

**На правах рукописи**

**УДК: 616.43-329-002**

**Кахраманова Диана Александровна**

**СОЧЕТАНИЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ  
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ  
И ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ**

14.01.04 – «Внутренние болезни»

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2012

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении Высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России).

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук **Юренев Георгий Леонидович**

**Научный консультант:**

Доктор медицинских наук, профессор **Мкртумян Ашот Мусаелович**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук **Бурков Сергей Геннадьевич**

доктор медицинских наук, профессор **Недосугова Людмила Викторовна**

**Ведущая организация**

Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Защита состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2012 года в « \_\_\_\_ » часов на заседании диссертационного совета Д 208.041.01 при ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России (127473, Москва, ул. Делегатская 20, стр.1).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России (127206, Москва, ул. Вучетича, д. 10а).

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2011 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

Ющук Е.Н.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Проблема сахарного диабета (СД) уже многие годы привлекает к себе повышенное внимание исследователей и практических врачей многих стран мира. Это обусловлено значительной распространенностью данного хронического заболевания, ростом заболеваемости, инвалидизацией и сокращением продолжительности жизни пациентов. Многие эксперты считают СД болезнью цивилизации и относят его к числу важнейших медико-социальных проблем нынешнего века (Балаболкин М.И., 2000; Гуламов А.А., 2005). В России официально зарегистрировано более 3 млн. больных СД (Дедов И.И. и соавт., 2009).

Течение СД и его прогноз во многом определяются полнотой контроля над уровнем гликемии, от которого, в свою очередь, в значительной мере зависит вероятность развития таких типичных осложнений СД, как макро- и микроангиопатия, включая ретинопатию и нефропатию, а также нейропатия, поражающая периферическую, в том числе, и вегетативную нервную систему. Раннее и своевременное выявление осложнений СД является актуальной и важной задачей.

В предшествующих исследованиях было отмечено, что при СД нередко встречаются патологические изменения анатомических структур полости рта и языка (Пущенко А.И., и соавт., 1991; Лосев Н.И. и соавт., 1997), которые могут вызывать нарушение сенсорных функций, в частности, снижение вкусовой чувствительности к сладкому. (Будылина С.М. и соавт., 1993; Weige-Lussen A. и соавт., 2004). Имеются немногочисленные данные об изменении уровня активности вкусовой сенсорной системы в зависимости от содержания сахара в крови: с возрастанием гликемии снижается количество функционирующих вкусовых рецепторных единиц, нарушаются висцеро-лингвальные связи, изменяется гастролингвальный рефлекс (Будылина С.М., 1987). Помимо этого, на вкусовую чувствительность к сладкому при СД может оказывать влияние развитие периферической сенсорной нейропатии (Гринштейн И.А. и соавт. 1996; Давыдов А.Л., 1992). Это позволяет предположить, что изучение динамики вкусового восприятия на фоне сахароснижающей терапии может помочь ранней диагностике нейропатии, поскольку достижение целевых значений гликемии приведёт к восстановлению вкусового восприятия в части, обусловленной высоким уровнем сахара крови.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) также является одной из актуальнейших проблем современной медицины. В последние десятилетия прослеживается отчетливая тенденция к уменьшению заболеваемости язвенной болезнью и увеличению заболеваемости ГЭРБ (Маев И.В. и соавт., 2004).

Во многих исследованиях было показано, что изжогу, кислую отрыжку, регургитацию, дисфагию и другие типичные симптомы ГЭРБ в различных сочетаниях, при тщательном опросе можно выявить почти у половины взрослого населения развитых стран. При выполнении эндоскопического обследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) изменения слизистой оболочки пищевода диагностируют более чем у 10% всех лиц (Ивашкин В.Т. и соавт., 2002).

В последние годы были выполнены многочисленные работы, подтверждающие взаимосвязь между ГЭРБ и патологией других органов и систем (Ивашкин В.Т. и соавт., 2002; Исаков В.А. и соавт., 2004; Рощина Т.В., 2003; Саблин О.А., 2004; Шептулин А.А. и соавт., 2005, Ahmed N.F. и соавт., 2005; Corrado G. и соавт., 2000). Была выделена большая группа внепищеводных проявлений заболевания, включая кардиальные, бронхолегочные, оториноларингологические и стоматологические. Среди последних описаны поражения слизистой оболочки полости рта и языка, включая нарушения вкусовой чувствительности, в том числе, повышение порога восприятия сладкого (Еремин О.В., 2002; Lazarchik D., 1999). Причиной данных нарушений является агрессивное воздействие желудочного содержимого, прежде всего соляной кислоты, на анатомические структуры полости рта вследствие частых гастроэзофагеальных рефлюксов.

Таким образом, было показано, что при СД и ГЭРБ могут выявляться изменения в полости рта и нарушения вкусовой чувствительности, имеющие сходные проявления, но обусловленные различными патогенетическими механизмами. Вместе с тем, отсутствуют исследования, посвященные изучению особенностей данных патологических проявлений при сочетании СД и ГЭРБ.

Необходимо отметить, что в целом вопрос о сочетании и взаимном влиянии СД и ГЭРБ мало изучен, хотя в единичных работах было показано, что диабетическая нейропатия способна, с одной стороны, вызывать нарушения моторно-тонической деятельности ЖКТ, включая НПС, а с другой стороны, маскировать характерные для дисфункции органов пищеварения симптомы (Федорченко Ю.Л., 2005; Zhao J. и соавт., 2006).

## **Цель исследования**

Выявление закономерностей взаимного влияния сахарного диабета 2 типа и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при их сочетании и определение клинических признаков, позволяющих осуществлять раннюю диагностику диабетической нейропатии.

## **Задачи исследования**

1. Изучить особенности вкусового восприятия сладкого у больных с различной длительностью течения сахарного диабета 2 типа.
2. Исследовать у больных сахарным диабетом 2 типа зависимость вкусового восприятия сладкого от уровня гликемии, в том числе, в динамике на фоне сахароснижающей терапии.
3. Оценить применимость методов исследования вкусового восприятия сладкого для скрининга ранних признаков диабетической сенсорной нейропатии.
4. Изучить частоту встречаемости гастроэзофагеальной рефлюксной болезни среди больных сахарным диабетом 2 типа, в том числе, при развитии диабетической нейропатии, в сравнении с пациентами без нарушения толерантности к глюкозе.
5. Исследовать особенности клинической картины гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в зависимости от характера и длительности течения сахарного диабета у пациентов с сочетанием этих двух видов патологии.
6. Изучить особенности вкусового восприятия сладкого у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и у пациентов с сочетанием данной патологии с сахарным диабетом 2 типа.

## **Научная новизна**

В работе впервые используется алгоритм анализа нарушений сенсорного компонента вкусового восприятия сладкого у больных СД 2 типа, позволяющий разграничивать проявления нейропатии в полости рта от повышения порога вкусовой чувствительности, обусловленного гипергликемией.

Впервые проведено целенаправленное изучение особенностей течения ГЭРБ у больных, страдающих СД 2 типа, и доказано, что по мере увеличения длительности и тяжести СД, у данной категории пациентов чаще встречаются, с од-

ной стороны, эрозивные поражения пищевода, а с другой – бессимптомное течение рефлюксной болезни, что затрудняет ее выявление и ухудшает прогноз из-за невозможности своевременного лечения.

Впервые было исследовано состояние полости рта и вкусовой чувствительности к сладкому у пациентов с сочетанием СД 2 типа и ГЭРБ в сравнении с больными, страдающими только одним из указанных заболеваний. Необходимость этого была обусловлена тем, что патологические изменения в полости рта при СД и ГЭРБ имеют различные патогенетические механизмы, но часто характеризуются сходными клиническими проявлениями.

### **Практическая значимость**

Полученные результаты расширяют представления о патогенетических аспектах сочетания СД 2 типа и ГЭРБ. Используемые в работе методы позволяют дифференцировать характерные для больных СД нарушения вкусовой чувствительности к сладкому, обусловленные как снижением количества функционирующих вкусовых рецепторных единиц на фоне гипергликемии, так и необратимыми изменениями на фоне развития диабетической сенсорной нейропатии.

Используемые в работе методы диагностики автономной нейропатии способствуют раннему выявлению этого осложнения СД 2 типа, своевременному началу и повышению эффективности проводимых лечебных и реабилитационных мероприятий.

В ходе выполнения работы установлена необходимость проведения у больных СД 2 типа целенаправленного обследования верхних отделов ЖКТ с целью выявления ГЭРБ в случаях длительного и тяжёлого течения заболевания, особенно при необходимости постоянного применения инсулина и при наличии клинической симптоматики диабетической нейропатии. Это показано даже при отсутствии изжоги и других, характерных для рефлюксной болезни жалоб, в связи с высокой вероятностью бессимптомного течения ГЭРБ у данной категории пациентов.

### **Личный вклад автора**

Научные результаты, изложенные в диссертационной работе Кахрамановой Д.А., получены автором самостоятельно на клинических базах кафедры эндокринологии и диабетологии и кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастро-

энтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России. Автор лично участвовала в составлении протоколов исследования; в клиническом обследовании больных СД и ГЭРБ, включая выполнение пороговой густометрии и определение функциональной мобильности вкусовых сосочков языка. Проводила регистрацию и анализ данных, полученных в ходе лабораторного и инструментального обследования пациентов (ЭГДС, рН-метрия, уровни гликемии и др.). Осуществляла динамическое наблюдение за пациентами в процессе лечения. Выполнила статистическую обработку результатов исследования, подготовила выводы и рекомендации.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Течение СД 2 типа характеризуется снижением вкусового восприятия сладкого, выраженность которого имеет зависимость, как от степени гипергликемии, так и от развития диабетической нейропатии.
2. Изменения вкусового восприятия у больных СД 2 типа характеризуются повышением порога вкусового восприятия, уменьшением количества активных вкусовых сосочков языка, изменением характера формирования гастролингвального рефлекса. Выявленные нарушения можно считать особой формой гипестезии слизистой оболочки полости рта, обусловленной диабетической вкусовой сенсорной нейропатией.
3. У больных СД 2 типа в качестве сопутствующего заболевания имеется более высокая частота ГЭРБ по сравнению с лицами без нарушения толерантности к глюкозе.
4. У больных СД 2 типа чаще выявляется бессимптомное течение ГЭРБ, затрудняющее своевременную диагностику этого заболевания, по сравнению с пациентами, не страдающими СД.
5. Дополнительным фактором, увеличивающим вероятность развития ГЭРБ у больных СД 2 типа, является развитие диабетической нейропатии.
6. У больных ГЭРБ, также как и у пациентов, страдающих СД 2 типа, отмечается нарушение вкусовой чувствительности к сладкому.
7. Нарушение вкусового восприятия сладкого при СД 2 типа более выражено, чем при ГЭРБ, поэтому при сочетании этих двух заболеваний дополнительного усугубления нарушений вкусовой чувствительности к сладкому не происходит.

## **Внедрение в практику**

Основные положения работы внедрены в клиническую практику и учебный процесс на кафедрах пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, а также эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России, где используются при чтении лекций и проведении практических занятий со студентами, интернами и клиническими ординаторами. Кроме того, результаты исследования внедрены в лечебно-диагностическую работу Медико-санитарной части № 33 ДЗ г. Москвы и НУЗ ЦКБ № 2 им. Н.А.Семашко ОАО «Российские железные дороги».

## **Апробация диссертации**

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, кафедры эндокринологии и диабетологии, кафедры терапии, гериатрии и апитерапии ФПДО и кафедры госпитальной терапии № 1 ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России 16 июня 2011 г. Основные положения и материалы диссертации доложены и обсуждены на XVII российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2011 г.), Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки» ГОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Росздрава, (2010 г.) и на 55-й ежегодной научно-практической конференции ГОУ ВПО «Ставропольский государственный университет» Министерства образования и науки РФ (2010 г.).

## **Публикации**

Материалы диссертации отражены в 5 научных работах, из них 2 – в рецензируемом журнале, рекомендованном ВАК Минобрнауки РФ.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, главы собственных наблюдений и обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, а также библиографии, содержащей 236 источника, из которых 123 отечественных и 113 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 27 таблицами и 27 рисунками и диаграммами.



## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

В исследование включены 78 больных СД 2 типа пожилого и старческого возраста (от 56 до 82 лет), в том числе, мужчин – 41 (52,6%), женщин – 37 (47,4%). Обследованные пациенты СД были разделены на 2 группы. Группу 1 составили 34 больных (средний возраст  $74,7 \pm 3,6$  лет) с длительностью заболевания до 7 лет; в группу 2 вошли 44 пациента (средний возраст  $74,3 \pm 2,2$ ) с продолжительностью течения СД 2 типа более 7 лет. Контрольная группа состояла из 40 пациентов без нарушений толерантности к глюкозе (НТГ), средний возраст  $68,6 \pm 3,4$  лет; в т.ч., мужчин было 17 (42,5%), женщин – 23 (57,5%).

Больные находились на терапии пероральными сахароснижающими препаратами (ССП). Ряд пациентов в дополнение к этому получали инсулинотерапию, в т.ч. при резистентности к лечению ССП. У всех больных СД был в стадии компенсации. Пациенты, у которых была выявлена сопутствующая ГЭРБ, получали антирефлюксную терапию (омепразол 20 мг 2 раза в сутки в сочетании с домперидоном 10 мг 3 раза в сутки). Кроме того, по потребности использовались антациды (алгелдрат/магния гидроксид).

Следует отметить, что в группе 1 у четверых пациентов (11,8%) СД 2 типа был легкой степени тяжести, им назначалась диетотерапия. Большинство пациентов (79,4%) имели среднюю тяжесть заболевания, компенсация достигалась применением ССП группы сульфаниламочевины, однако, у четверых из них была диагностирована лёгкая степень диабетической нейропатии (ДНП). 3 пациента (8,8%) имели тяжелую форму СД; у этих больных невропатологом была выявлена средняя степень тяжести диабетической полинейропатии и они получали инсулинотерапию в дополнение к пероральным сахароснижающим препаратам.

В группе 2 тяжёлая форма СД была выявлена в 26 случаях (59,1%). У всех этих пациентов при осмотре невропатологом установлена средняя и тяжелая степень диабетической полинейропатии. В том числе, 16 пациентов (36,7%) нуждались в инсулинотерапии в дополнение к сахароснижающим лекарственным средствам. У 18 больных (40,9%) была средняя степень тяжести заболевания, в том числе, у пяти из них была выявлена нейропатия. У оставшихся пациентов при обследовании специалистами (невропатологом, офтальмологом, кардиологом, терапевтом) осложнений сахарного диабета 2 типа выявлено не было. Из представ-

ленных данных следует, что частота встречаемости диабетической полинейропатии во 2 группе была почти в 3,5 раза выше, чем в 1 группе ( $p < 0,001$ ).

Клинические методы исследования включали опрос больных (выявление жалоб и анамнеза), комплексное клиническое обследование, в т.ч., физикальный осмотр терапевтом, наблюдение эндокринолога, консультации невропатолога, стоматолога и других узких специалистов. Анализировались результаты лабораторных исследований (клинический и биохимический анализы крови, гликемия, гликозилированный гемоглобин, общий анализ мочи с определением глюкозы и кетоновых тел). По результатам клинических и лабораторных исследований ставился диагноз сахарного диабета 2 типа, определялась тяжесть, длительность заболевания, наличие осложнений и сопутствующей патологии.

В связи с тем, что в нашей работе было запланировано исследование вкусовой чувствительности пациентов к сладкому, как одного из возможных ранних маркёров ДНП, мы выполняли осмотр и инструментальное обследование полости рта. Всем больным проводилась сиалометрия с определением объема смешанной слюны. С целью выявления патогенной микрофлоры, нередко сопутствующей воспалительным состояниям слизистой оболочки полости рта у больных СД 2 типа, проводили бактериоскопическое исследование на наличие грибов рода *Candida*.

Для клинического выявления кислотозависимых заболеваний пищеварительной системы у обследованных нами пациентов, в процессе выяснения жалоб и анамнеза, им задавались вопросы о характерных симптомах: изжоге, отрыжке кислым, регургитации, дисфагии, одинофагии, боли или тяжести в эпигастральной области и т.д. При этом критерием ГЭРБ считалось наличие одного или нескольких из указанных проявлений не менее одного раза в неделю. Полученные при этом данные в дальнейшем сопоставлялись с результатами инструментальных исследований желудочно-кишечного тракта.

ЭГДС, являющаяся «золотым стандартом» диагностики ГЭРБ, позволяет обнаружить такие изменения слизистой оболочки пищевода, как гиперемия и рыхлость (катаральный эзофагит), а также эрозии и язвы, с уточнением их локализации и формы. Исследование выполнялось аппаратами фирм «Olympus» GIF RQ-10 (Япония) и «Pentax» EPK 700 (Япония). Оценка выраженности рефлюкс-эзофагита проводилась по Лос-Анджелесской классификации. Отсутствие эндо-

скопических изменений при наличии характерной клинической картины и повышенного уровня кислотности в просвете пищевода позволяло доказать наличие неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ).

При выявлении при первичном исследовании изменений слизистой оболочки пищевода, требующих проведения антирефлюксной терапии (препаратами из групп ингибиторов протонной помпы и прокинетиков), контрольная ЭГДС осуществлялась через 4 недели от начала лечения с целью оценки изменения состояния слизистой оболочки пищевода на фоне проводимой терапии. Критериями эффективности лечения служили уменьшение или полное заживление эрозивных или язвенных дефектов пищевода, редукция катарального рефлюкс-эзофагита.

Определение показателя внутрипищеводного pH проводили по методике суточного pH-мониторирования в пищеводе с использованием аппарата «Гастро-скан-24» (ЗАО НПП «Исток-Система», Россия). Использование внутрипищеводной pH-метрии позволило изучить параметры кислотной экспозиции и особенности течения заболевания у тех больных, у которых была выявлена ГЭРБ. Измерения pH проводились в диапазоне от 0,3 до 9,4. Суточное измерение pH давало возможность получить данные о количестве и продолжительности эпизодов снижения pH ниже 4 и повышения pH более 7 в пищеводе, а также о связи этих эпизодов с субъективными симптомами и приемом пищи.

Исследование вкусовой чувствительности проводилось с помощью метода пороговой густометрии. Определяя чувствительность к сладкому, мы применяли только растворы сахара в постепенно возрастающих концентрациях: 0,1%, 0,25%, 0,5%, 0,75%, 1,0%, 1,25%, 1,5%, 1,75%, 2,0%, 5%, 10%. При отсутствии чувствительности даже к 10% раствору, нами дополнительно использовался раствор сверхпороговой концентрации 40%. Вкусовые растворы комнатной температуры наносили на кончик языка, ответственный за восприятие сладкого, согласно данным о вкусовых полях. Время между отдельными пробами составляло 2-3 минуты. После нанесения вкусового раздражителя обследуемый прополаскивал рот водой комнатной температуры.

Для исследования эффекторного компонента вкусового восприятия, применяли метод определения функциональной мобильности вкусовых сосочков языка, основанный на учете количества активных, т.е. мобилизованных рецепторных единиц. Для этих целей используется тестирующий раздражитель постоянной, за-

ведомо надпороговой концентрации (в нашем исследовании – 40% раствор глюкозы). В этом основное отличие данного метода от описанной выше методики определения порогов вкусовой чувствительности. Сравнение уровня мобилизации вкусовых сосочков языка натощак и сразу после приема пищи даёт возможность охарактеризовать гастро-лингвальный рефлекс, его направленность и амплитуду.

Для статистической обработки полученных результатов исследования была использована интегрированная система статистического анализа и обработки данных – Statistica 6.0, разработанная фирмой StatSoft Inc. (США). При сравнении средних величин при соответствии параметров нормальному распределению использовали t-критерий Стьюдента. Для выявления связи признаков применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Спирмена. В связи с тем, что многие исследуемые нами показатели имели качественный характер, их характеристика заключалась в определении числа объектов, имеющих один и тот же признак, то есть, подсчете их доли (частоты встречаемости). При сравнении долей мы использовали критерий z. Расчёты проводились с учетом поправки Йейтса, позволяющей уменьшить расхождение с нормальным распределением. При всех видах статистического анализа использовался 95%-й уровень значимости, то есть нулевая гипотеза отвергалась при  $p < 0,05$ .

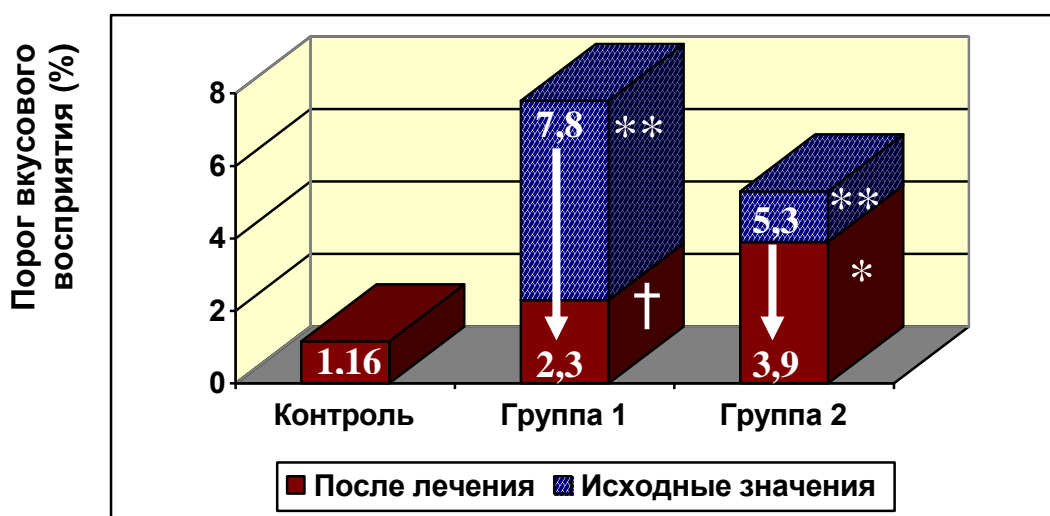
## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Данные сиалометрии показали статистически значимое снижение секреции смешанной слюны у пациентов как в 1-й, так и 2-ой основных группах ( $2,5 \pm 0,28$  мл/10 мин. и  $2,8 \pm 0,33$  мл/10 мин., соответственно) по сравнению с контрольной группой ( $3,5 \pm 0,21$  мл/10 мин.) ( $p < 0,05$ ). При этом различие между самими группами больных СД оказалось недостоверным.

Исследование грибов рода *Candida* в соскобе с языка позволило выявить высокую степень распространённости кандидомикоза во 2 группе – у 35 больных (79,5%). Это в 4,5 раза больше, чем в 1 группе (6 чел., 17,6%;  $p < 0,05$ ) и почти в 8 раз больше по сравнению с контрольной группой (4 чел., 10%;  $p < 0,05$ ).

Оценка вкусового восприятия сладкого у обследованных нами лиц проводилась в двух направлениях. Для более полной характеристики изучались его компоненты: сенсорный (методом пороговой густометрии) и эффекторный (методом определения функциональной мобильности вкусовых сосочков языка, с изу-

чением гастро-лингвального рефлекса). Было установлено снижение вкусового восприятия сладкого у больных СД 2 типа за счет, как сенсорного, так и эффекторного компонентов. Порог вкусовой чувствительности к сладкому при продолжительности СД менее 7 лет составил  $7,8 \pm 0,9\%$ , при течении СД свыше 7 лет –  $5,3 \pm 0,7\%$ , в группе контроля –  $1,16 \pm 0,1\%$  ( $p < 0,0001$  для обеих основных групп в сравнении с контрольной группой). Данные представлены на рис. 1. Причиной вкусовых нарушений являются гипергликемия и ДНП. Парадоксальный на первый взгляд результат, что у больных с более длительным течением СД, сопровождающимся развитием поздних осложнений этого заболевания, показатели вкусовой чувствительности оказались лучше, чем у пациентов с меньшим стажем болезни может быть объяснен развитием адаптационно-компенсаторных механизмов на фоне длительного вынужденного отказа от употребления в пищу натуральных быстроусвояемых углеводов, поскольку большинство больных этой группы использовали с едой сахарозаменяющие препараты, и инсулинотерапией, проводимой значительному числу пациентов данной группы.



\*  $p < 0,01$ ; \*\*  $p < 0,0001$  – при сравнении с контрольной группой

†  $p < 0,001$  – при сравнении с результатом до лечения

**Рисунок 1. Показатели пороговой густометрии у больных СД**

На фоне сахароснижающей терапии в группе пациентов, страдающих СД 2 типа менее 7 лет, было выявлено заметное снижение порога вкусовой чувствительности к сладкому ( $2,3 \pm 0,7\%$ ) по сравнению с показателем до лечения ( $7,8 \pm 0,9\%$ ,  $p < 0,0001$ ). Значительная мера обратимости вкусовых нарушений свиде-

тельствует о том, что в их генезе у данной категории больных важную роль играет гипергликемия. В группе пациентов с длительностью течения СД более 7 лет улучшение вкусового восприятия сладкого было менее выражено ( $5,3 \pm 0,7\%$  и  $3,9 \pm 0,7\%$ , соответственно, до и после лечения;  $p > 0,05$ ). Малая обратимость нарушений вкуса, даже на фоне успешной сахароснижающей терапии у данной категории больных указывает на ведущую роль в их генезе диабетической сенсорной нейропатии (рис. 1).

Полученные данные определения порога восприятия сладкого у больных СД 2 типа до и после компенсации были сопоставлены нами с изменениями уровня капиллярной глюкозы, поскольку известно, что снижение гликемии у больных СД 2 типа является одним из показателей эффективности лечения в целом [11]. Исследование уровня капиллярной глюкозы проводилось натощак и после пищевой нагрузки (постпрандиальная глюкоза). Результаты определения содержания сахара в крови представлены в табл. 1.

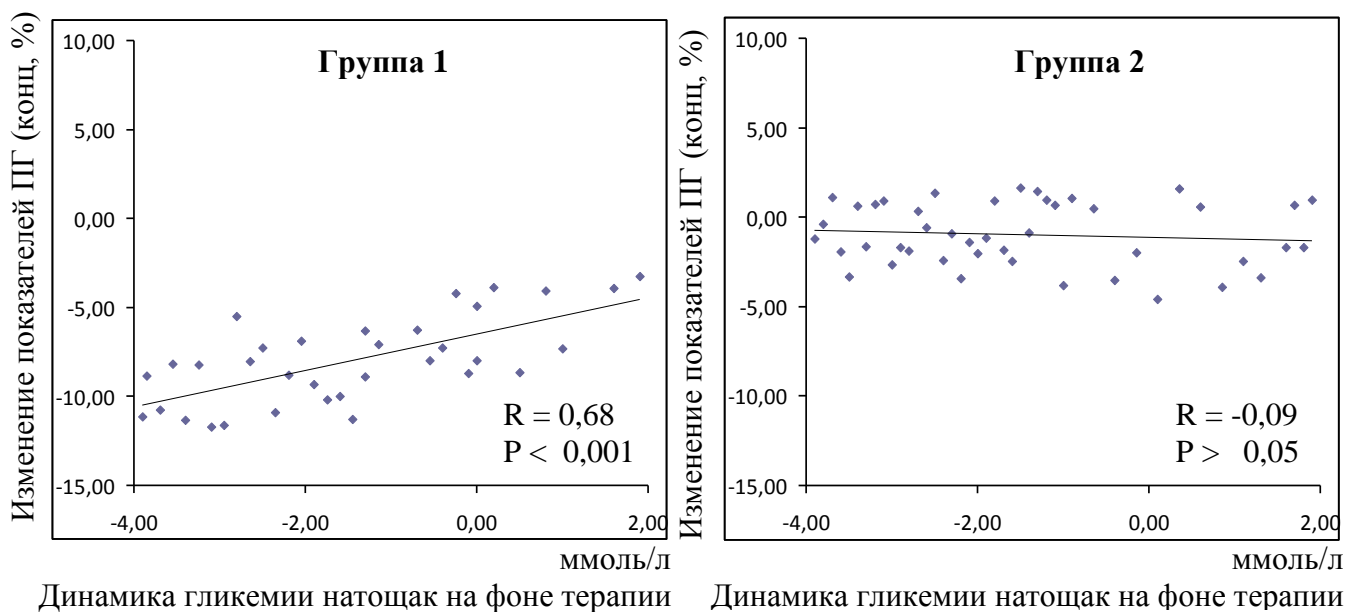
**Таблица 1**

**Сравнительная оценка уровней гликемии  
в группах наблюдения и контроля до и после терапии**

Уровень гликемии	Норма	Контроль (n=40) M ± m	I группа (n=34) M ± m		II группа (n=44) M ± m	
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<b>Натощак (ммоль/л)</b>	3,3–5,5	4,6±0,6	7,2±0,8 **	6,4±0,7	8,7±0,7****	6,6±0,5*†
<b>Пост-прандиальная (ммоль/л)</b>	< 7,8	7,2±0,7	10,8±0,9***	6,9±0,8††	9,8±0,6**	7,1±0,4†††

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,005$ ; \*\*\*\*  $p < 0,0001$  – сравнение с группой контроля  
†  $p < 0,05$ ; ††  $p < 0,002$ ; †††  $p < 0,001$  – сравнение с результатом до лечения

Корреляционный анализ позволил выявить прямую достоверную зависимость между снижением уровня капиллярной глюкозы на фоне лечения сахарного диабета 2 типа и нормализацией порога вкусового восприятия сладкого в 1-й группе ( $r = 0,68$ ;  $p < 0,001$ ). Во 2-й группе такой зависимости установить не удалось ( $r = -0,09$ ;  $p > 0,05$ ). Данные представлены на рис. 2.



**Рисунок 2. Зависимость изменения порога восприятия сладкого от динамики уровня гликемии на фоне терапии у больных СД**

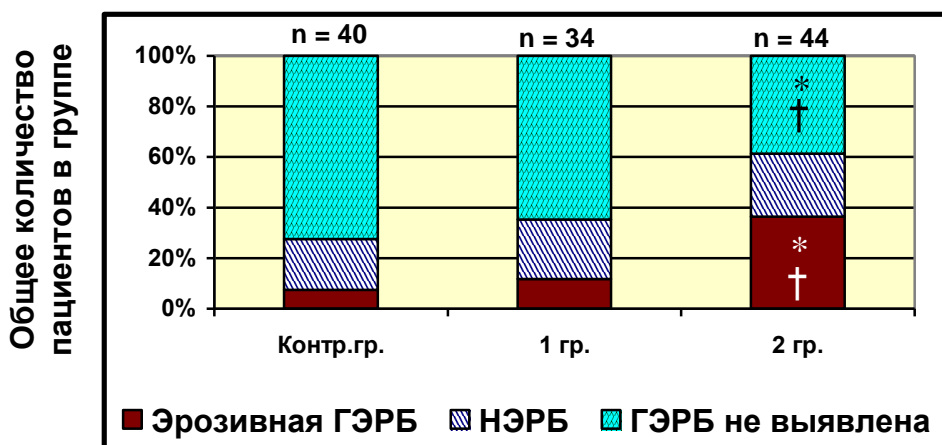
Таким образом, при улучшении общего состояния больных СД 2 типа в 1 группе происходило также и улучшение восприятия сладкого. В группе 2, характеризующейся поздними осложнениями СД, такая чёткая взаимосвязь отсутствовала, т.е. при снижении уровня глюкозы крови на фоне коррекции терапии вкусовое восприятие улучшалось в меньшей степени, что обусловлено развитием необратимых изменений вкусового аппарата при длительном течении заболевания.

Полученные данные свидетельствуют, что определение вкусовой чувствительности к сладкому с помощью повторного проведения пороговой густометрии на фоне адекватной сахароснижающей терапии, устраняющей влияние на вкусовое восприятие гипергликемии, является доступным методом для скрининга пациентов, которым необходимы более детальное обследование и консультация невролога для выявления ДНП.

Диагноз полинейропатии ставился неврологами на основании определения сухожильных рефлексов, тактильной и вибрационной (градуированный камертон) чувствительности. Некоторым пациентам выполнялась глобальная миография. В результате такого обследования диагноз полинейропатии был поставлен 7 пациентам (20,6%) 1 группы (с длительностью диабета до 7 лет); во 2 группе (со стажем СД свыше 7 лет) – в 31 (70,5%) случае. В то же время, по изменению вкусового восприятия мы можем констатировать наличие, как минимум, начальных

проявлений диабетической нейропатии у 28 (82,3%) пациентов 1-й группы и у 43 (97,7%) больных 2-й группы. Иными словами, неврологические нарушения в полости рта могут быть выявлены уже на самых ранних этапах развития СД, на доклинической стадии полинейропатии. А соответствие между общеклиническим статусом и нарушением вкусового восприятия у больных СД 2 типа свидетельствует об общности нейро-физиологических процессов формирования сенсорных нарушений в полости рта и ДНП в целом. При этом методика скрининга вкусовых нарушений по порогу восприятия сладкого неинвазивна и проста в применении.

Среди больных, страдающих СД 2 типа более 7 лет, частота встречаемости ГЭРБ (61,4%) была выше по сравнению с пациентами, у которых диабет был выявлен менее 7 лет назад (35,3%;  $p < 0,05$ ) и с лицами без НТГ (27,5%;  $p < 0,01$ ). Это обусловлено дисфункцией нижнего пищеводного сфинктера на фоне диабетической автономной нейропатии и развитием диабетической гастропатии, затрудняющей эвакуацию желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку (рис. 3). У больных с продолжительностью СД 2 типа более 7 лет чаще выявляется эрозивное течение ГЭРБ (59,3%), по сравнению с пациентами со стажем болезни менее 7 лет (33,3%;  $p > 0,05$ ) и лицами контрольной группы (27,3%;  $p < 0,05$ ). Это связано с развитием более глубоких нарушений моторно-тонической функции верхних отделов пищеварительного тракта по мере прогрессирования диабетической вегетативной нейропатии (рис. 3).



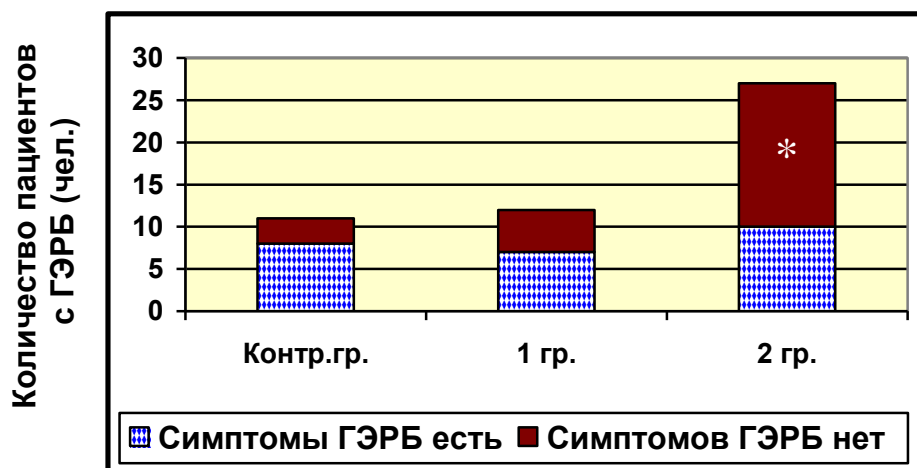
\*  $p < 0,01$  относительно группы контроля

†  $p < 0,05$  относительно 1 группы

**Рисунок 3. Распространённость ГЭРБ (эрозивной и неэрозивной форм) среди больных СД и в контрольной группе**



Бессимптомное течение ГЭРБ, когда патологические рефлюксы выявлялись при рН-метрии и ЭГДС, но не сопровождались типичными субъективными жалобами пациентов, чаще встречается у больных СД 2 типа длительностью более 7 лет (62,9%), по сравнению с пациентами, страдающими диабетом менее 7 лет (41,7%;  $p>0.05$ ) и лицами без нарушений толерантности к глюкозе (27,3%;  $p<0,05$ ), что обусловлено развитием висцеральной сенсорной нейропатии по мере увеличения продолжительности СД (рис. 4). Эти данные свидетельствуют о том, что у больных СД 2 типа, особенно при длительном течении заболевания, в случае необходимости назначения инсулина и при наличии клинических признаков ДНП, необходимо проводить комплексное обследование верхних отделов пищеварительного тракта, с целью выявления ГЭРБ даже при отсутствии характерных для этого заболевания жалоб.

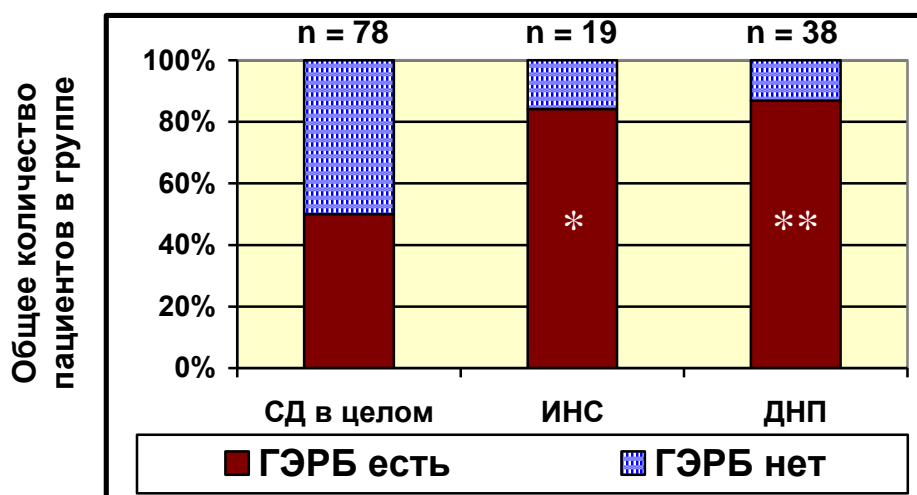


\*  $p<0,05$  относительно контрольной группы

#### Рисунок 4. Частота выявления бессимптомного течения ГЭРБ среди больных СД и в контрольной группе

Состояние пищевода при потребности пациентов в инсулине и при наличии ДНП анализировалось нами без учёта длительности СД, поскольку большинство таких лиц относились ко 2 группе. В среднем среди всех больных СД 2 типа ГЭРБ была выявлена в 48,7% случаев. Вероятность наличия этого заболевания значительно возрастает среди пациентов с клинической симптоматикой ДНП (86,8%;  $p<0,05$ ) и имеющих потребность в инсулине (84,2%;  $p<0,05$ ) на фоне высоких цифр гликемии и резистентности к терапии ССП (рис. 5).

Из полученных данных следует, что тяжесть течения СД 2 типа, обуславливающая потребность больных в инсулине, также как и развитие ДНП являются важными факторами риска развития ГЭРБ.



\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$  относительно общей популяции больных СД

**ИНС** – пациенты, получавшие инсулинотерапию

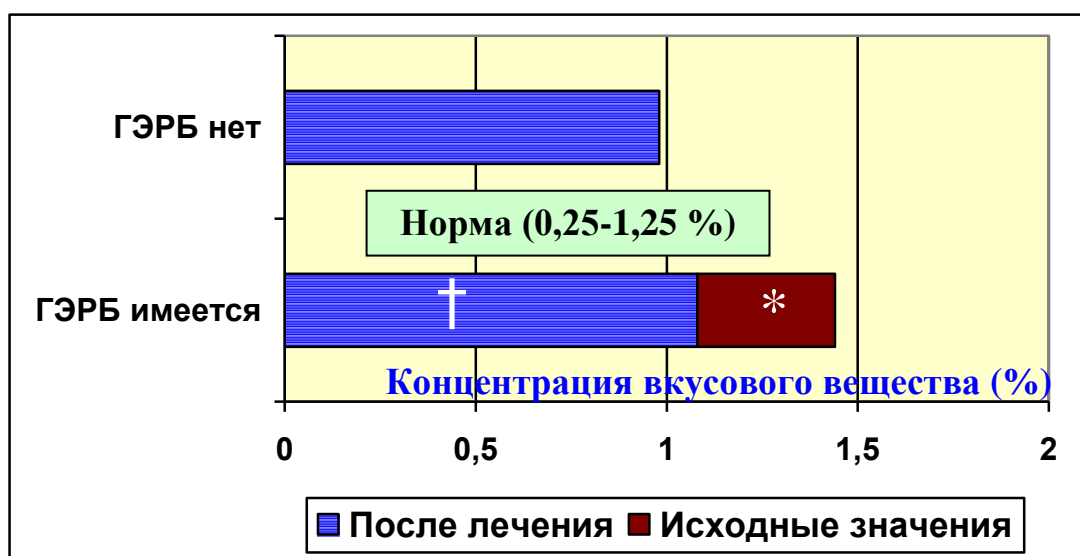
**ДНП** – пациенты с диабетической нейропатией

### Рисунок 5. Распространённость ГЭРБ среди больных с осложненным СД

Таким образом, поражение пищевода у больных СД 2 типа является закономерным событием. Распространенность симптомов ГЭРБ при СД 2 типа выше, чем в общей популяции. Причём, с увеличением стажа СД возрастает риск развития ГЭРБ и вероятность её эрозивного течения. Данная патология органов пищеварения служит причиной болевого и диспепсического синдромов, но может протекать бессимптомно, что более характерно для больных СД 2 типа по сравнению с общей популяцией по причине висцеральной нейропатии. Поэтому для верификации диагноза ГЭРБ и коррекции медикаментозной терапии пациентам, страдающим СД, необходимо в плановом порядке выполнять ЭГДС и суточную рН-метрию пищевода даже при отсутствии изжоги и других типичных симптомов ГЭРБ. Выраженность проявлений ГЭРБ возрастает по мере увеличения длительности течения СД. Другими факторами, с которыми ассоциируется более тяжёлое течение ГЭРБ на фоне СД, являются необходимость применения инсулина, а также развитие диабетической нейропатии.

Поскольку жалобы со стороны полости рта, особенности поражения СОПР и изменения вкусовой чувствительности при СД и при ГЭРБ могут носить однонаправленный характер, то для описания изменений вкусовой чувствительности, характерных именно для ГЭРБ, нами сначала отдельно анализировались результаты, полученные при обследовании пациентов с ГЭРБ из контрольной группы. Бы-

ло установлено, что у пациентов с ГЭРБ без нарушений толерантности к глюкозе имеет место снижение вкусовой чувствительности к сладкому, хотя и не столь выраженное как среди больных СД (повышение порога вкусового восприятия сладкого у больных ГЭРБ –  $1,44 \pm 0,11\%$ , при нормальном значении этого показателя у лиц без патологических рефлюксов –  $0,98 \pm 0,07\%$ ;  $p < 0,01$ ). После завершения курса антирефлюксной терапии (омепразол 20 мг 2 раз в сутки в сочетании с домперидоном 10 мг 3 раза в сутки) всем пациентам с ГЭРБ помимо контрольного выполнения ЭГДС и суточной рН-метрии, также повторно исследовалась и вкусовая чувствительность. Это позволило выявить, что значения порога вкусового восприятия сладкого достигли нормального уровня ( $1,08 \pm 0,11$ ) и утратили статистическую достоверность различия с показателями лиц контрольной группы без ГЭРБ. Кроме того, вкусовой порог после лечения статистически значимо отличался от порога в начале исследования (рис. 6). Данные результаты свидетельствуют, что снижение вкусовой чувствительности к сладкому, выявленное нами у больных ГЭРБ, было обусловлено именно этим заболеванием.



\*  $p < 0,01$  – отличие от подгруппы пациентов без ГЭРБ

†  $p < 0,05$  – отличие до и после лечения

### Рисунок 6. Порог вкусовой чувствительности к сладкому у больных ГЭРБ

С учётом однотипности характера нарушений восприятия сладкого вкуса у больных СД и ГЭРБ, а также принимая во внимание подтверждённую нами выше большую распространённость рефлюксной болезни среди лиц с сахарным диабетом по сравнению с общей популяцией, нами были изучены особенности вкусово-

го восприятия сладкого и формирования гастро-лингвального рефлекса у больных с сочетанием СД и ГЭРБ по сравнению с пациентами, страдающими только каким-либо одним из этих заболеваний (табл. 2).

**Таблица 2**

**Сравнительная оценка влияния ГЭРБ на вкусовую чувствительность к сладкому в группах наблюдения и контроля**

	Норма	Контроль (n=40)		I группа (n=34)		II группа (n=44)	
		M ± m		M ± m		M ± m	
		без ГЭРБ (n=24)	выявлена ГЭРБ (n=16)	без ГЭРБ (n=22)	выявлена ГЭРБ (n=12)	без ГЭРБ (n=21)	выявлена ГЭРБ (n=23)
<b>Порог (%) вкусового восприятия</b>	0,25–1,25	0,98±0,07	1,44±0,11*	7,9±1,0	7,6±1,2	5,1±0,9	5,4±0,8

\* p < 0,01 – сравнение внутри группы при наличии или отсутствии ГЭРБ

При анализе данных о порогах вкусовой чувствительности к сладкому внутри каждой из групп в зависимости от наличия сопутствующей ГЭРБ было обнаружено, что наличие ГЭРБ имеет статистическую значимость только в контрольной группе (1,44±0,11% и 0,98±0,07%, соответственно; p<0,01). Тогда как в обеих основных группах такого рода различие было недостоверно (p>0,05).

Было установлено, что среди больных ГЭРБ вкусовое восприятие в значительной мере зависело от наличия или отсутствия у этих пациентов СД. В контрольной группе у больных ГЭРБ порог чувствительности к сладкому превышал норму (1,44±0,11%). Однако при наличии СД этот же показатель составил в 1 и 2 группах 7,6±1,2% и 5,4±0,8%, соответственно (p<0,0001 для обоих случаев относительно контрольной группы). При этом различие между двумя основными группами было статистически недостоверно.

Среди лиц, не страдающих ГЭРБ, имела место такая же тенденция, однако, в группе контроля был выявлен нормальный порог вкусового восприятия сладкого (0,98±0,07%). При этом в обеих основных группах порог вкусовой чувствительности был многократно выше – 7,9±1,0% для 1 группы и 5,1±0,9% для 2 группы (p<0,0001 для обеих групп относительно контроля). В данном случае различие между двумя основными группами оказалось статистически значимо (p<0,05), что полностью находится в русле общего направления межгрупповых различий восприятия сладкого больными СД, которые обсуждались выше.

Полученные данные указывают, что, несмотря на однонаправленность нарушений вкусового восприятия сладкого при СД и ГЭРБ, при диабете такого рода изменения выражены значительно сильнее. Поэтому при сочетании данной патологии с ГЭРБ дополнительное ухудшение вкусовой чувствительности не имеет клинического значения и не выявляется.

## ВЫВОДЫ

1. У больных сахарным диабетом 2 типа снижено вкусовое восприятие сладкого за счет, как сенсорного, так и эффекторного компонентов. Порог вкусовой чувствительности к сладкому при течении сахарного диабета до 7 лет составил  $7,8 \pm 0,9\%$ , свыше 7 лет –  $5,3 \pm 0,7\%$ , в группе контроля –  $1,16 \pm 0,1\%$  ( $p < 0,0001$  для обоих случаев).
2. Изменения порога вкусового восприятия сладкого у больных, страдающих сахарным диабетом 2 типа менее 7 лет, зависят от динамики уровня гликемии на фоне сахароснижающей терапии, о чем свидетельствует прямая корреляция между этими показателями ( $r = 0,68$ ;  $p < 0,001$ ); у пациентов с сахарным диабетом длительностью более 7 лет такого рода зависимости не установлено ( $r = -0,09$ ;  $p > 0,05$ ) что указывает на развитие необратимых изменений вкусового аппарата на фоне сенсорной нейропатии.
3. Пороговая густометрия при выполнении повторных исследований на фоне проводимой сахароснижающей терапии является доступным методом для скрининга пациентов, которым необходимы более детальное обследование и консультация невролога для выявления диабетической нейропатии.
4. У больных с длительностью сахарного диабета 2 типа свыше 7 лет имеет место более высокая распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (61,4%) по сравнению с лицами без нарушений толерантности к глюкозе (27,5%;  $p < 0,01$ ) и пациентами с диабетом, выявленным менее 7 лет назад (35,3%;  $p < 0,05$ ); вероятность выявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с сахарным диабетом 2 типа значительно возрастает при инсулинопотребном течении заболевания (84,2%) и при наличии клинической симптоматики диабетической нейропатии (86,8%) по сравнению с общей группой больных сахарным диабетом 2 типа (48,7%;  $p < 0,05$  для обоих случаев).

5. На фоне сахарного диабета 2 типа у пациентов чаще встречается бессимптомное течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при продолжительности заболевания менее 7 лет (41,7%) и особенно при его длительности более 7 лет (62,9%), по сравнению лицами без нарушений толерантности к глюкозе (27,3%;  $p < 0,05$  относительно последнего показателя), что обусловлено развитием висцеральной сенсорной нейропатии.
6. При длительном течении сахарного диабета 2 типа (более 7 лет) у пациентов чаще выявляется эрозивное течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (59,3%) по сравнению с больными, страдающими сахарным диабетом 2 типа менее 7 лет (33,3%;  $p > 0,05$ ) и лицами контрольной группы (27,3%;  $p < 0,05$ ), что связано с развитием более глубоких нарушений моторно-тонической функции верхних отделов пищеварительного тракта по мере прогрессирования диабетической вегетативной (автономной) нейропатии.
7. У больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и сахарным диабетом имеет место однонаправленная тенденция к повышению порога вкусового восприятия сладкого, однако, при сахарном диабете такого рода изменения выражены значительно сильнее; поэтому при сочетании данной патологии с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью дополнительное ухудшение вкусовой чувствительности не выявляется.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Проводя клиническое обследование больных сахарным диабетом 2 типа, целесообразно использовать неинвазивный и доступный метод пороговой густометрии для ранней диагностики диабетической нейропатии в полости рта. Данный метод применим в качестве скрининга с целью своевременного выявления и отбора пациентов, которым необходимы более детальное обследование и консультация невролога.
2. Давая диетические рекомендации пациентам, страдающим сахарным диабетом 2 типа, следует мотивировать их к ограничению потребления легкоусвояемых углеводов не только самим фактом наличия сахарного диабета, но и объяснением характера нарушений субъективного вкусового контроля восприятия сладкого, имеющего место уже на начальных этапах заболевания.

3. У больных сахарным диабетом 2 типа, особенно при длительном течении заболевания, в случае необходимости назначения инсулина и при наличии клинических признаков диабетической нейропатии, необходимо проводить комплексное обследование верхних отделов пищеварительного тракта, с целью выявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни даже при отсутствии характерных жалоб.

### **Список печатных работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Кахраманова Д.А., Давыдов А.Л., Ольхин В.А. Вкусовое восприятие у больных сахарным диабетом 2-го типа // **Лечащий врач**. – 2010. – № 3. – С. 16 – 20.
2. Кахраманова Д.А., Ольхин В.А., Давыдов В.А. Состояние вкусового восприятия у пациентов сахарным диабетом 2 типа // **Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук: журнал научных публикаций**. – 2010. – №3. – С. 265 – 268.
3. Кахраманова Д.А. Функциональное состояние вкусового восприятия у больных сахарным диабетом 2 типа у лиц старших возрастных групп // **Сб. науч. трудов Всероссийской научно-практической конф. молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки»**. – Ярославль. – 2010. – С. 192.
4. Кахраманова Д.А., Ольхин В.А., Давыдов В.А. Изучение вкусового восприятия и пищевого поведения пациентов сахарным диабетом 2 типа у лиц старших возрастных групп // **Матер. 55-й региональной научно-практич. конф. преподавателей и студентов «Университетская наука. Инновационное образование глазами современной молодежи»**. – Ставрополь. – 2010. – С. 393 – 395.
5. Маев И.В., Юренев Г. Л., Кахраманова Д. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и сахарный диабет 2 типа: есть ли взаимосвязь? // **Матер. XVII Рос. гастроэнтерологич. Недели (10-12 окт. 2011 г., Москва) Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии**. – Приложение №38. – 2011. – Т. XXI. – № 5. – С. 9.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

<http://www.gastroscan.ru/literature/>