

Особенности кислотогастроэзофагеального рефлюкса у подростков с кардиоваскулярной формой диабетической автономной нейропатии

Костяков С.Е., Алимова И.Л.

ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск
(ректор – профессор И.В. Отвагин)

Цель. Оценить клинико-функциональные особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у подростков с кардиоваскулярной формой диабетической автономной нейропатии.

Материалы и методы. Обследовано 52 подростка с сахарным диабетом 1 типа (СД1) в возрасте от 12 до 17 лет. В соответствии с результатами 2 вегетативных тестов (кардиоинтервалография, проба Вальсальвы) пациенты были распределены на две группы: 1-я группа – 14 подростков с кардиоваскулярной формой диабетической автономной нейропатии, 2-я группа – 38 подростков, не имеющих проявлений кардиоваскулярной формы диабетической автономной нейропатии. Суточный рН-мониторинг пищевода проводился на аппарате «Гастроскан 24». Для исключения влияния экзогенных факторов (прием пищи, физическая активность, изменение положение тела) на кинетическую функцию пищевода отдельно анализировались показатели рН-метрии за дневной (08:00–22:00) и ночной (22:00–08:00) периоды времени.

Результаты. У пациентов 1-й группы патологический кислый гастроэзофагеальный рефлюкс встречался чаще (78,5%), чем во 2-й группе (36,8%; $p=0,018$). В этой группе жалобы на изжогу предъявляли 14,3% пациентов и в целом встречались с одинаковой частотой в обеих группах ($p=0,91$). В 1-й группе у пациентов с патологическим кислым рефлюксом суточное количество рефлюксов (86 [62–141]) превышало аналогичный показатель у пациентов 2-й группы (52,5 [24–108]; $p=0,047$) за счет преобладания рефлюксов в ночной период исследования. Корреляционный анализ показал, что по мере нарастания парасимпатической недостаточности кислый рефлюкс приобретает и усиливает свои патологические свойства.

Заключение. У подростков, больных СД1, диабетическая автономная нейропатия является значимым фактором риска развития патологического кислотогастроэзофагеального рефлюкса, клинико-функциональной особенностью которого является малосимптомное течение и нарушенный суточный паттерн.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа; диабетическая автономная нейропатия; кислый гастроэзофагеальный рефлюкс

Clinical characteristics of gastroesophageal reflux disease in adolescents with diabetic cardiac autonomic neuropathy

Kostyakov S.E., Alimova I.L.

Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russian Federation

Aim. We evaluated the clinical and functional characteristics of gastroesophageal reflux disease (GERD) in adolescents with a cardiac form of diabetic autonomic neuropathy.

Patients and methods. Fifty-two adolescents, aged 12–17 years, with type 1 diabetes were studied. Patients were divided into two groups according to the results of two autonomic tests (cardiointervallography and Valsalva test). Group 1 included 14 adolescents with a cardiac form of diabetic autonomic neuropathy. Group 2 included 38 controls. Oesophageal pH parameters were monitored over 24 h using a Gastroscan-24. The 24-h period was divided into day-time (08:00–22:00) and night-time (22:00–08:00) periods to eliminate the influence of exogenous factors (such as eating, physical activity and change of body position) on the oesophageal kinetic function.

Results. Pathological gastroesophageal reflux occurred more frequently in Group 1 (78.5%) than in Group 2 (36.8%; $p=0.018$). Heartburn was experienced by 14.3% of the patients in Group 1 and generally occurred with similar frequency in the two groups ($p=0.91$). The daily amount of pathological acid reflux in Group 1 (86 [62–141]) was higher versus Group 2 (52.5 [24–108]; $p=0.047$) that was associated with night-time reflux in Group 1. A correlation analysis demonstrated the increase of frequency and intensity of the acid reflux due to development of parasympathetic insufficiency.

Conclusion. Diabetic autonomic neuropathy in adolescents with type 1 diabetes appears to be a significant risk factor for the development of pathological subclinical GERD with altered daily pattern.

Keywords: type 1 diabetes; diabetic autonomic neuropathy; gastroesophageal reflux

DOI: 10.14341/DM2014493-98

Первое описание взаимосвязи диабетической автономной нейропатии и моторной дисфункции пищевода было представлено Madelstam P. и Lieber A. в 1967 г., когда с помощью рентгенокинематографии пищевода исследователям удалось выявить замедление эзофагеального транзита и сниженное количество сократительных волн пищевода у пациентов с диабетической гастроэнтеропатией [1]. В дальнейшем немногочисленные исследования в этой области подтвердили данную взаимосвязь. Так, у взрослых больных сахарным диабетом 1 типа (СД1) с кардиоваскулярной формой автономной нейропатии (КАН) при проведении скинтиграфии, эзофагоманометрии, рН-метрии были выявлены различные варианты моторной дисфункции пищевода разной степени выраженности с высокой частотой [2–5].

У детей и подростков, больных СД1, подобные исследования являются единичными. Так, по данным изотопного дыхательного теста с ¹³С-каприловой кислотой, моторно-эвакуаторная функция желудка оказалась замедленной у 42% детей и подростков с СД1 [6], а применение суточной рН-метрии позволило диагностировать патологический кислый гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) у 48,1% больных данной группы [7]. Причем результаты проведенных исследований показали преобладание субклинических форм моторных нарушений верхних отделов пищеварительного тракта у детей и подростков, что свидетельствует о начальных стадиях их формирования и необходимости применения инструментальных методов диагностики данной патологии.

Учитывая вышеизложенное, вопрос о роли диабетической автономной нейропатии в формировании моторных нарушений пищевода у детей и подростков является актуальным и требует дальнейших исследований.

Цель

Оценить клинико-функциональные особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у подростков с КАН.

Материалы и методы

Обследовано 52 подростка с СД1 в возрасте от 12 до 17 лет. Все пациенты получали заместительную инсулинотерапию с применением аналогов инсулина ультракороткого и продленного/длительного действия в режиме многократных подкожных инъекций. Критериями исключения были эндоскопические признаки грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, ожирение, курение, острые диабетические осложнения, наличие сопутствующей хронической патологии (в том числе и со стороны органов пищеварения), прием препаратов с антисекреторной и прокинетической активностью. Пациенты и/или их законные представители подписывали информированное согласие на участие в данном исследовании. Протокол исследования одобрен ре-

гиональным этическим комитетом ГБОУ ВПО СГМА (№4 от 30.10.2010).

Диагностика КАН основывалась на исследовании функции блуждающего нерва с применением двух тестов [9]. По данным кардиоинтервалографии, разница между максимальным и минимальным интервалами R-R ($\Delta R-R$, с) при глубоком дыхании $<0,20$ с и, по данным ЭКГ в пробе Вальсальвы, отношение максимального R-R к минимальному R-R(VR) $\leq 1,21$ указывали на сниженную вариабельность сердечного ритма как следствие парасимпатической недостаточности и рассматривались как объективные признаки КАН [8–10].

В соответствии с результатами двух вегетативных тестов пациенты были распределены на две группы: 1-я группа – 14 подростков с КАН, 2-я группа – 38 подростков, не имеющих проявлений КАН. Обследованные группы больных статистически значимо между собой не различались по возрасту, полу, индексу массы тела, суточной дозе инсулина, уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Вместе с тем у пациентов 1-й группы отмечались большая длительность заболевания СД1 (8,5 лет и 5,0 лет, $p=0,004$) и частота диабетических микроангиопатий (42,8% и 18,7%, $p=0,039$).

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь диагностировалась на основании выявления патологического кислого ГЭР с помощью суточной рН-метрии пищевода на системе «Гастроскан 24» (ООО «Исток Система», г. Фрязино). При рН-метрическом исследовании кислые ГЭР определялись как любые эпизоды закисления пищевода с рН ниже 4,0. Рефлюкс считался патологическим, если длительность всех кислых ГЭР превышала 4,2% времени мониторинга рН пищевода за сутки. Для исключения влияния экзогенных факторов (прием пищи, физическая активность, изменение положения тела) на кинетическую функцию пищевода отдельно анализировались показатели рН-метрии за дневной (08:00–22:00) и ночной (22:00–08:00) периоды времени. Ночной рефлюкс считался патологическим, если длительность всех кислых ГЭР превышала 1,2% времени мониторинга рН пищевода в ночные часы.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с применением пакетов прикладных программ Statistica 10 (StatSoft Inc., версия 10.0, США) и MedCalc 12 (версия 12.7, MedCalc Software BVBA) с помощью набора непараметрических процедур, так как распределение большинства исследуемых признаков отличалось от нормального. Количественные показатели представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей (Me [25–75]), бинарные – в виде относительных и абсолютных частот (% [n]). Для подсчета уровня значимости в различии бинарных показателей использовался метод χ^2 Пирсона с поправкой Yates и точный критерий Фишера. Для сравнения двух количественных величин использовался критерий Манна-Уитни. Взаимосвязь между двумя исследуемыми показателями изучалась с использованием корреляционного анализа методом Спирмена. Критический уровень значимости (p) принимали меньше 0,05.

Таблица 1

Частота встречаемости жалоб у обследованных пациентов						
Жалобы	1-я группа (n=14)		2-я группа (n=38)		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Изжога	2	14,3	4	10,5	0,01	0,91
Отрыжка	10	71,4	31	81,5	0,17	0,34
Тошнота	3	21,4	4	10,5	0,32	0,57
Боль в эпигастрии	4	28,5	13	34,2	0,15	0,70
Тяжесть в животе	9	64,3	8	21,0	8,69	0,003
Быстрое насыщение	8	57,1	8	21,0	3,85	0,049
Снижение аппетита	4	28,5	9	23,7	0,13	0,71

Таблица 2

pH-метрические характеристики патологического кислого гастроэзофагеального рефлюкса у обследованных пациентов					
pH-метрические характеристики патологического кислого ГЭР	1-я группа (n=11)		2-я группа (n=14)		p
	Me	25-75	Me	25-75	
Длительность (% за 24 ч) pH пищевода <4,0	41	25-70	30	8-71	0,684
Общее количество кислых ГЭР, n	86	62-141	52,5	24-108	0,047
Количество кислых ГЭР >5 мин, n	17	14-27	10	4-26	0,344
Время наиболее длительного кислого ГЭР, мин	69	28-163	89	21-157	0,720

Результаты

При изучении клинической симптоматики у пациентов 1-й группы установлено статистически значимое преобладание по сравнению с пациентами 2-й группы жалоб дискинетического характера на чувство тяжести в животе и быстрого насыщения. В то же время частота встречаемости изжоги, наиболее характерного пищеводного симптома гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, статистически значимо не различалась между пациентами сравниваемых групп (табл. 1).

Несмотря на отсутствие различий в частоте встречаемости изжоги, патологический кислый ГЭР, по данным суточной pH-метрии, диагностировался статистически значимо чаще (у 11 из 14) у пациентов 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы (у 14 из 38) (рис. 1). Также частота встречаемости эндоскопически

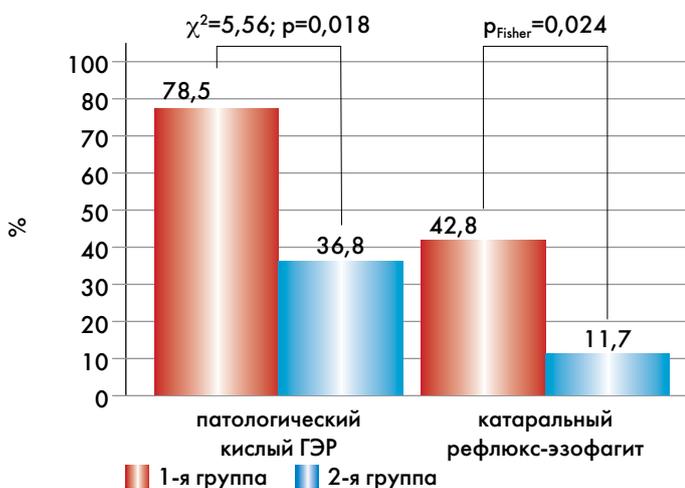


Рис. 1. Частота встречаемости патологического кислого гастроэзофагеального рефлюкса и катарального рефлюкс-эзофагита у обследованных пациентов.

позитивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в виде катарального рефлюкс-эзофагита у пациентов 1-й группы составила 42,8% (у 6 из 14) и более чем в 3 раза превысила аналогичный показатель у пациентов 2-й группы (у 4 из 34).

При сравнительном анализе pH-метрических характеристик патологического кислого ГЭР установлено, что общее количество рефлюксов у пациентов 1-й группы статистически значимо превышало аналогичный показатель у пациентов 2-й группы (табл. 2) и свидетельствовало о более интенсивной экспозиции агрессивного содержимого гастроэзофагеального рефлюктанта на слизистую оболочку пищевода.

При этом в дневной период pH-мониторинга общее количество кислых рефлюксов в сравниваемых группах

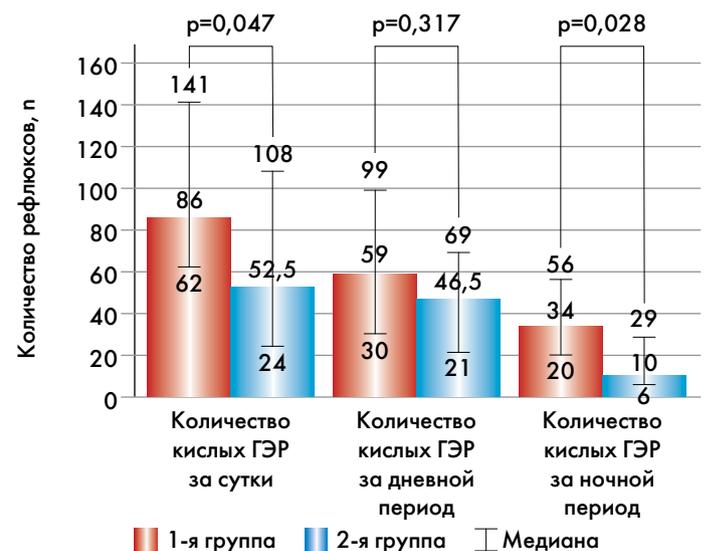


Рис. 2. Количество кислых патологических гастроэзофагеальных рефлюксов за сутки, дневной и ночной периоды у обследованных пациентов.

Таблица 3

Взаимосвязь показателей вариабельности ритма сердца и рН-метрических характеристик кислого гастроэзофагеального рефлюкса у обследованных пациентов				
рН-метрические характеристики	VR (n=52)		Δ R-R, сек (n=52)	
	Spearman r	p	Spearman r	p
Длительность (% за 24 ч) рН пищевода <4,0	-0,39	0,014	-0,31	0,045
Общее количество кислых ГЭР, n	-0,43	0,007	-0,37	0,016
Количество кислых ГЭР >5 мин, n	-0,35	0,033	-0,25	0,105
Время наиболее длительного кислого ГЭР, мин	-0,34	0,036	-0,11	0,490

статистически значимо не различалось и в целом соответствовало одному уровню интенсивности. Однако в ночной период исследования у пациентов 1-й группы отмечено преобладание количества кислых рефлюксов по сравнению с пациентами 2-й группы (рис. 2).

При индивидуальном анализе патологический кислый ГЭР в ночные часы регистрировался у всех пациентов с КАН и у 9 (64,3%) пациентов 2-й группы (p=0,026).

При корреляционном анализе установлена обратная взаимосвязь показателей, характеризующих парасимпатическую активность вегетативной нервной системы, VR и ΔR-R, с суточными рН-метрическими характеристиками кислого ГЭР (табл. 3).

Таким образом, по мере нарастания парасимпатической недостаточности ГЭР приобретает и усиливает свои патологические свойства. При этом из всех представленных рН-метрических характеристик наибольшая корреляционная взаимосвязь установлена между VR и общим количеством кислых рефлюксов (r=-0,43; p=0,007). Данный факт становится особенно очевидным в ночной период исследования, когда исключено влияние экзогенных триггерных факторов на развитие рефлюксов и отмечена максимальная корреляционная взаимосвязь (r=-0,50; p=0,002) исследуемых признаков (рис. 3).

Обсуждение

В клинической практике выделяют несколько форм диабетической автономной нейропатии. Среди них наиболее изученной является кардиоваскулярная, которая

сопровождается вегетативной дисрегуляцией сердечного ритма и для которой в настоящее время разработаны унифицированные диагностические критерии [8]. В то же время поражение вегетативной нервной системы при СД носит системный характер и не ограничивается изолированным повреждением вегетативных проводников, регулирующих сердечный ритм [9, 11]. Так, обнаружена высокая степень корреляции между признаками двух форм диабетической автономной нейропатии: кардиоваскулярной и гастроинтестинальной, в связи с чем наличие КАН в сочетании с нарушением эвакуаторной функции желудка может свидетельствовать о наличии гастроинтестинальной формы диабетической автономной нейропатии [6].

«Золотым стандартом» диагностики патологического ГЭР считается суточное внутрипищеводное рН-мониторирование, позволяющее не только зафиксировать рефлюкс, но и определить степень его выраженности и влияние различных провоцирующих факторов на его возникновение [12]. Кроме того, данный метод исследования у детей и подростков регламентирован утвержденными порядками оказания медицинской помощи населению по профилю «гастроэнтерология», что позволяет широко использовать его в повседневной клинической практике с последующей интерпретацией полученных результатов [13].

В нашем исследовании применение суточной рН-метрии позволило не только установить высокую частоту регистрации патологического кислого ГЭР у больных с КАН, но и зарегистрировать нарушенный

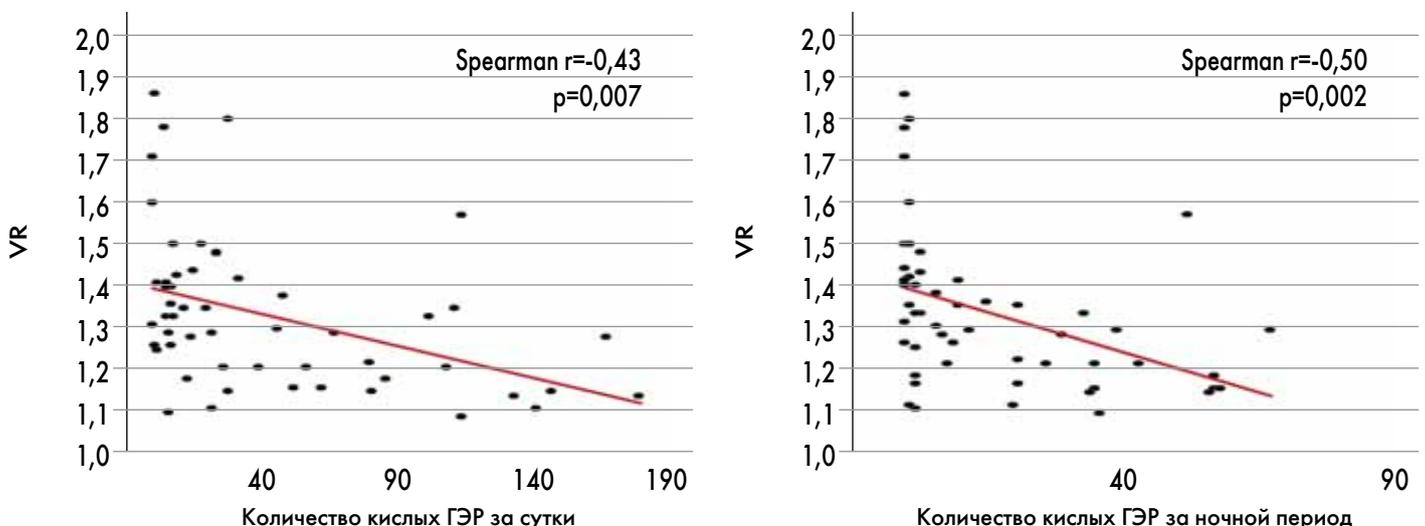


Рис. 3. Взаимосвязь между коэффициентом Вальсальвы (VR) и количеством кислых рефлюксов за сутки и в ночной период.

циркадный ритм их формирования с абсолютным доминированием в ночные часы, когда исключено влияние приема пищи на двигательную активность пищевода. Кроме того, в группу исследования были включены пациенты, не имеющие других, помимо СД, предрасполагающих и провоцирующих факторов развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

В свою очередь, ночные рефлюксы, относящиеся к рефлюксам горизонтального положения, имеют важное клиническое и прогностическое значение, так как в большинстве случаев встречаются при рефлюкс-эзофагитах [14]. Данный факт подтверждается в нашем исследовании большей частотой встречаемости катарального рефлюкс-эзофагита у пациентов с КАН.

Следует отметить, что у подростков, не имеющих СД1 и других хронических заболеваний, патологический кислый ГЭР выявлялся у половины обследованных и характеризовался меньшей интенсивностью и продолжительностью. Так, количество ночных патологических кислых ГЭР, по данным суточной рН-метрии, у здоровых подростков составило 7 [2–14], что статистически значимо меньше по сравнению с больными СД1 ($p=0,007$) [7]. Наибольшие различия, согласно приведенным в данной работе результатам, в сравнении со здоровыми подростками отмечены у пациентов с КАН – 34 [20–56] ($p<0,001$).

В литературе достаточно подробно описан патогенез формирования моторных нарушений пищевода у взрослых больных СД1 с КАН. При проведении эзофагоманометрии были выявлены низкоамплитудные сокращения пищевода в ответ на растяжение, снижение количества эффективных перистальтических сокращений, сниженная скорость распространения сократительных волн, пониженное базальное давление нижнего пищеводного сфинктера и более длительное время его релаксации, что

приводило к большей частоте формирования патологического кислого ГЭР [2–4].

Безусловно, помимо диабетической автономной нейропатии существуют и другие факторы, влияющие на формирование моторных нарушений желудочно-кишечного тракта у больных СД, среди которых существенную роль играет вариабельность гликемии. Данной проблеме была посвящена отдельная публикация на страницах настоящего издания [15]. Однако при сравнении показателей суточного мониторинга глюкозы у больных КАН и не имеющих данного осложнения статистически значимых различий не выявлено (данные не представлены).

Выводы

1. Частота встречаемости патологического кислого ГЭР у подростков с КАН составляет 78,5%, катарального рефлюкс-эзофагита – 42,8%.
2. Клинико-функциональными особенностями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у подростков с диабетической КАН являются малосимптомное течение и нарушение суточного паттерна патологических кислых рефлюксов за счет преобладания в ночной период рефлюксов большей интенсивности и продолжительности.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликтов (двойственности) интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование работы осуществлялось за счет личных средств авторов.

Список литературы

1. Mandelstam P, Lieber A. Esophageal dysfunction in diabetic neuropathy-gastroenteropathy. Clinical and roentgenological manifestations. JAMA 1967;201(8):582–586. doi: 10.1001/jama.1967.03130080024006
2. Brock C, Graversen C, Frøkjær JB, Søfteland E, Valeriani M, Drewes AM. Peripheral and central nervous contribution to gastrointestinal symptoms in diabetic patients with autonomic neuropathy. EJP 2013;17(6):820–831. doi: 10.1002/j.1532-2149.2012.00254.x
3. Frøkjær JB, Andersen S, Ejskjaer N, Funch-Jensen P, Drewes A, Gregersen H. Impaired contractility and remodeling of the upper gastrointestinal tract in diabetes mellitus type-1. World J Gastroenterol 2007; 13(36):4881–4890. PMID: 17828820
4. Krishnan B, Babu S, Walker J, Walker AB, Pappachan JM. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. World J Diabetes 2013;4(3):51–63. doi: 10.4239/wjcd.v4.i3.51
5. Корнеева НВ, Федорченко ЮЛ. Особенности клиники и течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных диабетом. Сахарный диабет. 2011;(4):71–74. [Korneeva NV, Fedorchenko YL. Peculiar features of the clinical course of reflux disease in diabetic patients. Diabetes mellitus. 2011;(4):71–74.] doi: 10.14341/2072-0351-5821
6. Хеннесси ЕО. Серологические маркеры целиакии и нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. [Hennessi EO. Serological markers of celiac disease and disruption of the stomach motor and evacuation function in children and adolescents with type 1 diabetes[dissertation] Moscow;2012;26.]
7. Костяков СЕ, Алимова ИЛ. Клинико-функциональные особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у подростков с сахарным диабетом 1 типа. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2013;58(5):65–70. [KostyakovSE, AlimovaLL. Clinical and functional features of gastroesophageal reflux disease in adolescence with type 1 Diabetes mellitus. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii. 2013;58(5):65–70.]
8. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Александров АА, Галстян ГР, Григорян ОР, Есяня РМ, и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (6-й выпуск).

- Сахарный диабет. 2013;(1s):1–121. [Dedov II, Shestakova MV, Aleksandrov AA, Galstyan GR, Grigoryan OR, Esayan RM, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV (6th edition). Diabetes mellitus. 2013;(1S):1–120.] doi: 10.14341/DM20131S1-121
9. Котов СВ, Калинин АП, Рудакова ИГ. Диабетическая нейропатия. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МИА; 2011. [Kotov SV, Kalinin AP, Rudakova IG. Diabetic neuropathy. 2-ed. Moscow: LLC «MIA»; 2011.]
 10. Болотова НВ, Аверьянов АП, Чапова ОИ. Частота диабетической кардиальной автономной нейропатии у детей и оптимизация ее диагностики. Сахарный диабет. 2004;(3):29–30. [Bolotova NV, Aver'janov AP, Charova OI. Frequency and diagnostics optimization of diabetic cardiac autonomic neuropathy in children. Diabetes Mellitus. 2004;(3):29–30.]
 11. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. М.: МИА; 2012.477. [Dedov II, Shestakova MV. Diabetes mellitus: acute and chronic complications. Moscow: MIA; 2012.]
 12. Бельмер СВ, Приворотский ВФ. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: отечественный рабочий протокол 2013 года. Лечащий врач. 2013;(8):66–71. [Bel'mer SV, Privorotskij VF. Gastroesophageal reflux disease in children: the domestic practical protocol, 2013. Lechashhij vrach, 2013;(8):66–71.]
 13. Приказ Минздрава России от 12.11.2012 №906н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «гастроэнтерология». [Directive of the Ministry of Health of Russian Federation on 12.11.2012 №906n "Approval of medical care provision in the profile "Gastroenterology".]
 14. Циммерман ЯС. Практическая гастроэнтерология. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Москва: «ГЭОТАР-Медиа»; 2011. [Cimmerman YS. Practical gastroenterology. Gastroesophageal reflux disease. Moscow: «GEOTAR-Media»; 2011.]
 15. Алимова ИЛ, Костяков СЕ. Взаимосвязь вариабельности гликемии и кислого гастроэзофагеального рефлюкса у подростков, больных сахарным диабетом 1 типа. Сахарный диабет. 2013;(1):43–47. [Alimova IL, Kostyakov SE. Correlation between glycemic variability and gastroesophageal reflux in adolescents with type 1 diabetes mellitus. Diabetes mellitus. 2013;(1):43–47.] doi: 10.14341/2072-0351-3595

Костяков Сергей Евгеньевич

аспирант кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС, ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск, Российская Федерация

Алимова Ирина Леонидовна

д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии с курсом неонатологии, ФПК и ППС, ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия; главный детский специалист-эксперт эндокринолог Департамента по здравоохранению Смоленской области, Смоленск, Российская Федерация

E-mail: iri-alimova@yandex.ru