарным диабетом / З.К.Басиева, О.О.Басиева, Э.А.Шавлохова, А.Ю.Кехоева, А.Б.Кусова // Современные проблемы науки и образования. - 2013. - № 6, [электронный ресурс] // URL:www.science-education.ru/113-11327.
6. Басиева, З.К. Диагностические особенности рефлюкс эзофагита у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с сахарным диабетом / З.К.Басиева, О.О.Басиева, Э.А.Шавлохова // Фундаментальные исследования. - 2013. - № 12 (часть 2). - С. 172 - 175.
7. Белов, А.А. Основные методы функциональной диагностики в клинике внутренних болезней / А.А.Белов, Ю.А.Данилогорская, А.А.Лакшин // Руководство для врачей. - М.: Русский врач. - 2003. - 105 с.
8. Белоусов, А.С. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение болезней органов пищеварения / А.С.Белоусов, В.Д.Водолагин, В.П.Жаков // М.: Медицина. - 2002. - 424 с.

9. Бирюкова, Е.В. Сахарный диабет 2 типа: что мы знаем на сегодня? Возможности глюренорма в клинической практике / Е.В. Бирюкова // Трудный пациент. - 2014. - № 3 (12) - С. 50 - 56.
10. Бондаренко, Е.Ю. Клинико-эндоскопические и морфологические особенности ГЭРБ у больных с абдоминальным ожирением / Е.Ю.Бондаренко // Автореферат дисс. к.м.н., Москва. - 2010 - 23 с.
11. Бордин, Д.С. Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни альгинатами / Д.С.Бордин, А.А.Машарова, Т.С.Кожурина // Лечащий врач - 2008. - № 6. - С. 93 - 94.
12. Бурдули, Н.М. Динамика показателей микроциркуляции, перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью под влиянием лазерной терапии / Н.М.Бурдули, Д.Я.Тадтаева // Лазерная медицина. - 2012. - № 4. Т.16. - С. 44 - 48.
13. Васильев, Ю.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / Ю.В.Васильев // М: Планида. - 2011. - 24 с.
14. Видякина, Н.В. Особенности клинического течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в сочетании с ишемической болезнью сердца / Н.В.Видякина // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва. - 2009. - 26 с.
15. Выскребенцева, С.А. Желудочные дисритмии и их коррекция при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / С.А.Выскребенцева, В.В.Алфёров, И.А.Ковалева, В.Д.Пасечников // Известия ВУЗов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. Спецвыпуск. - 2005. - С. 11 - 15.
16. Григорьев, П.Я. Недостаточность кардии и рефлюкс-эзофагит / П.Я.Григорьев, Э.П.Яковенко // Российский медицинский журнал. - 1996. - № 5. - С. 11 - 14.

17. Гриневич, В.Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ее внепищеводные проявления. Современные представления о диагностике и лечении / В.Б.Гриневич, О.А.Саблин // СПб.: Береста. - 2004. - 172 с.
18. Дедов И.И. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой // М.: ООО «МИА». - 2011. – 801 с.
19. Дедов, И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом (6-й выпуск) / Под редакцией И.И.Дедова, М.В.Шестаковой//, М.: 2013. - 120 с.
20. Дедов, И.И. Сахарный диабет в России: проблемы и решения. / И.И.Дедов, М.В.Шестакова, Ю.И.Сунцов // М. - 2008. - С. 3 - 6.
21. Дедов, И.И. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. / И.И.Дедов, М.В.Шестакова // М.: ООО «Медицинское информационное агентство». - 2006. - 344 с.
22. Дедов, И.И. Эндокринология. / И.И.Дедов, Г.А.Мельниченко, В.В.Фадеев // М.: Медицина. - 2000. - 632 с.
23. Джамалдинова, Т.Д. Проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в полости рта / Т.Д.Джамалдинова, Л.Н.Максимовская // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2010.- № 9.- С. 23 - 27.
24. Джулай, Г.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: состояние и перспективы решения проблемы. / Г.С.Джулай, Е.В.Секарева // Методические рекомендации для врачей под ред. проф. В.В.Чернина. Тверь; М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М». - 2010. - 48 с.
25. Джумбаев, Х.Д. Диагностика и лечение гастроэнтерологического рефлюкса при гастродуоденостазах / Х.Д.Джумбаев // Рос. Гастроэнтерологический журнал. - 1998. - № 4. - С. 109 - 110.
26. Дубинская, А.В. Значение эндоскопической рН-метрии в определении кислотопродуцирующей функции желудка: Пособие для врачей. /

- А.В.Дубинская, В.Н.Сотников, Т.К.Волова, Г.А.Яковлев // Российская медицинская академия последипломного образования. М.- 2005. - 35 с.
27. Дубинская, Т.К. Кислотопродукция желудка и методы её определения: Учебное пособие / Т.К.Дубинская, А.В.Волова, А.А.Разживина, Е.И.Никишина // Российская медицинская академия последипломного образования. М. - 2004. - 24 с.
28. Елохина, Т.Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь при беременности / Т.Б.Елохина, В.Л.Тютюнник // РМЖ. - 2008. - том 16., № 19. - С. 1243 - 1247.
29. Зверева, С.И. Распространенность и особенности клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в республике Мордовия (по данным исследования «МЭГРЕ») / С.И.Зверева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2010. - № 9. - С. 9 - 14.
30. Ивашкин, В.Т. Алгоритм диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.Т.Ивашкин, А.А.Шептулин // Русский медицинский журнал. - 2003. - Т. 11. - № 14. - С. 839 - 842.
31. Ивашкин, В.Т. Болезни пищевода. Патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение / В.Т.Ивашкин, А.С.Трухманов // М.: Триада-Х, 2000. - 180 с.
32. Ивашкин, В.Т. Диагностика и лечение ГЭРБ / В.Т.Ивашкин // Пособие для врачей. М. - 2003. - С. 2 - 8.
33. Ивашкин, В.Т. Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. / В.Т.Ивашкин // Под ред. акад. РАМН В. Т. Ивашкина. М. - 2002. - 128 с.
34. Ивашкин, В.Т. Эволюция представлений о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.Т.Ивашкин, А.С.Трухманов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2010.- № 2. - С.13-19.

35. Исаков, В.А. Анализ Распространенности Изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА) / В.А.Исаков, С.В.Морозов, Е.С.Ставраки, Р.М.Комаров // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология - 2008. - № 1. - С. 20 - 30.
36. Исаков, В.А. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.А.Исаков, С.В.Морозов, О.М.Цадикова и др. // Качество жизни. Медицина. - 2004. - Т. 2, № 5. - С.12 - 17.
37. Исаков, В.А. Новая парадигма ГЭРБ и длительная терапия ингибиторами протонного насоса / В.А.Исаков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология - 2006 - № 4.- С. 53 - 58.
38. Исаков, В.А. Эпидемиология ГЭРБ: восток и запад / В.А.Исаков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Специальный выпуск.- 2004 - № 5.- С. 2 - 6.
39. Казей, Н.А. Диабетическая вегетопатия / Н.А.Козей // Диабет. Образ жизни. - 1997. - № 4. - С. 12 - 14.
40. Калинин, А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: диагностика, терапия и профилактика / А.В.Калинин // Фарматека. - 2003. - № 7. - С. 45 - 55.
41. Калинин, А.В. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. / А.В.Калинин, А.И.Хазанов // М.: Миклош. - 2007 - 602 с.
42. Кахраманова, Д.А. Сочетание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с сахарным диабетом 2 типа: особенности течения и возможности раннего выявления осложнений / Д.А.Кахраманова // диссертация кандидата медицинских наук. Москва - 2012.- 23 с.
43. Кириллов, Д.А. Клинические и функционально-морфологические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при сахарной диабете. / Д.А.Кириллов // автореферат дисс. канд. мед. наук. М. - 2002. - 24 с.

44. Козлова, И.В. Ассоциация гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ишемической болезни сердца: взаимосвязь и взаимовлияния / И.В.Козлова, С.В.Логинов, Ю.Г.Щварц // Гастроэнтерология. Санкт - Петербург. - 2002. - № 2 (3). - С. 110.
45. Кокина, Н.И. Особенности клиники, диагностики и лечения рефлюксной болезни пищевода, сочетающейся с сахарным диабетом / Н.И.Кокина // автореферат диссертации кандидата медицинских наук. - М. - 1998. - 25 с.
46. Корнеева, Н.В. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при сахарном диабете / Н.В.Корнеева, Ю.Л.Федорченко, С.Д.Богатков // Сибирский медицинский журнал. - 2011. - Том 26., № 3. Выпуск 1. - С. 57 - 61.
47. Корнеева, Н.В. Сравнительная характеристика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных сахарным диабетом 1 и 2 типов / Н.В.Корнеева //автореферат диссертации кандидата медицинских наук. Хабаровск. - 2011. - 25 с.
48. Кубышкин, С.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь - современные тенденции лечения заболевания / С.А.Кубышкин, Б.С.Корняк, Р.Х.Азимов, Т.Г.Чернова // «Российский Гастроэнтерологический журнал». - 1998. - № 4. - С. 19 - 23.
49. Кузьмин, А.Г. 47-й Ежегодный конгресс Европейской Ассоциации по изучению диабета (EASD), 12-16 сентября 2011г., Лиссабон / А.Г.Кузьмин, Л.Л.Болотская, И.Р.Ярек-Мартынова // Сахарный диабет. - 2011 - № 3 - С. 123 - 125.
50. Курилович, С.А. Эпидемиология заболеваний органов пищеварения в Западной Сибири / С.А.Курилович, В.О.Решетников // Новосибирск. - 2000.- 165 с.
51. Лазебник, Л.Б. Больной с изжогой: тактика врача общей практики / Л.Б.Лазебник, Д.С.Бордин, А.А.Машарова, Л.Д.Фирсова, О.В.Сафонова // Лечащий врач. - 2009 - № 7 - С. 5 - 8.

52. Лазебник, Л.Б. Изжога и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: проблемы и решения / Л.Б.Лазебник // Тер. арх. - 2008. - Т. 2. - С. 5 - 11.
53. Лазебник, Л.Б. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России (МЭГРЕ): первые итоги / Л.Б.Лазебник, А.А.Машарова, Д.С.Бордин, Ю.В.Васильев, Е.М.Ткаченко, Р.А.Абдулхаков, М.А.Бутов, Е.Ю.Еремина, Л.И.Зинчук, В.В.Цуканов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2009. - № 6. - С. 4 - 12.
54. Лазебник, Л.Б. Современное понимание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от Генваля к Монреалю / Л.Б.Лазебник, Д.С.Бордин, А.А.Машарова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология - 2007. - № 5.- С. 4 - 10.
55. Лейтес, Ю.Г. Гастроэнтерологические осложнения сахарного диабета / Ю.Г.Лейтес, Г.Р.Галстян, Е.В.Марченко // Consilium-Medicum. - 2007. - № 2. URL: <http://gastroscan.ru/literature/authors/2555>
56. Лечение рефлюксной болезни. Отчет рабочей встречи в Генвале (Бельгия) // Клиническая фармакология и терапия. - 2000. - № 9 (1). - С. 16–21.
57. Липатов, Д.В. Эпидемиология и регистр диабетической ретинопатии в Российской Федерации / Д.В.Липатов, В.К.Александрова, Д.С.Атаршиков, Е.С. Бессмертная, И.Л.Кон, А.Г.Кузьмин, Н.Б.Смирнова, А.А.Толкачева, Т.А.Чистяков // Сахарный диабет. - 2014. - № 1. - С.4 - 7.
58. Лоранская,Т.И. Анализ фактического питания больных гастроэнтерологического профиля / Т.И.Лоранская, А.К.Шаховская, М.С.Павлючкова // Клиническая медицина. - 2000. - № 11. - С. 29 - 32.
59. Маев, И.В. Неэрозивная рефлюксная болезнь / И.В.Маев, А.С.Трухманов // Российский медицинский журнал. - 2007. - № 3. - С. 40 - 45.

60. Маев, И.В. Неэрозивная рефлюксная болезнь с позиций современной гастроэнтерологии: клинические особенности и влияние на качество жизни пациентов / И.В.Маев, А.С.Трухманов // РМЖ - 2004 - Том 12. № 23.- С. 1344 - 1348.
61. Мак-Колл, К. Как поступать с Н. Рulogі при ГЭРБ и почему? / К Мак-Колл // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2004. - № 5. - С. 31 -34.
62. Малькова-Хаимова, Н.Я. Математический анализ компьютерных рН -грамм верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Н.Я.Малькова-Хаимова, А.Г.Михеев, Л.Е.Мишулин, Б.В.Ракитин и др.// Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. - 2004. - № 1 - 2. - С. 31-36.
63. Маслова, О.В. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в российской федерации / О.В.Маслова, Ю.И.Сунцов, Л.Л.Болотская, И.В.Казаков // Сахарный диабет. - 2011 - № 11 - С. 15 - 18.
64. Минушкин, О.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: эпидемиологические, патогенетические, клинико-диагностические и терапевтические аспекты / О.Н.Минушкин, Л.В.Масловский, О.Ю.Теплухина, Н.Ю.Аникина // Consilium medicum. - 2006. - № 2 - С. 31-37.
65. Морозов, С.В. Распространенность изжоги у пациентов городских амбулаторно-поликлинических учреждений в России / С.В.Морозов, Е.С.Ставраки, В.А.Исакови // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2010. - № 12. - С. 17 - 23.
66. Никонова, Т.В. Современный алгоритм лечения сахарного диабета типа 2. Кому и как назначать комбинированные сахароснижающие препараты /Т.В.Никонова // Consilium Medicum. - Т. 10. - № 9. - С. 25 - 29.

67. Околоков, А.Н. Диагностика болезней внутренних органов / А.Н.Околоков // М. Мед. лит. - 2010. - т 2. - С. 253 - 347.
68. Рапопорт, С.И. рН-метрия пищевода и желудка при заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта / С.И.Рапопорт, А.А.Лакшин, Б.В.Ракитин, М.М.Трифонов // Под ред. академика РАМН Ф.И. Комарова. - М.: ИД МЕДПРАКТИКА. - 2005. - 208 с.
69. Рева, Б.В. Некоторые аспекты развития рефлюкс-эзофита у пациентов с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы / Б.В.Рева, В.И.Гребенюк, А.А.Алексеев, А.Г.Коровенко // Вестник клинической хирургии им. И.И. Грекова. - 2001. - № 4 - С. 14 - 16.
70. Рощина, Т.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных бронхиальной астмой / Т.В.Рощина // автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва - 2002. - 21 с.
71. Рысс, Е.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: понятие, механизмы происхождения, клиника / Е.С.Рысс // мир. Медицины. - 1998. - № 6.- С. 43 - 47.
72. Саблин, О.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и её внепищеводные проявления: клинико-диагностическое значение двигательных дисфункций верхних отделов пищеварительного тракта / О.А.Саблин // дис. д-ра мед. наук. - СПб. - 2004. - 316 с.
73. Смирнова, В.В. Артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом / В.В.Смирнов, И.С.Мавричева, А.Е. Гаврилова // Лечащий врач. - 2009. - № 11. С. 38 - 44.
74. Старковой Н.Т. Клиническая эндокринология (3-е издание) / под редакцией Н.Т. Старковой. // СПб. Питер. - 2002. - 576 с.
75. Старостин Б.Д. Кислотный индекс пищевода / Б.Д.Старостин // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. - 2004. - № 2 - 3. - С. 140 - 143.
76. Стаценко, М.Е. Сахарный диабет учебно-методическое пособие. выпуск 1: этиология, патогенез, клиника, дифференциальный диагноз,

- принципы лечения / М.Е.Стаценко, А.Ф.Косицына, С.В. Туркина, С.Л. Болотова // Волгоград: Изд. ВолГУ. - 2002 - 64с.
77. Сунцов, Ю.Д. Государственный регистр сахарного диабета: эпидемиологическая характеристика инсулинзависимого сахарного диабета /Ю.Д. Сунцов, И.И Дедов, С.В. Кудрякова // Сахарный диабет. - 1998. - № 1 - С. 41 - 43.
78. Сунцов, Ю.И. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в российской федерации / Ю.И.Сунцов, Л.Л.Болотская, И.В.Казаков // Сахарный диабет. - 2011. - № 1 - С. 15 - 18.
79. Тадтаева, Д. Я. Влияние низкоинтенсивного лазерного облучения на простагландиновую систему, перекисное окисление липидов, вегетативную функцию и микроциркуляцию у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Д.Я.Тадтаева // автореф. дисс. канд. мед. наук. Владикавказ - 2013. - 24 с.
80. Ткаченко, Е.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенетические основы дифференциальной тактики лечения / Е.И.Ткаченко, Ю.Н.Успенский, А.Е.Каратеева, И.Г.Бакулин, И.Г.Пахомова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология - 2009. - № 2. - С. 104 - 112.
81. Тогузова, Д.А. Использование суточного мониторирования интрагастральной кислотности в клинической практике / Д.А.Тогузова // Методические рекомендации - М.: РГМУ. - 1998. - 16 с.
82. Трифонов М.М. Внутрижелудочная рН-метрия: клинические методики и приборы /М.М.Трифонов// Здоровоохранение и медицинская техника. - 2003. - № 4. - С.40 - 41.
83. Трухманов, А.С. Опыт применения париета в лечении и профилактике рецидивов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А.С.Трухманов, С.С.Кардашева, В.Т.Ивашкин // Рос. Журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. - 2002. - № 4. - С. 73 - 76.

84. Федорченко, Ю.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь при сахарном диабете / Ю.Л.Федорченко // Новости медицины и фармации. - 2012. - № 407 (гастроэнтерология) - С. 13.
85. Федорченко, Ю.Л. ГЭРБ при сахарном диабете и при его сочетании с язвенной болезнью / Ю.Л.Федорченко // Pacific Medical Journal. - 2005. - № 1. - С. 20 - 23.
86. Цуканов, В.В. Клинико-морфологические особенности Н.pyloxy-ассоциированных заболеваний у сельского населения Тывы. / В.В.Цуканов, О.Л.Гаркун // Рос. журн. гастроэнт., гепатол., колопроктол.- 2002. - № 5 (17).- С. 41.
87. Чернякевич, С.А. Моторная функция верхних отделов пищеварительного тракта в норме и при патологии / С.А.Чернякевич // Рос. журн. гастроэнтерол., гепа-тол., колопроктол. - 1998 - № 2. - С. 33 - 39.
88. Шептулин, А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / А.А.Шептулин // Concilium medicum. - 2000.- Том 2. № 7.- С. 32 - 37
89. Шептулин, А.А. Новое в диагностике и лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ахалазии кардии / А.А.Шептулин, А.С.Трухманов // Терапевтический архив. - 1998. - № 5 - С.15 - 19.
90. Шилов, А.М. Ишемическая болезнь сердца и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / А.М.Шилов, М.В.Мельник, А.О.Осия, Д.А.Грязнов // Врач - 2010. - № 7. - С. 9 - 12.
91. Шляховский, И.А. Патогенетические и хирургические аспекты лечения гастроэзофагеального рефлюкса и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы / И.А.Шляховский, Б.Д.Комаров // Экспериментальная клиническая гастроэнтерология. - 2002. - № 5 - С. 129.
92. Яковенко, А.В. рН-метрия в клинической практике / А.В.Яковенко // Учебное-методическое пособие. Москва - 2001. - 31 с.

93. Яковлев, Г.А. Современная оценка точности определения кислотообразующей функции желудка методом внутрижелудочной рН-метрии // Медицинская техника. - 2004. - № 6. - С.20 - 23.
94. Бабак, О.Я. Эзофагеальные и экстра-эзофагеальные проявления ГЭРБ: основы диагностики и лечения / О.Я.Бабак, Ю.Н.Шапошникова // журнал Мистецтво лікування. - 2005. - № 3/19. - С.23 - 27.
95. Брков, С.Г. ГЭРБ и БА: аспекты сочетанной патологии / С.Г.Бурков// Медицинская газета «Здоров'є України» - 2007. - № 7/1. - С. 51.
96. Шапошникова Ю.Н. Гастроэнтерологические осложнения сахарного диабета: современное состояние вопроса / Ю.Н. Шапошникова, Н.И. Клименко // Острые и неотложные состояния в практике врача - 2012. - № 2/3. - С. 53-59.
97. Amarasiri, DL. Esophageal motility, vagal function and gastroesophageal reflux in a cohort of adult asthmatics // DL.Amarasiri, A.Pathmeswaran, AS.Dassanayake, AP.de Silva, CD.Ranasinha, HJ.de Silva // BMC Gastroenterol. - 2012. - Oct 12; 12 - P. 140. doi: 10.1186/1471-230X-12-140.
98. Ashcroft, F. Mechanisms of the glycaemic effects of sulfonylureas / F.Ashcroft//Horm Metab Res. 1996. - V.28 - P. 456 - 463.
99. Avidan, A. Risk Factors for erosive reflux esophagitis: a case - control study / B.Avidan, A.Sonnenberg, T.G.Schnell, S.J.Sontag // Am. J. Gastroenterol. - 2001. - Vol. 96. - №1. - P.41 - 46.
100. Barham,C.P. Oesophageal acid clearance in patients with severe reflux oesophagitis / C.P.Barham, D.C.Gotley,A.Mills, D.Alderson // Br.J.Surg.- 1995. - Vol. 82 - № 3. - P.333 - 337.
101. Biancani, P. Acute experimentalesophagitis impairs signal transduction in cat LES circular muscle./ P.Biancani, G.Billett , C.Hillemeier, M.Nissensohn , BY.Rhim , S.Szewczak , J.Behar // Gastroenterology. - 1992. - 103 (4) - P.1199 - 206.

102. Bohmer, C.J. The prevalence of gastro-oesophageal reflux disease based on non-specific symptoms in institutionalized, intellectually disabled individuals / C.J.Bohmer, E.C.Klinkenberg-Knol, R.C.Niezen-de-Boer, SG Meuwissen. // *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.* - 1997 - 9. - P.187 - 190.
103. Boiko, O. Mechanisms of development and clinical endoscopic characteristics of hp-negative gastropathy in patients with chronic heart failure / O.Boiko // *Georgian Med News.* - 2014. – 228 - P. 67 - 71.
104. Bytzer, P. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15.000 adults. / P.Bytzer, N.J.Talley, M.Leemon, L.J.Young, M.P.Jones, M.Horowitz // *Arch Intern Med.* - 2001 - 161 (16). - P. 1989 - 1996.
105. Carola, F. Intraesophageal pH monitoring during acid infusion in patients with systemic sclerosis / F.Carola, P.A.Bianchi, G.Basilisco // *Dig. Dis.Sci.* - 1999. - Vol. 44. - № 8. - P. 1716 - 1720.
106. Casanova, C. Increased gastro-oesophageal reflux disease in patients with severe COPD. / C.Casanova, JS.Baudet, M.del Vaie Veiasco, JM.Martin , A.Aguirre-Jaime , JP.de Torres , BR.Celli // *Eur Respir J.* - 2004. - 23 (6). - P. 841 - 845.
107. Castell, D.O. Introduction to pathophysiology of gastroesophageal reflux / D.O.Castell // *Gastroenterology International.* - 1997. - Vol.10, № 3. - P. 100 - 110.
108. Cheng, YM. Airway hyperresponsiveness induced by repeated esophageal infusion of HCl in guinea pigs / YM.Cheng, AL.Cao, JP.Zheng, HW.Wang, YS.Sun, CF.Liu, BB.Zhang, Y.Wang, SL.Zhu, DZ.Wu // *Am J Respir Cell Mol Biol.* - 2014. - 51 (5). - P.701-8. doi: 10.1165/rcmb.2013-0484OC.
109. Chiocca, J.C. Prevalence, clinical spectrum and atypical symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in Argentina / J.C.Chiocca, J.A.Olmos, G.B.Salis, L.O.Soifer, R.Higa, M.Marcolongo // *A nationwide population-based study. Aliment Pharmacol Ther.* - 2005. - Vol. 22. - P.31 - 42.

110. Colosia, A.D. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review/A.D.Colosia., R.Palencia, S.Khan // Diabetes, metabolic syndrome and obesity:targets and therapy. - 2013. - № 6. - P. 327 - 338.
111. Contencin, Ph. Gastropharyngeal reflux in infants and children. A pharyngeal pH monitoring study / Ph.Contencin, Ph.Narcy // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. - 1992. - V. 118. - P. 1028 - 1030.
112. Delaney, B.C. Review article: prevalence and epidemiology of gastroesophageal reflux disease / B.C.Delaney // Aliment Pharmacol Ther. - 2004. - Vol. 20 (S.8). - P. 2 - 4.
113. DeMeester, T.R. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease / T.R.DeMeester, P.Chandrasoma // Ann. Rev. Med. - 1999. - Vol. 50. - P. 469 - 506.
114. Dent, J. From 1906 to 2006 - a century of major evolution of understanding of gastro-oesophageal reflux disease / J.Dent // Aliment. Pharmacol. & Therapeutics. - 2006. - Vol. 24 (9) - P. 1269 - 1281.
115. Dent, J. Roles of gastric acid and pH in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease / J.Dent // Scan. J. Gastroenterolog. - 1994. - Vol. 29. (S.201.) - P. 55 - 61.
116. Devendran, N. GERD and obesity: is the autonomic nervous system the missing link? / N.Devendran, N.Chauhan, D.Armstrong, AR.Upton, MV.Kamath // Crit Rev Biomed Eng. - 2014. - 42 (1) - P. 17-24.
117. El-Serag, H.B. Time trends of gastroesophageal reflux disease: A systematic review. / H.B.El-Serag // Clin Gastroenterol Hepatol. - 2007. - Vol. 5 - P. 17 - 26.
118. Fass, R. Epidemiology and pathophysiology of symptomatic gastroesophageal reflux disease. / R.Fass // Am. J. Gastroenterol. - 2003. - Vol. 98. - № 3. - P. 2 - 7.
119. Galmiche, J.P. Treaty the symptoms of gastro-oesophageal reflux disease: a double-blind comparison of omeprazole and cisapride / J.P.Galmiche,

- P.Bertelmey, B.Hamelin // Amer Pharmacol Ther. - 1997. - Vol. 11. - P. 765 - 773.
120. Gill, RS. Management of noncardiac chest pain in women / RS.Gill, JS.Collins, NJ.Talley // Womens Health (Lond Engl). - 2012. - 8 (2). - P. 131-43.
121. Gordon, C. The role of the hiatus hernia in gastro-oesophageal reflux disease / C.Gordon, J.Y.Kang, P.J.Neild, J.D.Maxwell// Aliment. Pharmacol. Ther. - 2004. - Vol. 20 - №7. - P. 719 - 732.
122. Hu, ZW A preliminary investigation of anti-reflux intervention for gastroesophageal reflux related childhood-to-adult persistent asthma // ZW.Hu, ZG.Wang, Y.Zhang, JM.Wu, WT.Liang, Y.Yang, SR.Tian, AE.Wang // Ann Surg Innov Res. - 2014. - 20 (8). - P. 3. doi: 10.1186/1750-1164-8-3.
123. Huihui, Sun. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease in Type II Diabetes Mellitus / Sun.Huihui, Yi.Lisha, Wu.Ping, Li.Yingjie, Luo.Bin, and Xu.Shuchang // Gastroenterology Research and Practice Volume 2014 (2014), Article ID 601571 - 4 p. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/601571>
124. IDF, IDF Diabetes Atlas.6-th edition / IDF - 2013. Available from: <http://www.idf.org./diabetesatlas>.
125. Jackson, M.W. Disruption of intestinal motility by a calcium channel-stimulating autoantibody in type 1 diabetes. / M.W.Jackson, T.P.Gordon, S.A.Waterman // Gastroenterology - 2004. - 126 (3). - P.819 - 828.
126. Josepb, N.A. Adipocytokines and insulin resistance / N.A.Josepb, A.S.Greenberg // J Clin Endocrinol Metab. - 2004. - Vol. 89. - №2. - P. 447 - 460.
127. Kahrilas, P.J. American gastroenterological association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease / P.J.Kahrilas, N.J.Shaheen, M.F.Vaezi, S.W.Hiltz, E.Black, I.M.Modlin, S.P.Johnson, J.Allen, J.V.Brill // Gastroenterology. - 2008 - Vol. 135 (4). - P. 1383 - 1391.

128. Kahrilas, P.J. Clinical esophageal pH recording: a technical review for practice guideline / P.J.Kahrilas, E.M.Quigley // Development gastroenterolog. - 1996. - Vol. 110 - P. 1982 - 1996.
129. Kahrilas, P.J. Increased Frequency of Transient Lower Esophageal Sphincter Relaxation Induced by Gastric Distention in Reflux Patients With Hiatal Hernia / P.J.Kahrilas, G.Shi,.M.Manka, R.J. Joehl // Gastroenterology. - 2000. - Vol. 118. - P. 688 - 695.
130. Kandulski, A. Gastroesophageal reflux disease--from reflux episodes to mucosal inflammation / A.Kandulski, P.alfertheiner // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. - 2011. - Vol. 22. - 9. - P. 15 - 22.
131. Kinekawa, F. Gastroesophageal reflux disease in diabetic patients / F.Kinekawa, F.Kubo, K.Matsuda, H.Inoue, S.Kuriyama // Nihon Rinsho. - 2004. - 62(8). - P.1546 - 52.
132. Kovesi, T. Long-term respiratory complications of congenital esophageal atresia with or without tracheoesophageal fistula: an update / T.Kovesi // Dis Esophagus. - 2013. - 26 (4). - P. 413 - 6. doi: 10.1111/dote.12061.
133. Lee, S.D. Gastroesophageal reflux disease in type II diabetes mellitus with or without peripheral neuropathy. / S.D.Lee, B.Keum, H.J.Chun, and Y.T.Bak // Journal of Neurogastroenterology and Motility - 2011. - Vol. 17 (3). - P. 274 - 278.
134. Lin, YH. Newly diagnosed gastroesophageal reflux disease increased the risk of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease during the first year following diagnosis - a nationwide population-based cohort study / YH.Lin, CL.Tsai, LN.Chien, HY.Chiou, C.Jeng //Int J Clin Pract. - 2014. - Oct 31. doi: 10.1111/ijcp.12501.
135. Locke, G.R. Prevalence and clinical. Spectrum of gastroesophageal reflux / G.R.Locke, N.F.Talley, S.L.Fett, AR.Zinsmeister, LJ.Melton 3rd. // Gastroenterology. - 1997. - Vol. 112 (5). - P. 1448 - 1456.
136. Lundell, L. Endoscopic assessment of esophagitis - clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification /

- L.Lundell, J.Dent, J.R.Bennett, AL.Blum, D.Armstrong, JP.Galmiche, F.Johnson, M.Hongo, JE.Richter, SJ.Spechler, GN.Tytgat, L.Wallin // Gut. - 1999. - Vol. 45 (2). - P. 172 - 180.
137. Malagelada, J.R. Gastric motor abnormalities in diabetic and postvagotomy gastroparesis: effect of metoclopramide bethanechol. / J.R.Malagelada, W.D.Rees, L.J.Mazzotta, VL.Go // Gastroenterology - 1984. - № 78 - P. 286 - 293.
138. Marcinkiewicz, M. The potential role of the esophageal pre-epithelial barrier components in the maintenance of integrity of the esophageal mucosa in patients with endoscopically negative gastroesophageal reflux disease / M.Marcinkiewicz, K.Han, T.Zbroch, C.Poplawski , W.Gramley , G.Goldin , J.Sarosiek // Am. J. Gastroenterol. - 2000. - Vol. 95 (7). - P. 1652 - 1660.
139. Meyer, W. Barretts esophagus following total gastrectomy: a contribution to its pathogenesis / W.Meyer, F.Vollmar, W.Bar // Endoscopy. - 1979. - Vol. 121. - P. 2.
140. Mitlyng, B.L. Understanding the GERD / B.L.Mitlyng, R.A.Ganz // Minn Med. - 2012. - 95 (4) - P. 42 - 45.
141. Nandurkar, S. Epidemiology and natural history of reflux disease / S.Nandurkar, N.J. Talley // Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. - 2000. - 5 - P. 743 - 757.
142. Ogden, C. The epidemiology of obesity / C.Ogden, S.Yanovski, M.Carrol // Gastroenterology. - 2007. - Vol. 132. - P. 2087 - 2102.
143. Ordog, T. Remodeling of networks of interstitial cells of Cajal in murine model of diabetic gastroparesis / T.Ordog, I.Tacayama, W.K.Cheung, SM.Ward , KM.Sanders// Diabetes. - 2000. - Vol. 49 (10). - P.1731 - 1739.
144. Orlando, R.C. Pathogenesis of gastroesophageal reflux disease / R.C.Orlando // Am. J Med. Sci. - 2003. - №5. - P.274 - 278.
145. Pandolfino, J.E. Smoking and gastro-oesophageal reflux disease / J.E.Pandolfino, P.J.Kahrilas // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. - 2000. - Vol. 12. - №8. - P. 837 - 842.

146. Pantoflickova, D. Identification of the characteristics influencing the degree of antisecretory activity of PPIs / D.Pantoflickova, G.Dorta, P.Jornod, M.Ravic, AL.Blum // *Gastroenterology*. - 2000. - Vol. 188. - P. 1290.
147. Philippe, J. Treating type 2 diabetes: how safe are current therapeutic agent? / J.Philippe, D.Racah // *Int J Clin Pract*. 2009. - № 63 - C. 321 - 332.
148. Revicki, D.A. The impact of gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life / D.A.Revicki, M.Wood, P.N.Maton, S.Sorensen // *Am J Med*. - 1998. - Vol. 104 (3). - P. 252 - 258.
149. Ribo, P Gastroesophageal reflux as a cause of chronic cough, severe asthma, and migratory pulmonary infiltrates / P.Ribo, A.Pacheco, P.Arrieta, C.Teruel, I.Cobeta // *Respirol Case Rep*. - 2014. - 2 (1). - P. 1 - 3. doi: 10.1002/rcr2.28.
150. Richter, J.E. Extraesophageal presentations of gastroesophageal reflux disease / J.E.Richter // *Semin. Gastroenterol. Dis*. - 1997. - V. 89. - № 2. - P. 75.
151. Rodriques - Stanley, S. Esophageal hypersensitivity may be major cause of heartburn / S.Rodriques - Stanley, M.Robinson, D.L.Earnest, B Greenwood-Van Meerveld , PBJr. Miner // *Am J Gastroenterol* - 1999. - Vol. 94 (3). - P. 628 - 631.
152. Rosemurgy, A.S. Gastroesophageal reflux disease. / A.S.Rosemurgy, N.Donn, H.Paul, K.Luberice, S.B.Ross // *Surg Clin North Am*. - 2011. - 91 (5). - P. 1015 - 1029.
153. Ruigomez, A. Presence of diabetes related complication at the time of NIDDM diagnosis: an important prognostic factor. / A.Ruigomez, L.A.Rodrigues // *Eur. J. Epidemiol*. 1998 - № 14 (15). - P. 439 - 445.
154. Samson, M. Gastrointestinal motor mechanisms in hyperglycemia induced delayed gastric emptying in type 1 diabetes mellitus. / M.Samson, L.M.Akkermans, R.J.Jebbink, H.van Isselt, GP.vanBerge-Henegouwen, AJ.Smout // *Gut*. - 1997. - 40 (5). - P. 641 - 646.

155. Singh, V.V. Small bowek bakterial overgrowth: presentation, diag nosis, treatmrnt. / V.V.Singh, P.P.Toskes // Curr Gastroenterol Rep. - 2003. - 5 - P. 365 - 372.
156. Smout, A.J. Endoscopy-negative acid reflux disease / A.J.Smout // Aliment Pharmacol. Ther. - 1997. - Vol. 11. - S. 2. - P. 81 - 85.
157. Vakil, N. The Monreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus / N.Vakil, S.V.van Zanden, P.Kahrilas, J.Dent, R.Jones; Global Consensus Group// Am. J.Gastroenterol. - 2006. - Vol. 101 (8). - P. 1900 - 1920.
158. Vinik, A.I. Diabetic autonomic neuropathy / A.I.Vinik, R.E.Maser, B.D.Mitchell, Freeman R. // Diabetes Care. 2003. -Vol. 26. - P. 1553 - 1579.
159. Wilmer, J. Duodenogastroesophageal reflux and esophageal mucosal injury in mechanically ventilated patients / J.Wilmer, E.Tack, H.Frans, S.Vanderschueren, A.Gevers, H.Bobbaers // Gastroenterology. - 1999. - Vol. 116 (6). - P. 1293 - 1299.
160. Zh Zhao, J. Upper gastrointestinal sensory-motor dysfunction in diabetes mellitus / J.Zh Zhao, J.B.Frokjaer, A.M.Drewes, N.Ejskjaer // World J gastroenterol. - 2006. - 12 (18). - P. 2846 - 2857.
161. Zhu, GC. Experimental study for the mechanism of gastroesophageal-reflux-associated asthma / GC.Zhu, X.Gao, ZG.Wang, ZW.Hu, CC.Zhang, YG.Lai, F.Ji, JM.Wu // Dis Esophagus. - 2014. - 27 (4). - P. 318-24.