

- and adhesion molecules. *Exp. Clin. Endocrinol Diabet.* 2001; 109(6): 181—183.
6. **Li X., Song Q.S., Wang J.Y.** et al. Simvastatin induces estrogen receptor- α expression in bone, restores bone loss, and decreases ER α expression and uterine wet weight in ovariectomized rats. *J. Bone Miner. Metab.* 2011; 29(4): 396—403.
 7. **Chen P.Y., Sun J.S., Tsuang Y.H.** et al. Simvastatin promotes osteoblast viability and differentiation via Ras/Smad/Erk/BMP-2 signaling pathway. *Nutr. Res.* 2010; 30(3): 191—199.
 8. **Yue J., Zhang X., Dong B., Yang M.** Statins and bone health in postmenopausal women: a systematic review of randomized controlled trials. *Menopause* 2010; 17(5): 1071—1079.
 9. **Mundy G., Garret R., Harris S.** Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999; 286(5448): 1946—1949.
 10. **Parhami F., Garfinkel A., Demer Linda L.** Role lipids in osteoporosis. *Arterioscleros., Thrombos. Vasc. Biol.* 2000; 20(11): 2346—2348.
 11. **Pasco J.A., Kotowicz M.A., Henry M.J.** Statin use, bone mineral density, and fracture risk: Geelong Osteoporosis Study. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162(5): 537—540.
 12. **Tang Q.O., Tran G.T., Gamie Z.** et al. Statins: under investigation for increasing bone mineral density and augmenting fracture healing. *Expert Opin. Invest. Drugs* 2008; 17(10): 1435—1463.
 13. **Poli A., Bruschi F., Cesana B.** Plasma low-density lipoprotein cholesterol and bone mass densitometry in postmenopausal women. *Obstetr. Gynecol.* 2003; 102(5): 922—926.
 14. **Tanriverdi H.A., Barut A., Sarikaya S.** Statins have additive effects to vertebral bone mineral density in combination with risedronate in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Eur. J. Obstetr.* 2005; 120(1): 63—68.

Поступила 12.10.11

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.33-008.17-032:611.329]-06:616.379-008.64]-036.1

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

И.В. Маев, Г.Л. Юренев, Д.А. Кахраманова

Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет

Вопрос о сочетанном течении и взаимном влиянии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и сахарного диабета (СД) 2-го типа пока еще мало изучен, а данные литературы иногда противоречивы, однако высказываются предположения, что ГЭРБ в ряде случаев может рассматриваться в качестве закономерного осложнения СД. При этом в качестве возможных патогенетических механизмов могут выступать диабетическая невропатия (поскольку она способна вызывать моторную дисфункцию верхних отделов желудочно-кишечного тракта, включая нарушение регуляции тонуса нижнего пищеводного сфинктера), а также диабетическая гастропатия (при которой задержка эвакуации пищи и нарушения моторно-тонической функции верхних отделов пищеварительного тракта создают дополнительные предпосылки для развития патологических гастроэзофагеальных рефлюксов).

Обследованы 78 больных с ранее установленным СД 2-го типа, которые были разделены на 2 группы в зависимости от продолжительности течения заболевания (до и свыше 7 лет). Контрольную группу составили 40 лиц без нарушения толерантности к глюкозе. Выявлена прямая зависимость вероятности наличия ГЭРБ и тяжести ее течения (по числу случаев эрозивного поражения пищевода) от продолжительности течения СД. Другими факторами, с которыми ассоциируется более частое выявление ГЭРБ на фоне СД, являются необходимость применения инсулина, а также развитие диабетической невропатии. Установлено также, что среди больных СД чаще, чем в контрольной группе, встречается бессимптомное течение ГЭРБ, что также является результатом висцеральной невропатии. С учетом этого у больных с длительным течением СД показано инструментальное обследование верхних отделов пищеварительного тракта (эзофагогастродуоденоскопия, суточная рН-метрия), даже при отсутствии стойких жалоб на изжогу, кислую отрыжку и другие типичные проявления ГЭРБ, для своевременного распознавания этого заболевания и назначения антирефлюксной терапии.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, бессимптомное течение, сахарный диабет 2-го типа, диабетическая гастропатия, диабетическая вегетативная (автономная) невропатия

PECULIARITIES OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

I.V. Maev, G.L. Yurenev, D.A. Kakhramanova

Moscow State Medical Stomatological University

The problem of coupling of gastroesophageal reflux disease (GERD) and type 2 diabetes mellitus (DM2) remains to be elucidated. The relevant data are contradictory, but certain authors believe that GERD may sometimes be regarded as a complication of DM2. The possible pathogenetic mechanisms include diabetic nephropathy (leading to motor dysfunction of the upper digestive tract and dysregulation of the tone of the lower sphincter) and diabetic gastropathy (delayed gastric evacuation and disturbed motor and tonic functions of the upper gastrointestinal tract are additional preconditions for the development of pathologic gastroesophageal reflux). 78 patients with DM2 were divided into 2 groups depending on duration of the disease (below and above 7 years). The control group was comprised of 40 subjects with normal glucose tolerance. The presence and severity (frequency of erosive oesophageal lesions) of GERD were directly related to the duration of DM2. Other factors with which GERD is associated include insulin requirements and diabetic neuropathy. Patients with DM2 more frequently than controls suffer asymptomatic GERD resulting from visceral neuropathy. Patients with long-standing DM2 need examination of the upper digestive tract by instrumental methods (oesophagogastroduodenoscopy, 24hr potentiometry) even in the absence of continuous complaints of heartburn, acid regurgitation, and other typical manifestations of GERD for the early recognition of the disease and timely prescription of antireflux therapy.

Key words: gastroesophageal reflux disease, asymptomatic disease, type 2 diabetes mellitus, diabetic gastropathy, diabetic vegetative (autonomous) neuropathy

Сахарный диабет (СД) — группа эндокринных заболеваний, развивающихся вследствие относительного или абсолютного недостатка гормона инсулина или нарушения его взаимодействия с клетками организма, что служит причиной развития гипергликемии. Эта патология характеризуется хроническим течением и нарушением всех видов метаболизма. СД остается одной из наиболее серьезных проблем клинической медицины, что обусловлено его широким распространением, тяжестью осложнений, инвалидизацией и высокой смертностью. С каждым годом численность больных СД неуклонно возрастает, прогноз заболеваемости составляет около 5—7% в год [1]. По данным Комитета экспертов ВОЗ по сахарному диабету, в 2000 г. во всем мире насчитывалось по меньшей мере 171 млн человек (2,8% от всего населения земного шара), страдающих этой хронической пожизненной патологией [2]. На сегодняшний день, по данным Международной диабетической ассоциации (IDF), число больных СД в мире превышает 240 млн, причем в 85—90% случаев имеет место СД 2-го типа. В развитых странах СД встречается намного чаще, чем в развивающихся.

Клиническая картина СД является следствием остро-го или хронического дефицита инсулина. Острый дефицит инсулина вызывает развитие быстрой декомпенсации углеводного и других видов обмена и сопровождается такими типичными клиническими симптомами, как полифагия, полидипсия, полиурия. При лабораторном исследовании выявляются гипергликемия и глюкозурия, повышение содержания в крови гликозилированного гемоглобина [3]. Верификация диагноза проводится с помощью перорального или внутривенного теста толерантности к глюкозе [3, 4].

В зависимости от давности заболевания и степени нарушения физиологических функций СД может характеризоваться разной тяжестью течения и сопровождаться развитием осложнений. Острыми осложнениями СД являются кетоацидоз и кетоацидотическая кома, гиперосмолярная кома, гипогликемия и гипогликемическая кома [3]. Важнейшими из хронических осложнений являются множественное поражение периферических нервов (полиневропатия), сосудистые осложнения (микро- и макроангиопатии), включая поражение сосудов сетчатки (ретинопатия) и почек (нефропатия).

Большой процент осложнений приходится также и на органы пищеварительной системы [5—8]. Поражения органов пищеварения имеют вторичный характер на фоне нарушений метаболических процессов, микроциркуляции и иннервации, включая развитие автономной (вегетативной) невропатии, в особенности дисфункции блуждающего нерва.

Диабетическая гастропатия (ДГП) встречается у 50% больных СД [6, 7]. ДГП проявляется симптомами диспепсии (анорексия, тошнота, рвота, раннее насыщение, изжога, регургитация, вздутие, постпрандиальная тяжесть, переполнение и боль в эпигастральной области) [9] и двигательной дисфункцией желудка, включающей расстройства его аккомодации, нарушение ритма перистальтики, ослабление моторики антрального отдела с нарушением эвакуаторной функции и расстройства антродуоденальной координации [6]. Финальной стадией ДГП является диабетический гастропарез, представляющий собой одну из наиболее тяжелых форм дискинезии желудка, и приводящий к задержке эвакуации из него пищи [8]. Развитие ДГП и особенно гастропареза у больных СД препятствует эффективной коррекции содержания глюкозы в крови, поскольку сопровождается нарушением всасывания, в том числе лекарственных препаратов, что в свою очередь может привести к развитию как гипо-, так и гипергликемии. В связи с этим строгий контроль уровня глюкозы в крови имеет важнейшее значение как в профилактике, так и в лечении ДГП [6].

Следует также учитывать, что на фоне ДГП задержка эвакуации пищи и нарушения моторно-тонической функции верхних отделов пищеварительного тракта являются предпосылками для развития патологических гастроэзофагеальных рефлюксов (ГЭР).

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции верхних отделов

пищеварительного тракта и характеризующееся спонтанным, регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного содержимого с развитием характерных клинических симптомов. ГЭРБ относится к числу наиболее часто встречающихся заболеваний пищеварительной системы [10—13]. Актуальность изучения ГЭРБ определяется ее высокой распространенностью, наличием как типичных симптомов, значительно ухудшающих качество жизни больных, так и нетипичных клинических проявлений, которые затрудняют диагностику ГЭРБ, приводят к гипердиагностике некоторых болезней и чреваты тяжелыми осложнениями. По данным ряда авторов, распространенность ГЭРБ среди взрослого населения в развитых странах достигает 40—50%, во всяком случае такое число людей в странах Западной Европы и США регулярно испытывают изжогу и другие симптомы ГЭРБ, согласно эпидемиологическим исследованиям [10, 11, 14]. При использовании более строгих критериев (изжога как минимум один раз в неделю, инструментальное подтверждение диагноза с помощью суточной рН-метрии или эзофагогастроуденоскопии — ЭГДС) распространенность ГЭРБ колеблется в пределах 10—20%, причем среди пациентов пожилого возраста распространенность ГЭРБ выше, чем среди молодых [11, 14—16].

Помимо изжоги, к другим наиболее типичным признакам ГЭРБ относят кислую отрыжку, регургитацию, дисфагию, одинофагию [17]. Золотым стандартом в диагностике ГЭРБ являются ЭГДС и 24-часовая рН-метрия пищевода и желудка [18].

Кроме указанных выше симптомов, обусловленных поражением пищевода, характерным для ГЭРБ является также и ряд внепищеводных проявлений, среди которых выделяют бронхолегочные (хронический кашель, бронхоспастические реакции, аспирационные пневмонии и др.), кардиальные (боль в грудной клетке, нарушения сердечного ритма и др.), оториноларингологические (чувство кома в горле, ларингиты с оспительностью голоса, фарингиты, синуситы и др.), стоматологические (разрушение эмали зубов, различные повреждения и атрофия слизистой оболочки полости рта и языка, нарушения вкусовой чувствительности) [17].

Что касается сочетания и взаимного влияния ГЭРБ и СД, то этот вопрос пока еще мало изучен, данные современной литературы не являются полными и достаточно противоречивы. Так, одни авторы считают, что взаимосвязь ГЭРБ с СД отсутствует [19], тогда как другие отмечают, что ГЭРБ и СД 2-го типа часто сопутствуют друг другу [20] и что распространенность симптомов ГЭРБ среди больных СД 2-го типа выше, чем в общей популяции [21]. Ряд исследователей приходят к выводу, что ГЭРБ может рассматриваться в качестве закономерного осложнения СД [22—24]. Упоминается также, что степень выраженности ГЭРБ возрастает по мере увеличения длительности течения СД и степени его тяжести [22, 25, 26]. Среди признаков, с которыми ассоциируется повышение вероятности развития ГЭРБ, фигурируют более высокий уровень гликозилированного гемоглобина и наличие таких осложнений СД, как ретинопатия, нефропатия и невропатия [26]. Важная роль диабетической невропатии в развитии ГЭРБ отмечена и другими авторами [21, 22]. Более того, высказывается предположение, что невропатия может служить одним из патогенетических механизмов первичного развития ГЭРБ на фоне СД, поскольку она способна вызывать моторную дисфункцию верхних отделов желудочно-кишечного тракта, включая нарушение регуляции тонуса нижнего пищеводного сфинктера [22].

Целью нашего исследования явилось изучение закономерностей течения ГЭРБ у больных СД 2-го типа.

Материал и методы

Обследованы 78 больных с ранее установленным СД 2-го типа (средний возраст $74,4 \pm 2,46$ года), в том числе 41 (52,6%) мужчина и 37 (47,4%) женщин. Наличие СД подтверждали в соответствии с критериями, предложенными экспертами ВОЗ и предполагающими выявление гликемии более 6,1 ммоль/л натощак и более 11 ммоль/л при проведении двухчасового теста смешанной пищевой нагрузки (300 ккал; 80% углево-

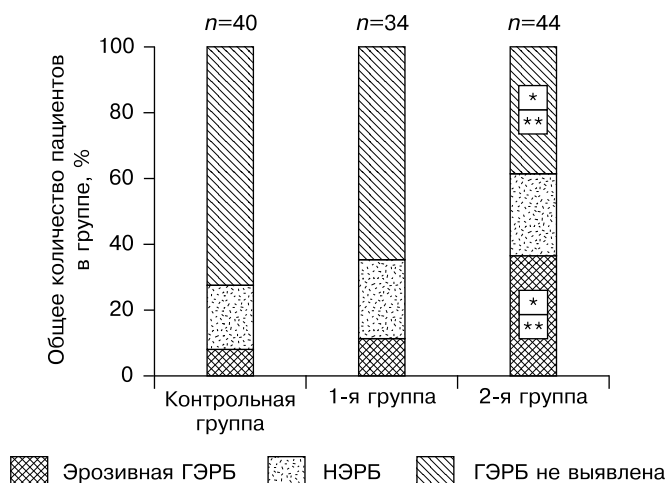


Рис. 1. Распространенность ГЭРБ (эрозивной и неэрозивной форм) среди больных СД и в контрольной группе.

* — достоверные ($p < 0,01$) различия с показателями в контрольной группе; ** — достоверные ($p < 0,05$) различия с показателями в 1-й группе.

дов, 20% белков и жиров) после 12-часового голодания на фоне повседневной сахароснижающей терапии.

Обследованные были разделены на 2 группы в зависимости от продолжительности течения данного заболевания: 1-я группа — 34 больных (средний возраст $74,7 \pm 3,6$ года) с длительностью СД до 7 лет, 2-я группа — 44 больных (средний возраст $74,3 \pm 2,2$ года), страдающих СД более 7 лет. Помимо этого, во внимание принимали такие характеристики течения заболевания, как необходимость применения инсулина и наличие диабетической невропатии.

Контрольную группу составили 40 пациентов, у которых были исключены нарушения толерантности к глюкозе: 17 (42,5%) мужчин и 23 (57,5%) женщины (средний возраст $68,6 \pm 3,4$ года).

У всех обследованных выполняли 24-часовую внутрипищеводную рН-метрию, а также изучали состояние слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта по результатам ЭГДС.

При статистическом анализе полученных результатов сравнение средних величин проводили с использованием t-критерия Стьюдента. При сравнении долей для проверки нулевой гипотезы об их равенстве применяли критерий z, причем все расчеты проводили с учетом поправки Йейтса, позволяющей уменьшить расхождение с нормальным распределением [27]. При всех видах статистического анализа использовали 95% уровень значимости, т. е. нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

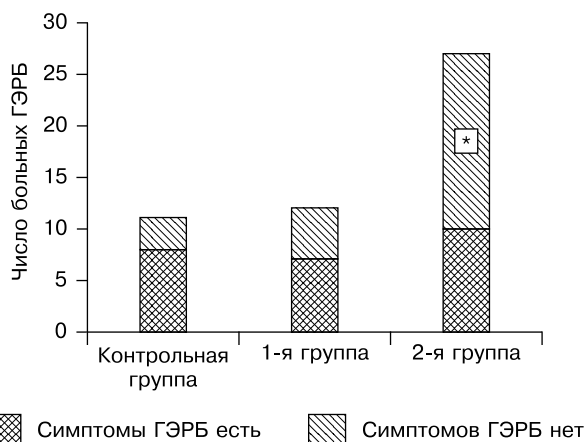


Рис. 2. Частота выявления бессимптомного течения ГЭРБ среди больных СД и в контрольной группе.

* — достоверные ($p < 0,05$) различия с показателями в контрольной группе.

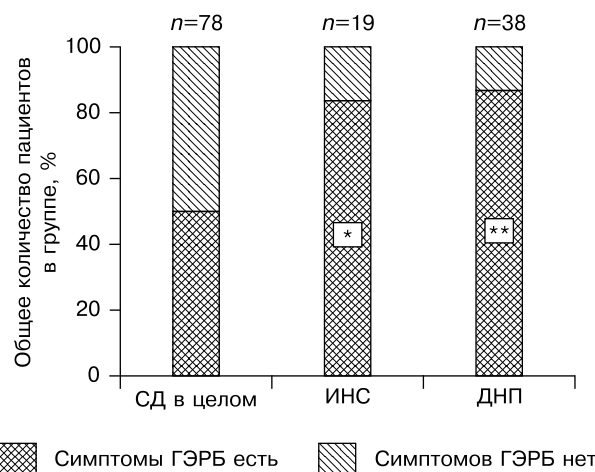


Рис. 3. Распространенность ГЭРБ среди больных с осложненными формами СД.

ИНС — больные, получавшие инсулинотерапию; ДНП — больные с диабетической невропатией.

Достоверные различия с показателями в общей популяции больных СД: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

Результаты и обсуждение

Выявлена прямая зависимость вероятности наличия ГЭРБ от продолжительности течения СД 2-го типа. Если в контрольной группе клинические и/или инструментальные признаки ГЭРБ были обнаружены у 11 (27,5%) пациентов, что мало отличалось от показателей в 1-й группе, включавшей больных с недавно выявленным СД, — у 12 (35,3%; $p > 0,05$), то при длительности СД более 7 лет (2-я группа) ГЭРБ была диагностирована уже более чем у половины пациентов — у 27 (61,4%; $p < 0,05$). При этом как в контрольной, так и в 1-й группе чаще выявлялась неэрозивная форма рефлюксной болезни, при которой характерные для заболевания субъективные ощущения (изжога, кислая отрыжка, регургитация и др.) сочетались с выявлением патологических ГЭР с помощью рН-метрии, но при этом отсутствовали данные о нарушении целостности слизистой оболочки пищевода по результатам ЭГДС. Так, в контрольной группе эндоскопически негативная форма заболевания была определена у 8 (20%) человек, а эрозивная — у 3 (7,5%). В 1-й группе неэрозивная форма рефлюксной болезни была диагностирована также в 8 (23,5%) случаях, а эрозивная ГЭРБ — в 4 (11,8%; $p > 0,05$ относительно показателей в контрольной группе). В то же время во 2-й группе, наоборот, значительно чаще обнаруживался эрозивный эзофагит разной степени тяжести — у 16 (36,4%; $p < 0,05$ относительно показателей в обеих группах). Распространенность ГЭРБ среди пациентов разных групп наблюдения представлена на рис. 1.

Следует также отметить, что бессимптомное течение ГЭРБ, когда патологические рефлюксы выявлялись при рН-метрии, но не сопровождалось типичными субъективными жалобами пациентов, имело место в контрольной группе у 3 (27,3%) пациентов, в 1-й группе — у 5 (41,7%; $p > 0,05$). В то же время бессимптомное течение ГЭРБ во 2-й группе было обнаружено у 17 (62,9%) больных ($p < 0,05$ относительно показателей в контрольной группе). Данные о частоте выявления бессимптомного течения ГЭРБ представлены на рис. 2. Более частое бессимптомное течение ГЭРБ у больных СД по сравнению с общей популяцией уже было описано ранее [28], причем авторы высказывают предположение, что причиной этого феномена может быть висцеральная невропатия, которая часто сопутствует СД 2-го типа.

Состояние пищевода у более тяжелых категорий пациентов (с инсулинопотребным диабетом, наличием диабетической невропатии) анализировалось нами без учета длительности течения СД, поскольку большинство таких пациентов относилось ко 2-й группе.

У больных СД 2-го типа, получавших инсулин, ГЭРБ выявлялась чаще и протекала тяжелее, чем у пациентов, не имевших потребности в этом препарате. Если в целом среди 78 больных СД 2-го типа ГЭРБ имела место у 39 (50%) пациентов, то из 19 больных, получавших терапию инсулином, ГЭРБ была выявлена у 16 (84,2%; $p < 0,01$). Из полученных данных следует, что тяжесть течения СД 2-го типа, обуславливающая потребность больных в инсулине, является важным фактором риска развития ГЭРБ.

Признаки диабетической невропатии были выявлены нами у 38 (48,7%) больных СД 2-го типа. Среди них распространенность ГЭРБ — у 33 (86,8%) обследованных — оказалась намного выше, чем у больных СД, не имеющих подобного рода осложнения ($p < 0,001$). Этот факт, вероятно, обусловлен неблагоприятным влиянием диабетической автономной невропатии на функцию нижнего пищеводного сфинктера. Поражением указанного отдела нервной системы можно объяснить и частое бессимптомное течение ГЭРБ у больных СД, о чем было уже упомянуто выше. Распространенность ГЭРБ среди больных СД 2-го типа, имеющих потребность в инсулине, а также страдающих диабетической невропатией, показана на рис. 3.

Сведения об авторах:

Московский государственный медико-стоматологический университет

Кафедра преподавания внутренних болезней и гастроэнтерологии

Маев Игорь Вениаминович — д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН, зав. кафедрой, первый проректор.

Юрнев Георгий Леонидович — д-р мед. наук, проф. кафедры; e-mail: yurenev@list.ru

ЗАО Медсанчасть № 53 ОАО «Московский шинный завод»

Кахраманова Диана Александровна — врач-эндокринолог.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Smith S.M.** A qualitative investigation of the views and health beliefs of patients with Type 2 diabetes following the introduction of diabetes shared care service. *Diabet. Med.* 2003; 20 (10): 853—857.
2. **Wild S., Roglic G., Green A.** et al. Global prevalence of diabetes: estimates for 2000 and projections for 2030. *Diabet. Care* 2004; 27 (5): 1047—1053.
3. **Дедов И.И., Шестакова М.В.** Сахарный диабет. М.; 2003.
4. Всемирная организация здравоохранения: Комитет экспертов ВОЗ по сахарному диабету. Второй доклад: Серия техн. докл. М.; 1999.
5. **Лосев Н.И., Воложин А.И.** Стоматологические проявления сахарного диабета. В кн.: Патология эндокринной системы. М., 1997. 105—108.
6. **Саблин О.А., Ильчишина Т.А., Трофимова И.В.** Диабетический гастропарез: возможности прокинетики терапии. *Фарматека* 2010; 5: 37—43.
7. **Noritake M., Kikuchi Y., Ohtsubo T.** et al. Effect of itopride hydrochloride on diabetic gastroparesis. *Kiso To Rinsho* 1997; 31(8): 2785—2791.
8. **Stevens J.E., Russo A., Maddox A.F.** et al. Effect of itopride on gastric emptying in longstanding diabetes mellitus. *Neurogastroenterol. Motil.* 2008; 20(5): 456—463.
9. **Venkatesh V., Kulkarni K.** Itopride and Pantoprazole Outcomes in Diabetic Gastroparesis Trial (IPOD Trial). *J. Indian Med. Assoc.* 2008; 106(12): 814—815.
10. **Иваников И.О.** Анализ симптомов у больных ГЭРБ. *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* 2004; 5 (Спец. вып.): 11—14.
11. **Исаков В.А., Морозов С.В., Цодикова О.М.** Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Качество жизни. Медицина* 2004; 2: 12—17.
12. **Ивашкин В.Т., Шентулин А.А.** Болезни пищевода и желудка. Краткое практ. руководство. М.; 2002.
13. **Маев И.В., Вьючнова Е.С., Щекина М.И.** Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — болезнь XXI века. *Лечащий врач* 2004; 4: 10—14.
14. **Маев И.В.** Современные аспекты терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* 2003; 1: 5—11.
15. **Иваников И.О., Исаков В.А., Маев И.В.** Рациональная диагностика и терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Тер. арх.* 2007; 2: 28—34.
16. **Ивашкин В.Т.** Рациональная фармакотерапия органов пищеварения. М.; 2003.
17. **Юрнев Г.Л.** Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (клиника, диагностика, лечение, профилактика): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2007.
18. **Григорьев П.Я., Яковенко А.В.** Клиническая гастроэнтерология. М., 2004.
19. **Jansson C., Nordenstedt H., Wallander M.A.** et al. Severe symptoms of gastro-oesophageal reflux disease are associated with cardiovascular disease and other gastrointestinal symptoms, but not diabetes: a population-based study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 27(1): 58—65.
20. **Moraes-Filho J.P., Navarro-Rodriguez T., Eisig J.N.** et al. Comorbidities are frequent in patients with gastroesophageal reflux disease in a tertiary health care hospital. *Clinics (Sao Paulo)* 2009; 64(8): 785—790.
21. **Wang X., Pitchumoni C.S., Chandrarana K., Shah N.** Increased prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux diseases in type 2 diabetes with neuropathy. *Wld J. Gastroenterol.* 2008; 14(5): 709—712.
22. **Kinekawa F., Kubo F., Matsuda K.** et al. Gastroesophageal reflux disease in diabetic patients. *Nippon Rinsho* 2007; 65(5): 939—945.
23. **Sellin J.H., Chang E.B.** Therapy Insight: gastrointestinal complications of diabetes — pathophysiology and management. *Nature Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 5(3): 162—171.
24. **Kinekawa F., Kubo F., Matsuda K.** et al. Is the questionnaire for the assessment of gastroesophageal reflux useful for diabetic patients? *Scand. J. Gastroenterol.* 2005; 40(9): 1017—1020.
25. **Kinekawa F., Kubo F., Matsuda K.** et al. Esophageal function worsens with long duration of diabetes. *J. Gastroenterol.* 2008; 43(5): 338—344.
26. **Kase H., Hattori Y., Sato N.** et al. Symptoms of gastroesophageal reflux in diabetes patients. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2008; 79(2): 6—7.
27. **Гланц С.** Медико-биологическая статистика. М.; 1999.
28. **Федорченко Ю.Л.** Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь при сахарном диабете и при его сочетании с язвенной болезнью. *Тихоокеан. мед. журн.* 2005; 1: 20—23.

Поступила 16.09.11