

тике: что лучше для больного артериальной гипертензией? Сравнение эффективности и приверженности к лечению // Кардиология. — 2008. — Т. 48 (5). — С. 10–15.

2. Люсов В.А., Постнов И.Ю., Рязский Г.Г. и др. Повышенная проницаемость мембран эритроцитов для натрия — фактор риска заболевания гипертонической болезнью // Кардиология. — 1984. — Т. 24(9). — С. 88–90.

3. Манушкина Л.О., Затеищikov Д.А., Сидоренко Б.А. Индивидуальная чувствительность к антигипертензивным препаратам: генетические аспекты // Кардиология. — 2005. — Т. 45(7). — С. 58–65.

4. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. — М., 1987. — 192 с.

5. Тимофеева А.В., Горюнова Л.Е., Хаспеков Г.Л. и др. Фармакогенетика, фармакогеномика в свете проблем, связанных с эссенциальной артериальной гипертензией // Кардиол. вестн. — 2007. — Т. 2(1). — С. 5–12.

6. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // Росс. кардиол. журн. — 2006. — № 4. — С. 45–50.

7. Canessa M., Adragna N., Solomon H. et al. Increased sodium-lithium countertransport in red cells of patients with essential hypertension // New Engl. J. Med. — 1980. — Vol. 302. — P. 772–776.

8. Dahluf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // Lancet. — 2002. — Vol. 359(9311). — P. 995–1003.

9. Dahluf B., Gosse Ph., Gueret P. et al. Perindopril / Indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the

PICXEL study // J. Hypertens. — 2005. — Vol. 23. — P. 2063–2070.

10. Schwartz G.L., Turner S.T. Pharmacogenetics of Antihypertensive Drug Responses // Am. J. Pharmacogenomics. — 2004. — Vol. 4(3). — P. 151–160.

11. Ueda S., Meredith P.A., Morton J.J. et al. ACE (I/D) genotype as a predictor of the magnitude and duration of the response to an ACE inhibitor drug (enalaprilat) in humans // Circulation. — 1998. — Vol. 98(20). — P. 2148–2153.

12. Wald D.S., Law M., Morris J. K. et al. Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-analysis on 11,000 Participants from 42 Trials // Am. J. Med. — 2009. — Vol. 122(3). — P. 290–300.

Поступила 18.09.10.

EFFICACY OF MONOTHERAPY WITH ENALAPRIL, NIFEDIPINE AND METOPROLOL IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH DIFFERENT RATES OF FACILITATED IONIC DIFFUSION

N.R. Khasanov, V.N. Oslopov

Summary

Studied was the efficacy of antihypertensive monotherapy with enalapril, nifedipine of extended release and metoprolol in three groups of hypertensive patients with different rates of sodium-lithium counter-transport in erythrocyte membranes. The greatest reduction in blood pressure was observed at a high rate of sodium-lithium counter-transport. In the patient groups treated with nifedipine and metoprolol, the degree of blood pressure reduction increases with the increasing rate of facilitated ion diffusion.

Key words: hypertension, antihypertensive therapy, sodium-lithium counter-transport.

УДК 616.329–002: 616.33–008.17: 616.379–008.64: 615.272.3

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ И ВЛИЯНИЕ НА НЕЁ ГЛЮКОЗОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

Юрий Леонидович Федорченко, Наталья Вячеславовна Корнеева

Кафедра факультетской терапии (зав.— проф. Б.З. Сиротин) Дальневосточного государственного медицинского университета, г. Хабаровск, e-mail: rec@mail.fesmu.ru

Реферат

Выявлены особенности клиники и течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при сахарном диабете 2 типа в зависимости от вида сахароснижающей терапии. Установлено, что по сравнению с пациентами, принимавшими таблетированные глюкозоснижающие препараты, у больных сахарным диабетом 2-го типа, леченных инсулином, выше частота гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, выраженнее симптомы заболевания и чаще эрозивные формы эзофагита и язвы пищевода, а также высеваемость *H.pylori* из слизистой желудка.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эзофагит, сахарный диабет, инсулинотерапия.

В настоящее время сахарный диабет (СД) является одной из наиболее важных проблем здравоохранения. По данным ВОЗ, в России прогнозируется рост числа больных СД с 4,6 млн в 2000 г. до 5,3 млн к 2030 г. [2].

Гастроэнтерологические аспекты СД, в первую очередь, патология верхних отделов пищеварительного тракта, в частности заболеваний пищевода, исследованы значительно хуже, чем изменения сердца, сосудов и почек. При этом известно, что больные СД чаще обращаются к вра-

чу в связи с появлением у них различных диспепсических жалоб [4]. Клинические исследования, посвященные изучению состояния пищевода при сочетании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и СД, немногочисленны, и результаты их требуют обобщения и дополнения. В частности, нет точных данных о частоте встречаемости, особенностях течения ГЭРБ при разных типах СД в зависимости от длительности СД и характера сахароснижающей терапии.

В последние годы больным СД 2-го типа (СД 2) все чаще назначается инсулинотерапия, в том числе по интенсивной схеме с сочетанием «коротких» и пролонгированных форм препарата, что позволяет добиваться компенсации СД 2, снижать риск развития осложнений со стороны сердца, сосудов и почек. В то же время в литературе имеются данные о неблагоприятном влиянии инсулина при СД на течение ряда патологических процессов в желудочно-кишечном тракте пациентов. В частности, введение инсулина повышает желудочную секрецию соляной кислоты, уменьшает регенераторный потенциал слизистой желудка [4]. Ранее нами было показано неблагоприятное влияние инсулинотерапии на течение гастродуоденальных язв у больных СД 2, на эффективность их лечения и динамику заживления [7]. Вопрос о том, как влияет инсулинотерапия на развитие и течение ГЭРБ при СД 2, оставался без ответа. До настоящего времени нет однозначного мнения о связи инфекции НР с развитием проявлений ГЭРБ. В одних исследованиях показано отсутствие влияния НР-статуса больных на риск развития ГЭРБ [8], в других — более легкое течение ГЭРБ у НР-позитивных пациентов [6,10]. Но в этих исследованиях речь шла о больных только ГЭРБ. Интерес же представляет изучение инфицированности НР пациентов с сочетанием СД 2 и ГЭРБ.

Цель нашего исследования состояла в определении особенностей клиники и течения ГЭРБ при СД 2 в зависимости от вариантов сахароснижающей терапии.

Под нашим наблюдением находились 159 больных СД 2 (123 женщины и 67 мужчин; средний возраст — $57,4 \pm 7,6$ года). Диагноз СД был установлен согласно классификации и критериям ВОЗ (2005 г.).

Только сахароснижающие таблетированные препараты (СТП) разных групп получал 91 пациент, инсулинотерапию, иногда в сочетании с СТП, — 68. Показания к назначению инсулина больным СД 2 определялись международными рекомендациями [9]. По уровню гликемии больные были в стадии компенсации или субкомпенсации. Всем пациентам с СД проводились общеклиническое обследование, а также суточная рН-метрия пищевода и желудка на аппарате «Гастроскан 24» («Исток-Система, г. Фрязино) по стандартной методике [3]. На основании жалоб и данных рН-метрии, согласно рекомендациям Монреальского соглашения (2005), устанавливали диагноз ГЭРБ [5, 11]. В дальнейшем пациентов с СД 2 и ГЭРБ направляли на эндоскопическое исследование с биопсией как минимум 3 участков слизистой оболочки пищевода и желудка. Использовали эндоскопическую классификацию ГЭРБ по Ю.В. Васильеву (2004) [1]. Кроме того, изучали степень контаминации *H. pylori* (НР) слизистой пищевода и желудка гистологическим и уреазным методами. Мы не включали в исследование пациентов с легкой формой СД 2, находившихся только на диабетической диете, а также больных СД 2 с другими заболеваниями пищевода, клинически значимыми болезнями ЖКТ, с тяжелой сердечной и почечной недостаточностью, кетозом.

По вышеприведенной схеме обследовали 74 человека, не страдавших СД (контрольная группа) для выявления ГЭРБ. Все пациенты давали письменное согласие на обследование по предложенному алгоритму.

Статистический анализ производился с использованием программ Excel 2007, Statistic 6.0, с расчетом двухвыборочного и парного критерия Стьюдента, непараметрическим анализом в выборках с малым количеством наблюдений. Уровень значимости двумерных таблиц, качественных показателей 2×2 подсчитывали методом χ^2 Пирсона. Применяли расчет относительного риска события (ОР) с представлением 95% доверительного интервала (ДИ). Все статистические гипотезы рассматривались как двусторонние с уровнем значимости 0,05.

Ведущее значение в диагностике ГЭРБ

Таблица 1

Показатели рН-метрии пищевода у больных СД 2

Показатели	Норма	СД 2 (n=190)		Контроль (n=74)
		ИЗСД 2 (n=68)	ИНЗСД 2 (n=91)	
pH < 4 (% времени за 24 ч)	< 4,5	25,3±2,1*	13,1±1,5*	6,2±1,4
Число ГЭР за 24 часа	< 46,9	94,3±6,7*,**	64,8±3,9*	50,2±2,9
Больные с патологическим ГЭР	-	26(40,6%)*,**	29 (32,1%)*	18 (24,3 %)
Показатель De Meestery	<14,72	36,2±2,2*,**	27,3±2,1*	17,9±2,1

* p<0,05 по сравнению с контролем, ** p<0,05 – между ИЗ СД 2 и ИНЗ СД 2.

имело суточное рН мониторирование пищевода, при котором определяли патологический гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР). Согласно Монреальским рекомендациям по ГЭРБ (2005), этого было достаточно для постановки диагноза (табл. 1). Диагноз также ставился на основании жалоб больных на изжогу, регургитацию кислым, одинофагию не менее одного раза в неделю на протяжении года. Отметим, что у части пациентов при наличии патологического ГЭР жалоб не было.

Больных с патологическим ГЭР в группе инсулинзависимого СД 2 (ИЗСД 2) было достоверно больше, чем в группе

ИНЗ СД 2. В свою очередь, параметры рН-метрии пищевода при ИНЗ СД 2 также достоверно превышали данные контрольной группы. В дальнейшем были сформированы две группы пациентов с СД 2 и ГЭРБ: в 1-ю группу вошли 26 человек, получавших монотерапию инсулином, частично в сочетании с СТП, во 2-ю (39) – только СТП (табл. 2).

Сравнительный анализ жалоб пациентов 1 и 2-й групп (табл. 3) показал, что по сравнению со 2-й группой (терапия СТП) в 1-й группе (пациенты СД 2, получавшие инсулин) достоверно чаще наблюдались такие жалобы, как изжога, регургитация

Таблица 2

Сравнительная характеристика 1 и 2-й групп обследованных

Параметры	1-я группа (n=26)	2-я группа (n=29)	p
Средний возраст, лет	58,9 ± 8,1	54,6 ± 6,8	
Мужчин, n (%)	16 (61,5%)	16 (55,2)	>0,05
Женщин, n (%)	10 (38,5%)	13 (44,8)	>0,05
Стаж СД 2, лет	13,6±5,4	10,1± 4,6	>0,05
Среднетяжелый СД, n (%)	11 (42,3)	16 (55,2)	>0,05
Тяжелый СД, n (%)	15 (57,7)	13 (44,8)	>0,05
Средняя гликемия, ммоль/л	8,4±2,2	10,4±3,1	>0,05
HbA 1c,%*	7,8± 1,4	8,1± 1,8	>0,05
Осложнения СД, n (%): полинейропатия	18 (69,2)	19 (66,5)	>0,05
ретинопатия	25 (96,2)	22 (84,6)	<0,05
нефропатия	19 (73,1)	21 (72,4)	>0,05
Ассоциированные заболевания, n (%): ИБС	20 (76,9)	22 (75,9)	>0,05
ЦВЗ	17 (65,4)	18 (62)	>0,05

* HbA 1c – гликированный гемоглобин.

инсулиннезависимого СД 2 (ИНЗСД 2) и в контроле (40,6%, 32,1% и 24,3% соответственно; p<0,05). У лиц с ИЗ СД 2 все показатели (в том числе параметр De Meestery), свидетельствующие о закислении пищевода желудочным рефлюксом, превышали значения в контрольной группе и при

кислым, боль за грудиной, связанная с приемом пищи, тошнота. Среди лиц 1-й группы оказалось достоверно меньше больных ГЭРБ, у которых перечисленные жалобы отсутствовали (19,2% и 41,4% соответственно; p<0,05). У пациентов 1-й группы средние значения рН тела желудка

Таблица 3
Частота пищеводных жалоб у больных СД 2 и ГЭРБ

Характер жалоб	Группы больных			
	1-я группа (n=26)		2-я группа (n=29)	
	абс.	%	абс.	%
Отсутствие жалоб	5	19,2*	12	41,4
Изжога	20	76,9*	13	44,8
Регургитация кислым	15	57,7*	10	34,5
Боль за грудиной	8	30,8*	6	20,7
Дисфагия	6	23,1	5	17,2
Одинофагия	6	23,1	5	17,2
Тошнота	14	53,8*	9	31
Слюнотечение	3	11,5	4	13,8

* $p < 0,05$ между группами. То же в табл. 4.

составляли $1,36 \pm 0,08$, что соответствовало умеренной гиперацидности, во 2-й $-1,89 \pm \pm 0,11$, $p < 0,05$), и это соответствовало его нормацидному состоянию. В антральном отделе желудка у больных обеих групп имело место компенсаторное ощелачивание ($pH\ 4,48 \pm 0,21$ и $4,56 \pm 0,42$ соответственно; $p > 0,05$).

При эндоскопическом исследовании (табл.4) в 1-й группе достоверно чаще, чем в группе 2, выявляли эрозивный эзофагит (у 50%) и язвы пищевода. У всех пациентов с эндоскопически негативной ГЭРБ при гистологическом исследовании биоптатов слизистой пищевода были об-

Таблица 4
Результаты эндоскопического исследования пациентов с СД 2 и ГЭРБ

Стадии ГЭРБ	1-я группа (n=26)		2-я группа (n=29)	
	абс.	%	абс.	%
I эндоскопически негативная	2	7,7*	8	27,6
II рефлюкс- эзофагит	6	23,1*	9	31
III эрозивный эзофагит	13	50*	10	34,5
IV язва пищевода	5	19,2*	2	6,9

наружены воспалительные изменения. Гистологическая картина в целом представляла собой пролиферацию или дистрофию покровного эпителия, расширение межклеточных пространств в базальном слое эпителия, очаговую или диффузную лимфоплазмодитарную инфильтрацию слизистой, эрозии, паракератоз в эпите-

лиоцитах, склероз подслизистого слоя. Данные изменения соответствовали описанным ранее в литературе структурным нарушениям при эндоскопически негативной ГЭРБ, определяемым у пациентов без СД [3].

Мы изучали инфицированность НР пациентов с сочетанием СД 2 и ГЭРБ (табл. 5). В биоптатах слизистой пищевода НР не был обнаружен ни у одного пациента, однако был выявлен в биопсийном материале слизистой оболочки желудка, причём у пациентов 1-й группы достоверно чаще — 75% и 61,1% соответственно ($p < 0,05$).

Наши исследования показали, что инсулинотерапия больных СД 2 вносит свои особенности в клинику инструментальную характеристику ГЭРБ. У больных СД 2, получавших инсулин, ГЭРБ наблюдалась достоверно чаще, чем в группе леченных СТП. Чтобы определить, является ли ин-

Таблица 5
Инфицированность НР в зависимости от вида сахароснижающей терапии

Показатели	1-я группа (n=16)		2-я группа (n=18)	
	абс.	%	абс.	%
НР (-)	4	25*	7	38,9
НР (+)	12	75*,**	11	61,1**

* $p < 0,05$ между группами 1 и 2, ** $p < 0,05$ внутри групп.

сулинотерапия независимым фактором риска развития ГЭРБ при СД 2, был рассчитан ОР события. Его значение составляло 1,72 (ДИ 95%: 1,33—2,26; $p = 0,024$), что свидетельствовало о достоверном влиянии назначения инсулина на формирование ГЭРБ при СД 2. У больных СД 2, получавших инсулин, были более выражены жалобы, связанные с пищеводом, чем в группе лиц с ИН СД 2. Отсутствие в назначениях больных СД 2 инсулина достоверно способствовало бессимптомному течению ГЭРБ (ОР = 2,03, ДИ 95%: 1,54 — 3,22; $p = 0,031$). У пациентов на фоне инсулина преобладали эрозивно-язвенные поражения слизистой пищевода. Получение инсулина оказалось фактором риска развития эрозивного эзофагита (ОР = 1,86, ДИ 95%: 1,42 — 2,97; $p = 0,019$). У пациентов с СД 2 и ГЭРБ отмечалось довольно высокая степень инфицированности НР слизистой желудка. Получавшие инсулин

больные СД 2 и ГЭРБ имели достоверно больший процент НР (+); риск инфицированности НРУ этих больных был высоким (ОР = 1,58, ДИ 95%: 1,22–2, 75; $p = 0,044$).

Имеются немногочисленные публикации о способности инсулина влиять на секрецию эндогенных гормонов пищеварительного тракта (гастрина, гастроинтестинального пептида и др.) и повышать кислотность желудка [4, 7].

Таким образом, в настоящее время, исходя из результатов представленной работы, можно рекомендовать врачам-интернистам учитывать особенности течения ГЭРБ у больных СД 2, зависящие от вида глюкозоснижающей терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев Ю.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в стадии рефлюкс-эзофagита: диагностика и терапия // Фарматека. — 2004. — № 13. — С. 34–38.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. — М.: Медицина, 2000. — С. 423–500.
3. Ильченко А.А., Селезнева Э.Я., Чукунова Б.З. Гастроэзофагеальный рефлюкс и характер гистологических изменений в пищеводе. Результаты суточного рН-мониторирования // Росс. гастроэнтерол. журн. — 2000. — № 4. — С. 121.
4. Казей Н.А. Диабетическая вегетопатия // Диабет. Образ жизни. — 1997. — № 4. — С. 12–14.
5. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2009. — № 6. — С. 4–12.
6. Логинов А.С., Васильев Ю.В. Патогенетические

аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Росс. гастроэнтерол. журн. — 1998. — № 2. — С. 5–9.

7. Федорченко Ю.Л. Хронические гастродуоденальные язвы у больных сахарным диабетом // Пробл. эндокринол. — 2003. — №1. — С. 7–12.

8. Locke G.R., Talley N.J., Weaver A.L. et al. A new questionnaire for gastroesophageal reflux disease // Mayo Clin. Proc. — 1994. — Vol. 69. — P. 539–547.

9. International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes. — Brussels: International Diabetes Federation, 2005.

10. Martinez S.D., Malagon I.B. Non-erosive reflux disease – acid reflux and symptom pattern // Aliment Pharmacol Ther. — 2003. — Vol. 17. — P. 537–545.

11. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrlas P., Dent J., Jones R. and the Global Consensus Group. Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 1900–1920.

Поступила 29.03.10.

GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND ITS INFLUENCE ON ANTIDIABETIC THERAPY IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Yu.L. Fedorchenko, N.V. Korneeva

Summary

Established were the peculiarities of the clinical presentation and course of gastroesophageal reflux disease in diabetes mellitus, depending on the type of antidiabetic therapy. It was found that the patients with type 2 diabetes who receive insulin have a higher incidence of gastroesophageal reflux disease, more prominent symptoms of the disease, and more often erosive forms of esophagitis and ulcers of the esophagus, as well as the presence of *H. pylori* in the gastric mucosa, compared with patients receiving oral antidiabetic drugs.

Key words: gastroesophageal reflux disease, esophagitis, diabetes, insulin therapy.

УДК 616.611–002.2:008.64–036.8: 615.225.2

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ С ПОЗИЦИИ НЕФРОПРОТЕКЦИИ

Арина Геннадьевна Щербакова, Ольга Николаевна Сигитова

Кафедра общей врачебной практики (зав. — проф. О.Н. Сигитова) Казанского государственного медицинского университета, e-mail: arina.scherbakova@gmail.com

Реферат

Изучено влияние терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента на функцию почек в зависимости от достижения и недостижения целевых уровней артериального давления. При лечении ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента с достижением целевых уровней артериального давления выявлено их нефропротективное действие

в виде замедления темпов снижения клубочковой фильтрации, улучшения гемодинамики в почке и липидного спектра по сравнению с таковыми у больных, не достигших целевых уровней артериального давления.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хронический гломерулонефрит, скорость клубочковой фильтрации.