

*Н. В. Корнеева, Ю. Л. Федорченко*

## **ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНА НА ТЕЧЕНИЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА.**

ГОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет», Хабаровск

В настоящее время сахарный диабет (СД), без преувеличения, занимает одну из драматических страниц мировой медицины. Эта патология является одной из наиболее важных проблем здравоохранения, она бросает вызов в равной степени, как эндокринологам, так и врачам других специальностей. В России по данным ВОЗ прогнозируется рост числа больных СД с 4,6 млн в 2000 году до 5,3 млн к 2030 году [1].

Гастроэнтерологические аспекты СД исследованы значительно хуже, чем изменения сердца, сосудов, почек. Это касается, в первую очередь, патологии верхних отделов пищеварительного тракта, в частности заболеваний пищевода [2].

Клинические исследования, посвященные изучению пищевода при сочетании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и СД, немногочисленны, а результаты их требуют обобщения и дополнения [3]. В частности, нет точных данных по частоте встречаемости, особенностям течения ГЭРБ при разных типах СД, в зависимости от длительности СД, характера сахароснижающей терапии. Многие патогенетические механизмы формирования ГЭРБ при СД освещены недостаточно.

В последние годы, все чаще, больным СД 2 типа (СД 2) назначается инсулинотерапия, в том числе по интенсивной схеме с сочетанием коротких и пролонгированных форм препарата. Это позволяет добиваться компенсации СД 2, снижать риск развития осложнений со стороны сердца, сосудов, почек. В то же время, в литературе имеются данные о неблагоприятном влиянии инсулина на течение ряда патофизиологических процессов в желудочно-кишечном тракте у больных СД. В частности, введение инсулина повышает желудочную секрецию соляной кислоты, уменьшает регенераторный потенциал слизистой желудка [2]. Нами, ранее, было показано неблагоприятное влияние инсулинотерапии на течение гастродуоденальных язв у больных СД 2, на эффективность их лечения и динамику заживления [4]. Вопрос о том, как влияет инсулинотерапия на развитие и течение ГЭРБ при СД 2, оставался без ответа.

Цель нашего исследования состояла в определении особенностей клиники и течения ГЭРБ при СД 2 в зависимости от вида сахароснижающей терапии, в первую очередь, лечения инсулином.

**Материал и методы.** Под нашим наблюдением находилось 180 больных СД 2 (123 женщин и 67 мужчин), средний возраст —  $57,4 \pm 7,6$  года. Диагноз СД был установлен пациентам согласно классификации и критериям ВОЗ (2005). Инсулинотерапию получали 68 больных СД 2, 91 пациент принимал сахароснижающие таблетированные препараты (СТП) разных групп. Мы не включали в исследование пациентов СД 2, находящихся только на диабетической диете, так как у них была легкая форма СД. По уровню гликемии больные были в стадии компенсации или субкомпенсации. Всем пациентам с СД проводилось общеклиническое обследование, а также суточная рН-метрия пищевода и

желудка на аппарате «Гастроскан 24» («Исток-Система, г. Фрязино) по стандартной методике [5]. На основании жалоб и данных рН-метрии, согласно рекомендациям Монреальского соглашения (2005), устанавливался диагноз ГЭРБ [6]. В дальнейшем, пациентам с СД 2 и ГЭРБ проводилось эндоскопическое исследование со взятием биопсии из 3-х и более участков слизистой оболочки пищевода и желудка. Использовали эндоскопическую классификацию ГЭРБ (по Ю. В. Васильеву, 2004) [7]. Проводили изучение степени контаминации *N. pylori* (НР) слизистой пищевода и желудка гистологическим и уреазным методами. Из обследования исключались больные СД 2 с другими заболеваниями пищевода, клинически значимыми болезнями ЖКТ, с тяжелой сердечной и почечной недостаточностью, кетозом.

В качестве контрольной группы было обследовано, по вышеприведенной схеме, 74 человека, не страдающих СД, для выявления у них ГЭРБ.

Все пациенты давали письменное согласие на проведение обследования по предложенному алгоритму. Структура соглашения соответствовала официально принятой.

Статистический анализ проводился с использованием программ Excel 2007, Statistic 6.0., с расчетом двухвыборочного и парного критерия Стьюдента, непараметрическим анализом в выборках с малым количеством наблюдений. Для подсчета уровня значимости двумерных таблиц качественных показателей 2×2 использован метод  $\chi^2$  (хи-квадрат) Пирсона. Применялся расчет относительного риска события (ОР) с представлением доверительного интервала (ДИ) 95%. Все статистические гипотезы рассматривались как двусторонние с уровнем значимости 0,05.

**Результаты и обсуждение.** Ведущее значение в диагностике ГЭРБ у больных СД 2 имело суточное рН мониторингирование пищевода, при котором определяли патологический гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР). Этого было достаточно, согласно Монреальским рекомендациям по ГЭРБ (2005), для постановки диагноза. Мы учитывали и пищеводные жалобы больных на изжогу, регургитацию кислым, одинофагию и др., которые должны быть у пациента не менее 1-го раза в неделю на протяжении года. Но только ориентироваться по пищеводным жалобам, как это бывает при скрининговых исследованиях по выявлению ГЭРБ среди населения, мы не могли, так как часть пациентов, при наличии патологического ГЭР, жалоб не предъявляла. Данные рН-метрии пищевода представлены в табл. 1.

Таблица 1. Показатели рН-метрии пищевода у больных СД 2

Показатель	Норма	СД 2, n = 190		Контроль n = 74
		ИЗСД 2 n = 68	ИНЗСД 2, n = 91	
рН < 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

\* — достоверность различий с контролем,  $p < 0,05$ .

– — достоверность различий между ИЗСД 2 и ИНЗСД 2,  $p < 0,05$ .

Отмечено, что число больных с патологическим ГЭР в группе инсулинзависимого СД 2 (ИЗСД 2) было достоверно больше, чем в группе инсулиннезависимого СД 2 (ИНЗСД 2) и в контроле (40,6%, 32,1% и 24,3% соответственно,  $p < 0,05$ ). У лиц с ИЗСД 2 все показатели, в том числе показатель De Meestery (интегральная составляющая всех нарушений), свидетельствующие о закислении пищевода вследствие желудочного рефлюкса, превышали значения в контрольной группе и при ИНЗСД 2. В свою очередь, параметры рН-метрического исследования при ИНЗСД 2, так же достоверно превышали данные по контрольной группе.

В дальнейшем, были сформированы две группы пациентов с СД 2 и ГЭРБ: в 1-ю вошли лица, которые получали инсулин (как монотерапия, так и в сочетании с СТП — 26 человек), во 2-ю группу были включены больные, получавшие только СТП (39 человек). Сравнительная характеристика данных групп представлена в табл. 2.

Таблица 2. Сравнительная характеристика 1-й 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
НbA 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

\* — НbA 1c –гликированный гемоглобин.

Группы 1 и 2 были сравнимы между собой. Отличием была более частая ретинопатия у пациентов 1-й группы. Основное различие между пациентами 1-й и 2-й групп состояло в виде сахароснижающей терапии.

Был проведен сравнительный анализ пищеводных жалоб пациентов 1-й и 2-й групп обследованных (табл. 3).

В 1-й группе пациентов СД 2, получающих инсулин, достоверно чаще наблюдались такие жалобы, как изжога, регургитация кислым, боль за грудиной, связанная с приемом пищи, тошнота, по сравнению со 2-й группой больных СД 2, которые принимали СТП. Среди лиц 1-й группы оказалось достоверно меньше больных ГЭРБ, у которых отсутствовали пищеводные жалобы, в отличие от 2-й группы (19,2% и 41,4% соответственно,  $p < 0,05$ ).

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

\* — достоверность различий между группами,  $p < 0,05$ .

Во время проведения больным СД 2 и ГЭРБ рН-метрического обследования, наряду с изучением внутрипищеводной рН, было обращено внимание на показатели внутрижелудочной кислотности. У пациентов 1-й группы средние значения рН тела желудка составили  $1,36 \pm 0,08$ , что соответствовало умеренной гиперацидности. Во 2-й группе больных рН тела желудка была достоверно выше ( $1,89 \pm 0,11$ ,  $p < 0,05$ ), и это соответствовало его нормацидному состоянию. В антральном отделе желудка у обеих групп имела место компенсация ощелачивания (рН —  $4,48 \pm 0,21$  и  $4,56 \pm 0,42$ , соответственно,  $p > 0,05$ ).

Была поставлена задача оценить эндоскопическую картину изменений пищевода в обследованных группах больных (табл. 4).

Таблица 4. Результаты эндоскопического исследования пациентов с СД 2 и ГЭРБ

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

\* — достоверность различий между группами,  $p < 0,05$ .

Отмечено, что в 1-й группе достоверно чаще выявляли эрозивный эзофагит и язвы пищевода, чем в группе 2. При этом эрозивный эзофагит наблюдался в 50 % случаев в 1-й группе. Эндоскопически негативная ГЭРБ и простой рефлюкс—эзофагит встречались чаще у лиц 2-й группы, получающих СТП. Различия между группами были достоверны. Следует отметить, что у всех пациентов с эндоскопически негативной ГЭРБ, при гистологическом исследовании биоптатов слизистой пищевода, были обнаружены воспалительные изменения. Гистологическая картина, в целом, представляла собой пролифера-

цию или дистрофию покровного эпителия, расширение межклеточных пространств в базальном слое эпителия, очаговую или диффузную лимфоплазмодитарную инфильтрацию слизистой, эрозии, паракератоз в эпителиоцитах, склероз подслизистого слоя.

До настоящего времени нет однозначного мнения о связи инфекции НР с развитием проявлений ГЭРБ. Одни исследования свидетельствуют об отсутствии влияния НР-статуса больных на риск развития ГЭРБ [8]. Другие авторы сообщают о более легком течении ГЭРБ у НР-позитивных больных [6, 9]. Но в представленных исследованиях речь шла о больных только ГЭРБ.

Мы провели изучение инфицированности НР пациентов с сочетанием СД 2 и ГЭРБ. Отметим, что в биоптатах слизистой пищевода ни у одного пациента НР не был обнаружен. При исследовании желудочных биоптатов НР определялся с различной частотой в группе 1 и 2 (табл. 5).

**Таблица 5. Инфицированность НР больных СД 2 и ГЭРБ в зависимости от вида сахароснижающей терапии**

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

\* — достоверность различий между группами,  $p < 0,05$ .

- — достоверность различий внутри групп НР(-) и НР(+),  $p < 0,05$ .

Как видно из табл. 5, в 1-й группе пациентов достоверно чаще выявляли НР инфекцию, чем у лиц из 2-й группы (75% и 61,1 % соответственно,  $p < 0,05$ ). Кроме того, в группах 1 и 2 число больных, инфицированных НР, было достоверно больше, чем НР — негативных.

Таким образом, проведенное исследование по изучению течения ГЭРБ у больных СД 2 в зависимости от вида сахароснижающей терапии показало, что инсулинотерапия больных СД 2 вносит свои особенности в клинко-инструментальную характеристику ГЭРБ.

В первую очередь мы убедились, что у больных СД 2, которые получали инсулин, ГЭРБ наблюдалась достоверно чаще, чем в группе с СД 2, леченных СТП. Для того, чтобы определить, является ли инсулинотерапия фактором риска развития ГЭРБ при СД 2, был рассчитан показатель ОР события. Его значение составило 1,72 (ДИ 95%: 1,33–2,26,  $p = 0,024$ ), и это свидетельствует о достоверном влиянии назначения инсулина на формирование ГЭРБ при СД 2.

У больных СД 2, получавших инсулин, более тяжело протекала клиника ГЭРБ, с большей выраженностью пищеводных жалоб, чем в группе лиц с инсулиннезависимым СД 2. Оказалось, что отсутствие в назначениях больных СД 2 инсулина, достоверно способствует бессимптомному течению ГЭРБ (ОР = 2,03, ДИ 95%: 1,54–3,22,  $p = 0,031$ ).

Назначение инсулина больным СД 2 способствовало и более тяжелым эндоскопическим проявлениям ГЭРБ. У данных пациентов преобладали эрозивно-язвенные пораже-

ния слизистой пищевода. Применение инсулина оказалось фактором риска эрозивного эзофагита (ОР = 1,86, ДИ 95%: 1,42–2,97,  $p = 0,019$ ).

У пациентов с СД 2 и ГЭРБ отмечалась довольно высокая степень инфицированности НР слизистой желудка. Данный показатель тоже имел зависимость от вида сахароснижающей терапии. Получавшие инсулин больные СД 2 и ГЭРБ имели достоверно больший процент лиц НР(+), риск инфицированности НР у этих больных был высоким (ОР = 1,58, ДИ 95%: 1,22–2,75,  $p = 0,044$ ).

На вопрос о том, почему назначаемый больным СД инсулин, так неблагоприятно влияет на течение ГЭРБ, можно получить лишь далеко неполный ответ.

Причины такого действия инсулина, в определенной степени, объясняются результатами настоящего исследования. У больных СД 2 с ГЭРБ, получавших инсулин, рН-метрическое исследование пищевода обнаружило более выраженные изменения, которые заключались в большей частоте патологического ГЭР, что свидетельствует о моторных нарушениях нижнего пищеводного сфинктера, большего времени суточного закисления в просвете пищевода. В свою очередь, это связано с повышенной интрагастральной кислотностью у лиц, получающих инсулин, что также было выявлено посредством рН-метрии желудка. То, что инсулин способен через свои связи с эндогенными гормонами пищеварительного тракта (гастрином, гастроинтестинальным пептидом и др.) повышать кислотность желудка, показано в немногочисленных исследованиях [4]. Вероятно, есть и другие причины неблагоприятного влияния инсулина на течение ГЭРБ при СД. Они требуют дальнейшего выяснения.

В настоящее же время, основываясь на результатах данной работы, необходимо учитывать особенности течения ГЭРБ у больных СД 2 в зависимости от вида сахароснижающей терапии.

## Литература

1. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология. М., 2000. С. 423.
2. Казей Н. А. Диабетическая вегетопатия // Диабет. Образ жизни. 1997. № 4. С. 12.
3. Кокина Н. И. Особенности клиники, диагностики и лечения рефлюксной болезни пищевода, сочетающейся с сахарным диабетом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998.
4. Федорченко Ю. Л. Хронические гастродуоденальные язвы у больных сахарным диабетом // Проблемы эндокринологии. 2003. № 1. С. 7.
5. Ильченко А. А., Селезнева Э. Я., Чукунова Б. З. Гастроэзофагеальный рефлюкс и характер гистологических изменений в пищеводе // Рос. гастроэнтерол. журн. 2000. № 4. С. 121.
6. Лазебник Л. Б., Маширова А. А., Бордин Д. С. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги // Эксп. и клин. гастроэнтерол. 2009. № 6. С. 4–12.
7. Васильев Ю. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в стадии рефлюкс-эзофагита: диагностика и терапия // Фарматека. 2004. № 13. С. 34–38.
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. Martínez S. D., Malagon I. B. Non-erosive reflux disease — acid reflux and symptom pattern // Aliment. Pharmacol. Ther. 2003. Vol. 17. P. 537–545.

Статья поступила в редакцию 10 февраля 2011 г.