активность заболевания. Сочетанная В+С-инфекция является значимым фактором риска развития выраженного склероза и цирроза печени.

Таким образом, на основании результатов исследований и литературных данных можно заключить, что при хронических вирусных гепатитах деструктивный процесс в печени, ведущий к прогрессирующему фиброзу и циррозу органа, обусловлен цитокинопосредованными механизмами.

Литература

1. *БуеверовА.О.//Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998. — № 5. — С. 18-21.*
2. *Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С.//Цитокины и воспаление. — 2003. — Т. 2, № 3. — С. 20-35.*
3. *Ивашкин В. Т.//Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998. — № 5. — С. 13-17.*
4. *Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. — М.: Гоэтар Медицина, 1999.*
5. *ЯрилинА.А.//Иммунология. - 1997. -№5.- С. 7-13*
6. *BerenguerM., Wright T.L.//Gut. - 1998. - Vol. 42. - P. 456-458.*

Поступила в редакцию 10.11.04.

CLINICOPATHOLOGIC AND IMMUNOLOGIC PARALLELS UNDER CHRONIC VIRAL HEPATITIS

Yu. V. Kaminsky, L.F. Sklyar, E. V. Markelova, O.G. Polushin
Vladivostok State Medical University

Summary — Based on 37 observations the authors have studied the level of local cytokines in supernatants of liver biopsies under the conditions of chronic viral hepatitis and showed correlations between the levels of different cytokines and the degree of inflammatory manifestation and sclerosis. They came to a conclusion about cytokine-mediated mechanisms of necrotic inflammatory and fibroplastic processes in liver under chronic viral hepatitis.

Pacific Medical Journal, 2005, No. 1, p. 17-20.

УДК 616.329-002-008.843.3]-06:616.379-008.64:616.33-002.44

Ю.Л. Федорченко

ГАСТРОЭЗОФАГИАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ И ПРИ ЕГО СОЧЕТАНИИ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Дальневосточный государственный медицинский университет (г. Хабаровск)

Ключевые слова: рефлюксная болезнь, сахарный диабет, язвенная болезнь.

В последние годы гастроэзофагиальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) привлекает к себе внимание гастроэнтерологов всего мира. Это обусловлено широкой распространенностью данного заболевания среди взрослого населения развитых стран [7, 12]. Кроме того, ГЭРБ стоит в ряду болезней, которые существенно ухудшают качество жизни трудоспособного населения [9].

Со времени Генвальдского соглашения по ГЭРБ (Бельгия, 1999) в отечественной гастроэнтерологии изменились представления об этой патологии. Значительным шагом вперед было принятие на IV съезде научного общества гастроэнтерологов России «Московского соглашения 2004» по диагностике и лечению кислотозависимых заболеваний, в том числе ассоциированных с *Helicobacter pylori*. В данном соглашении ГЭРБ рассматривается как прогрессирующее заболевание с обязательным воспалительно-дегенеративным поражением пищевода (на ранней стадии болезни эзофагит может не определяться) [5].

Известно, что в основе этого заболевания лежит патологический гастроэзофагиальный 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 [5, 11]. Одним из тяжелых заболеваний, способных поразить вегетативную нервную систему человека, является сахарный диабет (СД) [1]. Диабетическая полинейропатия и автономная нейропатия стоит в числе серьезных осложнений этого эндокринного заболевания [2, 6, 8]. В литературе, посвященной поражению пищевода при СД, в основном речь идет о дискинезии, дисфагии и нет данных о развитии ГЭРБ [4, 13, 14].

Ранее было установлено, что при СД I и II типов чаще, чем в общей популяции, встречаются хронические гастродуоденальные язвы (в 11,2% случаев) [10]. Одними из основных жалоб больных с сочетанием СД и язвенной болезни (ЯБ) являются изжога и отрыжка кислым, при этом повышенная кислотность содержимого желудка, по данным pH-метрии, встречается существенно реже, чем вышеназванные жалобы. Это позволяло предположить развитие патологического гастроэзофагеального рефлюкса у данных пациентов. Следует отметить, что в литературе не найдено работ, в которых бы затрагивалась подобная проблема.

Цель исследования состояла в выявлении ГЭРБ у больных СД и при сочетании СД и ЯБ. Выбор двух вышеназванных групп пациентов был обусловлен также желанием проследить, как изменяется частота и клиника ГЭРБ при присоединении к СД ЯБ.

Обследовано 68 больных СД. СД I типа диагностирован у 32 (возраст 32,8±4,6 года), СД II типа — у 36 человек (возраст 54,8±7,1 года). В исследование не включали больных, которые страдали хроническими или острыми, клинически проявляющимися заболеваниями гастродуоденальной зоны. Каждому типу СД соответствовала своя контрольная группа практически здоровых лиц, примерно равного возраста и пола (всего 22 человека).

На следующем этапе работы было обследовано 88 больных СД и ЯБ в возрасте от 24 до 70 лет. Из них СД I типа страдали 30 (возраст 34,5±5,7 лет), СД II типа — у 58 человек (возраст 56,4±7,4 года). У 46 пациентов язвы локализовались в желудке, а у 42 — в 12-перстной кишке. В группе больных СД II типа 20 пациентов имели инсулинопотребную форму болезни. В качестве группы сравнения обследовано 52 пациента только с ЯБ, при этом для каждого типа СД был свой контроль соответствующего пола и возраста.

Следует отметить, что все больные СД находились в стадии компенсации или субкомпенсации по уровню гликемии. Среднее значение сахара в крови составляло 10,4±2,8 ммоль/л, ацетон в моче во всех случаях отсутствовал. У всех обследуемых получено письменное согласие на проведение pH-метрии.

Пациенты прошли общее клиническое обследование, включавшее сбор жалоб и анамнеза. Для pH-метрии использован прибор «Гастроскан-24» (ПО «Исток-система» г. Фрязино). Применялись трехканальные зонды, которые позволяли измерять водородный показатель одновременно в различных участках гастродуоденальной зоны, в том числе в нижней трети пищевода. Для этой цели один из электродов устанавливается в пищеводе на 3-4 см выше нижнего пищеводного сфинктера. Положение зонда контролировали с помощью ультразвукового исследования пищевода и по величине водородного показателя. Данные pH-метрии регистрировались в процессе 24-часового наблюдения. В дальнейшем с помощью компьютерных программ проводился анализ полученных данных. Использовали стандартный протокол De Meestery по оценки pH-метрических кривых [3].

Известно, что гастроэзофагиальным рефлюксом считается заброс содержимого желудка в пищевод, когда pH на 3-4 см выше нижнего пищеводного сфинктера становится ниже 4 ед. (в норме pH здесь 4-6 ед.). В нормальных условиях существует вероятность заброса кислого содержимого в пищевод, при этом происходит его быстрое ощелачивание. Если в течение суток общая доля времени, когда pH в пищеводе становиться менее 4 ед., составляет 4,5% и более, то этот рефлюкс считается патологическим. Кроме данного показателя рассчитывали еще ряд параметров, позволяющих диагностировать или исключить патологический рефлюкс. Это число рефлюксов, зафиксированных за сутки, показатель De Meestery (интегративная величина, учитывающая число эпизодов рефлюкса и их длительность), самый длительный рефлюкс, пищеводный клиренс (отношение времени с pH<4 ед. к числу рефлюксов за этот период времени).

Исследование начинали утром, натощак. Накануне, за 48 часов до процедуры, больной прекращал прием любых лекарственных препаратов. Всем пациентам исследуемой и контрольной групп, у которых выявляли патологический рефлюкс, проводили эзофагоскопию для визуальной оценки изменений слизистой оболочки пищевода.

Диагноз ГЭРБ устанавливали согласно рекомендациям Генвальдского и Московского соглашений. Выделяли негативную форму болезни (без видимых эндоскопических изменений) и ГЭРБ с эзофагитом. Степень повреждения пищевода оценивали согласно классификации Savary-Miller (1978) в модификации Carisson et al. [12]. Определяли 4 степени тяжести эзофагита. Статистический анализ проводился с использованием программ Excel 2000 и Statistic 5.773.

При изучении жалоб пациентов с СД оказалось, что только 6 человек (8,8%) из 68 больных предъявляли жалобы на изжогу, отрыжку кислым и боли в области нижней трети грудины, проходящие от приема пищи или антацидов. Причем данные жалобы возникали троекратно или чаще на протяжении недели. Среди этих пациентов у 4 был СД I типа (12,5% от всех больных диабетом данного типа) и у 2 — СД II типа (5,5% от лиц с этим типом диабета). В группе контроля из 22 человек вышеназванные жалобы предъявлял только один (4,5%).

У больных СД I типа показатели pH-метрии пищевода (доля времени с pH<4 и число рефлюксов за 24 часа) в среднем оказались достоверно выше, чем в норме и в группе контроля по этому типу диабета. Количество больных с патологическим рефлюксом, что эквивалентно ГЭРБ, среди пациентов СД I типа также было выше, чем в контроле (18,8% и 10% соответственно). В группе больных СД II типа основные показатели pH-метрии в среднем имели более высокие значения, свидетельствующие о патологических забросах кислого содержимого желудка в пищевод, чем в норме или у контрольной группы по этому типу диабета. Так же как и в предыдущей группе, среди больных СД II типа было достоверно больше лиц с выявленным патологическим рефлюксом, а значит, с ГЭРБ, чем в контроле (19,4% и 8,3% соответственно). Не было выявлено различий в pH-метрических показателях между больными с СД I и II типов (табл. 1).

Обращало на себя внимание несоответствие числа больных СД, которые предъявляли диспепсические жалобы, характерные для ГЭРБ, и числа лиц с патологическим рефлюксом, выявленным при pH-метрии. При диабете I типа из 6 больных ГЭРБ только 4 предъявляли диспепсические жалобы. В группе СД II типа лишь 2 человека из 7 имели клиническое проявление болезни. Эти результаты свидетельствуют в пользу того, что при СД, особенно II типа, течение ГЭРБ может быть бессимптомным.

При проведении пациентам с СД и ГЭРБ эзофагоскопии было установлено, что в группе диабета I типа у 2 из 6 человек имелись признаки эзофагита I-II степени, у остальных рефлюксную болезнь можно было оценивать как эндоскопически негативную. Среди пациентов с СД II типа негативная форма ГЭРБ встретилась в 3 случаях, а в 4 диагностирован эзофагит I-II степени. В контрольных группах у всех пациентов с ГЭРБ регистрировалась негативная форма заболевания.

Таблица 1

Показатели pH-метрии у больных СД

Показатель	Норма	СД I типа	Контроль по СД I типа	СД II типа	Контроль по СД II типа
Доля времени с pH<4 ед., %	<4,5	9,4±1,1[1]	4,3±1,1	12,3±2,11	6,2±1,4
Число рефлюксов за 24 часа	<46,9	56,2±2,71	40,3±3,8	88,3±6,71	50,2±6,9
Кол-во больных с патологическим рефлюксом, абс./%	—	6/18,8	1/10,0	7/19,4	1/8,3

[1] - различие достоверно по сравнению с контролем.

Таблица 2

Результаты суточной pH-метрии у больных СДиЯБ

Показатель	СД I типа		Контроль по СД I типа		СД II типа		Контроль по СД II типа	
	ЯБ желудка	ЯБ 12-перстной кишки	ЯБ желудка	ЯБ 12-перстной кишки	ЯБ желудка	ЯБ 12-перстной кишки	ЯБ желудка	ЯБ 12-перстной кишки
Доля времени с pH<4 ед.	29,4±2,21	22,9±2,[1]	18,3±2,3	6,8±1,3	38,2±3,1[1,2]	29,2±4,21	22,4±2,6	10,7±2,1
Число рефлюксов с pH<4 ед.	122,3±7,2[2]	76,2±8,4	94,3±8,2	62,1±7,7	134,1±8,[1]1,[2]	99,8±6,21	105,3±8,6	79,2±5,2
Показатель De Meester	56,4±4,51	44,3±5,21	34,2±4,4	28,4±4,1	66,4±7,[1]	54,3±7,71	49,3±5,1	32,2±4,4
Кол-во больных с патологическим рефлюксом, абс./%	5/41,7	6/33,3	3/25,0	2/14,3	19/55,9	10/41,7	3/25,0	3/21,4

[1] - достоверность различий с контролем.
[2] - достоверность различий между ЯБ желудка и 12-перстной кишки.

При обследовании больных СД и ЯБ в ходе анализа диспепсического и болевого синдромов установлено, что в группе пациентов с СД I типа и ЯБ жалобы на изжогу, отрыжку кислым, боли за грудиной, проходящие от приема пищи и антацидов, предъявляли 13 человек (43,3%). Это более высокий процент, чем в контрольной группе (только лица с ЯБ), — 10 человек (38,4%). Среди больных СД II типа и ЯБ вышеперечисленные жалобы предъявляли лишь 19 человек (32,7%), что соответствовало контрольной группе по этому типу диабета (34,6%).

При суточной pH-метрии у больных с сочетанием СД и ЯБ отмечено, что в группе диабета I типа было достоверно по отношению к норме и к контролю увеличено число рефлюксов, в том числе патологических. Внутри этой группы не выявлено различий в показателях при различной локализации язвенных дефектов, за исключением большего числа рефлюксов при желудочном, а не дуоденальном расположении язв — 41,7 и 33,3% соответственно. У пациентов с СД II типа также достоверно были повышены показатели внутрипищеводной кислотности и количество рефлюксов по сравнению с нормой и контролем. Кроме того, у лиц с диабетом II типа и с желудочными язвами отмечено достоверно большее число патологических рефлюксов, чем у больных ЯБ 12-перстной кишки — 55,9 и 41,7% соответственно (табл. 2).

Число лиц с диспепсическими жалобами, свидетельствующими о поражении нижней трети пищевода, при сочетании СД I типа и ЯБ примерно соответствовало числу пациентов с выявленными при pH-метрии патологическими рефлюксами (32,7 и 36,5% соответственно). Среди лиц с СД II типа и ЯБ пациентов с выявленным гастроэзофагеальным рефлюксом было достоверно больше, чем тех, кто предъявлял данные жалобы (50 и 32,7% соответственно). Таким образом, при СД II типа, сочетающемся с ЯБ, создаются предпосылки для бессимптомного течения ГЭРБ (рис. 1).

Пищеводная pH-метрия позволила выяснить функциональное состояние этой области желудочно-кишечного тракта. У больных СД I типа и ЯБ более чем в половине случаев (54,5%) ГЭРБ имелись признаки эзофагита I или II степени, эзофагит III и IV степени не встречался. У 45,5% этих пациентов ГЭРБ была эндоскопически негативной. В контрольной группе по СД I типа только у 1 больного из 4 имелись признаки эзофагита I степени, у остальных ГЭРБ оценена как негативная. Среди пациентов с СД II типа и ЯБ было больше лиц с негативной ГЭРБ, чем с признаками

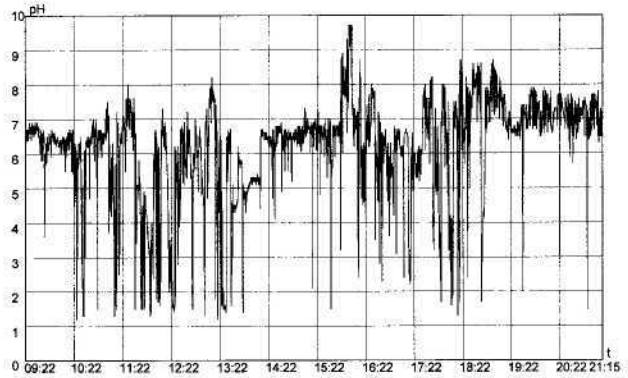

Рис. 1. pH-метрия пищевода при СД и ЯБ.
Фрагмент диаграммы больного В., 37лет: СД I типа в сочетании с ЯБ 12-перстной кишки, множественные патологические гастроэзофагеальные рефлюксы.

эзофагита **I-II** степени (58,6 и 37,9% соответственно). В данной группе только у 1 больного был эзофагит с более тяжелым течением. По сравнению с группой СД I типа, в группе СД II типа с ЯБ и ГЭРБ отмечено больше лиц с негативной формой рефлюксной болезни (45,5 и 58,6% соответственно). В контрольной группе по СД II типа (только с ЯБ) было такое же соотношение позитивной и негативной ГЭРБ, что и в исследуемой (табл. 3). Для решения вопроса о влиянии сахароснижающей терапии на состояние нижнего пищеводного сфинктера были проанализированы результаты pH-метрии в группе СД II типа с ЯБ, получавших и не получавших инсулин. Оказалось, что у пациентов с инсулинопотребной формой диабета и ЯБ ГЭРБ встречалась чаще (60 и 44,7% соответственно). Это может свидетельствовать о неблагоприятном влиянии инсулинотерапии на функцию нижнего пищеводного сфинктера.

Таким образом, у больных СД I и II типов ГЭРБ наблюдается с частотой 18,8 и 19,4% соответственно. Это чаще, чем в общей популяции, что, вероятно, обусловлено неблагоприятным влиянием диабетической автономной нейропатии на функцию нижнего пищеводного сфинктера. Поражением данного отдела нервной системы можно объяснить и частое бессимптомное течение ГЭРБ у больных СД (особенно при СД II типа). При проведении пациентам с СД и ГЭРБ пищеводной эндоскопии у половины обследованных выявлены признаки эзофагита I или II степени, у остальных ГЭРБ была негативной. При сочетании СД с ЯБ ГЭРБ развивается чаще, чем у больных только СД. Частота рефлюксной болезни зависит от типа диабета и локализации язвенного дефекта. При сочетании СД I типа и ЯБ 12-перстной кишки ГЭРБ выявлялась в 33,3% случаев, при СД II типа и ЯБ желудка отмечена самая высокая частота ГЭРБ (55,9%). При желудочных язвах независимо от типа диабета ГЭРБ также встречается чаще, чем при дуоденальных. Обращало на себя внимание и то, что при сочетании СД II типа и ЯБ почти в 62% случаев ГЭРБ протекала бессимптомно, что могло быть связано с висцеральной нейропатией, которая часто развивается при диабете этого типа, особенно у лиц, имевших длительный анамнез болезни.

Таблица 3

Результаты эндоскопии у больных СД и ЯБ с ГЭРБ

Группа больных	Число лиц с эндоскопически негативной ГЭРБ		Число лиц с эзофагитом I-II ст.		Число лиц с эзофагитом I-IVст.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
СД I и ЯБ	5	45,5	6	54,5	–	–
Контроль по СД I	4	80,0	1	20,0	–	–
СД II и ЯБ	17	58,6	11	37,9	1	3,4
Контроль по СД II	3	50,0	2	33,3	1	16,7

Эндоскопическое обследование показало, что в 45,5% при СД I типа и в 58,6% при СД II типа встречалась эндоскопически негативная ГЭРБ. У остальных пациентов определялся эзофагит в основном I и II степени. Не было случаев осложненного течения ГЭРБ. Интерес представляют и данные, свидетельствующие о том, что при инсулинопотребном диабете II типа в сочетании с ЯБ достоверно чаще развивается ГЭРБ, чем при диабете, леченном диетой и/или сахароснижающими пероральными препаратами.

Литература

1. *Балаболкин М.И. Сахарный диабет. — М.: Медицина, 1994.*
2. *Баранская Е.К. Болезни органов пищеварения при эндокринной патологии. — М.: Медицина, 1989.*
3. *Вержбицкий Ф.Р., Циммерман Я.С. // Клин. медицина. - 1991. - № 10. - С. 100-102.*
4. *Геллер Л.И. Патология внутренних органов при сахарном диабете. — М.: Медицина, 1975.*
5. *Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. //Российский медицинский журнал. — 1996. — № 5. — С. 11-14.*
6. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. — М.: Медицина, 2000.*
7. *Ильченко А.А., Селезнева Э.Я., Чикунова Б.З.//Российский гастроэнтерол. журн. — 2000. — № 4. — С. 121.*
8. *Казей Н.А. // Диабет. Образ жизни. — 1997. — №4.-С. 12-14.*
9. *Логинов А.С., Васильев Ю.В. //Российский гастроэнтерологический журнал. — 1998. — № 2. — С. 5-9.*
10. *Федорченко Ю.Л. // Проблемы эндокринологии. — 2003.-№1.-С.7-12.*
11. *Чернякевич С.А. //Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998. — № 2. — С. 33-39.*
12. *Martinez S.D., Malagon I. B. // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2003. - No. 17. - P. 537-545.*
13. *Perdichimi G. // Scand. J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 27, No. 3. - P. 233-237.*
14. *Tripathy A., Satpathy B. // J. Indian. Med. Ass. — 1988. - Vol. 50. - P. 13.*

Поступила в редакцию 12.04.04.

GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE UNDER INSULAR DIABETES AND IN COMBINATION WITH STOMACH ULCER

Yu.L. Fedorchenko
Far-Eastern State Medical University (Khabarovsk)

Summary — 68 patients suffering from insular diabetes and 88 patients having insular diabetes in combination with stomach ulcer underwent daily pH metering of oesophagus and esophagoscopy to diagnose gastroesophageal reflux disease. In the course of examination gastroesophageal reflux disease was confirmed for 18,8% of patients suffering from type I diabetes and 19,4% of patients with type II diabetes. The author has ascertained that the patients suffering from insular diabetes associated with stomach ulcer had had gastroesophageal reflux disease more often. If the patients had insular dependent diabetes of type II associated with stomach ulcer, then gastroesophageal reflux disease was, mostly, diagnosed and in a half of disease cases was characterized by asymptomatic disease course.

Pacific Medical Journal, 2005, No. 1, p. 20-23.