

На правах рукописи

КОСТЯКОВ Сергей Евгеньевич

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ
МОТОРИКИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО
ТРАКТА У ПОДРОСТКОВ, БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1
ТИПА**

14.01.08 – педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Смоленск – 2014

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Алимова Ирина Леонидовна**

Официальные оппоненты:

Вотякова Ольга Иннокентьевна – доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детских болезней педиатрического факультета, заведующая

Апенченко Юлия Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент, ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии педиатрического факультета, профессор

Ведущая организация – Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии №1

Защита диссертации состоится «___» _____ 2015 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.097.02 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, на сайте <http://smolgma.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2015 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Яйленко Анна Андриановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В настоящее время СД 1 типа остается актуальной медико-социальной проблемой, что связано с увеличением заболеваемости и ранним формированием хронических осложнений заболевания [Дедов И.И. и др., 2010]. Многие из хронических осложнений, такие как диабетическая нейропатия, как и сама степень компенсации заболевания, способны прямо или косвенно оказывать значительное воздействие на все аспекты функционирования ЖКТ [Котов С.В. и др., 2011; Frokjaer J.V. et al., 2007]. В свою очередь моторно-эвакуаторная дисфункция ЖКТ может существенно повлиять на показатели компенсации углеводного обмена и определить характер течения сахарного диабета [Лейтес Ю.Г. и др., 2010].

Несмотря на данную взаимосвязь, моторно-эвакуаторная дисфункция ЖКТ у пациентов, больных СД, является малоизученным вопросом. Эпидемиологические исследования установили высокую распространенность различной гастроинтестинальной симптоматики в популяции больных с СД и ее ассоциацию с низким качеством жизни. Благодаря внедрению в клиническую практику высокоинформативных методов исследования ЖКТ, включая суточную рН-метрию, было установлено, что нарушенные секреторная, сенсорная и моторно-эвакуаторная функции пищевода и желудка являются частым атрибутом СД. Обсуждается существование нескольких механизмов, ответственных за возникновение моторно-эвакуаторной дисфункции верхних отделов ЖКТ при СД: развитие нейропатии, постпрандиальное влияние гормонов и негативное воздействие гипергликемии [Ткачёва О.Н. и др., 2009]. Современные публикации, посвященные данной проблеме, малочисленны и описывают моторно-эвакуаторную дисфункцию пищевода и желудка в основном как проявление диабетической автономной нейропатии у взрослых пациентов в виде диабетического гастропареза и дискинезии пищевода [Дедов И.И. и др., 2011; Hasler W.L., 2008]. В других работах высказывается предположение о доминирующем влиянии гипергликемии на нейромышечные расстройства пищевода и желудка у данной категории больных [Krishnan V. et al., 2013].

У детей и подростков, больных СД 1 типа, подобные исследования единичны [Хеннесси Е.О., 2012]. Наряду с этим многие вопросы патогенеза, клинико-функциональных особенностей, лечебно-профилактического подхода к коррекции моторно-эвакуаторных нарушений верхних отделов ЖКТ у детей и подростков, больных СД 1 типа, остаются до конца не решенными, что и явилось целью настоящей диссертационной работы.

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день СД рассматривается как самостоятельный фактор риска развития ГЭРБ [Маев И.В. и др., 2013]. Так, по данным суточной рН-метрии пищевода ГЭРБ встречается у 18,8-45,6% взрослых пациентов с СД 1 типа. При

этом авторы указывают на бессимптомное течение ГЭРБ у большинства пациентов [Корнеева Н.В. и др., 2011; Сиротин Б.З. и др., 2009]. В то же время у взрослых пациентов с СД определяется высокая доля (53,5-81,8%) рефлюкс-эзофагита в общей структуре ГЭРБ [Федорченко Ю.Л. и др., 2010; Lee S.D. et al., 2011].

В ряде исследований с проведением эзофагоманометрии у взрослых больных СД удалось установить гипотонию нижнего пищеводного сфинктера, а также снижение амплитуды и количества перистальтических сокращений проксимального и среднего отделов пищевода [Дедов И.И. и др., 2011; Gustafsson R.J. et al., 2011]. В целом, немногочисленные исследования показывают, что до 66% взрослых пациентов с СД 1 типа имеют различные варианты моторной дисфункции пищевода разной степени выраженности.

В то же время данных о частоте, особенностях течения ГЭРБ у детей и подростков, больных СД 1 типа, в доступной литературе мы не встретили. Учитывая вышеизложенное, комплексное изучение особенностей моторно-эвакуаторной дисфункции пищевода, факторов риска ее формирования и разработка корригирующих мероприятий у подростков, больных СД 1 типа, является актуальным вопросом и требует дальнейших исследований.

Цель исследования

Изучить клинико-функциональные особенности моторно-эвакуаторной дисфункции пищевода у подростков с СД 1 типа для обоснования мероприятий по их коррекции.

Задачи исследования

1. Определить частоту встречаемости и структуру моторно-эвакуаторной дисфункции пищевода у подростков, больных СД 1 типа.
2. Установить клинико-функциональные особенности моторно-эвакуаторной дисфункции пищевода у подростков, больных СД 1 типа.
3. Выявить факторы риска развития ГЭРБ у подростков, больных СД 1 типа.
4. Изучить клинико-функциональные особенности течения ГЭРБ у подростков с диабетической автономной нейропатией и высокой вариабельностью гликемии.
5. Оценить в динамике на фоне коррекции углеводного обмена состояние моторно-эвакуаторной функции пищевода у подростков, больных СД 1 типа.

Научная новизна исследования

Впервые установлены клинико-функциональные особенности моторно-эвакуаторных нарушений пищевода у подростков с СД 1 типа, к которым относятся высокая распространенность патологических кислых ГЭР, имеющих мало- или бессимптомный характер течения.

Изучены рН-метрические характеристики патологического кислого ГЭР у

подростков с СД 1 типа, свидетельствующие о преобладании рефлюксов высокой интенсивности и продолжительности с дезорганизацией суточного ритма рефлюксной активности.

Выявлены факторы риска формирования моторно-эвакуаторных нарушений пищевода у подростков, больных СД 1 типа, среди которых наибольшее значение имеют высокая вариабельность гликемии и диабетическая автономная нейропатия.

Показано, что нормализация высокой вариабельности гликемии сопровождается уменьшением частоты регистрации и агрессивных свойств патологических кислых ГЭР у подростков, больных СД 1 типа.

Теоретическая и практическая значимость

Показано, что пациенты с высокой вариабельностью гликемии и ДАН нуждаются в проведении суточной рН-метрии и эзофагогастродуоденоскопии для своевременной диагностики моторно-эвакуаторных нарушений и органической патологии пищевода.

Разработанный способ прогнозирования ночного патологического кислого гастроэзофагеального рефлюкса у пациентов с СД 1 типа на основании определения коэффициента Вальсальвы и вариабельности гликемии может использоваться в качестве показания для проведения суточной рН-метрии.

Предложенные диагностические критерии по данным суточной рН-метрии гастроинтестинальной формы ДАН позволяют выявлять и своевременно проводить коррекцию данного патологического состояния.

Установлено, что коррекция патологического кислого ГЭР должна включать мероприятия, направленные на достижение стабильной нормогликемии и лечение диабетической автономной нейропатии.

Методология и методы исследования

В качестве методологической базы использовались фундаментальные труды и публикации зарубежных и отечественных ученых в области педиатрии, эндокринологии и гастроэнтерологии.

Для изучения состояния моторно-эвакуаторной функции пищевода использовались клинические и инструментальные методы исследования. Были разработаны индивидуальные регистрационные карты, включающие анамнестические данные жизни и болезни, результаты клинико-инструментального обследования. На основании формализованной анкетой информации и результатов исследований была создана электронная база данных, содержащая клинические и инструментальные показатели в отношении каждого пациента.

Обработка полученных данных выполнена с применением пакетов прикладных статистических программ.

Положения, выносимые на защиту

1. У подростков, больных СД 1 типа, наблюдается высокая частота встречаемости патологического кислого ГЭР, к клинико-функциональным особенностям которого относятся мало- или бессимптомное течение, высокая интенсивность и продолжительность с доминированием в ночные часы.
2. У подростков, больных СД 1 типа, основными факторами риска формирования моторно-эвакуаторных нарушений пищевода являются высокая вариабельность гликемии и кардиальная форма ДАН, на основании определения показателей которых возможно прогнозирование развития патологического кислого гастроэзофагеального рефлюкса.
3. Нормализация вариабельности гликемии у подростков, больных СД 1 типа, сопровождается улучшением показателей рН-метрии и снижением частоты встречаемости патологического кислого ГЭР.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов исследования достигнута за счет применения в качестве методологической базы фундаментальных трудов и публикаций зарубежных и отечественных ученых в области педиатрии, эндокринологии, гастроэнтерологии и использования при анализе полученных результатов современных статистических методов и программ.

Результаты диссертации доложены на 8 конференциях и съездах: 38-й и 39-й конференции молодых ученых СГМА (г. Смоленск, 2010-2011 гг.), 16-й и 18-й Всероссийской гастроэнтерологической неделе (г. Москва, 2010 г., 2012 г.), 6-м Всероссийском конгрессе эндокринологов (г. Москва, 2012 г.), 5-м и 6-м Всероссийском диабетологическом конгрессе (г. Москва, 2010 г., 2013 г.), XX Международном Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ (Москва, 2014), заседании кафедр госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС, пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, поликлинической педиатрии, детских болезней лечебного и стоматологического факультетов, педиатрии ФПК и ППС, эндокринологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол №2 от 15 октября 2014 г).

Диссертационная работа получила положительную оценку на заседании Проблемной комиссии по охране материнства и детства ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол №3 от 9 июня 2014 г.).

Основные положения диссертационной работы внедрены в работу ОГБУЗ «Смоленская областная детская клиническая больница», используются при проведении занятий со студентами, интернами, ординаторами на кафедре госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России.

По теме диссертации опубликованы 16 работ, из них 4 – в журналах,

рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией России, имеется 1 изобретение.

Личное участие автора

Автор лично участвовал во внедрении и использовании методов суточного мониторинга гликемии, суточной рН-метрии пищевода и желудка, проводил клиническое и инструментальное обследование пациентов, включенных в диссертационную работу, выполнял анализ и статистическую обработку полученных данных, написал и оформил диссертацию, подготовил научные публикации, отражающие результаты исследований.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания клинической характеристики больных и методов исследования, собственных результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 157 источников, в том числе 51 отечественных и 106 иностранных. Диссертация иллюстрирована 23 рисунками и содержит 26 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика пациентов

Работа выполнена на базе ОГБУЗ «Смоленская областная детская клиническая больница». Проведено комплексное обследование 97 подростков, предъявлявших на момент обследования или в анамнезе жалобы со стороны верхних отделов ЖКТ. Основную группу составили 52 подростка, больных СД 1 типа, в возрасте 12-17 лет. Все пациенты получали заместительную инсулинотерапию рекомбинантными аналогами инсулина ультракороткого и продленного действия в средней суточной дозе $0,85 \pm 0,15$ ЕД/кг. Пациенты основной группы находились в стадии клинической компенсации заболевания в течение 1 месяца до включения в исследование.

Группу сравнения составили 45 подростков того же возраста, без СД 1 типа, которые были сопоставимы по полу, возрасту, показателям антропометрии с пациентами основной группы.

Критериями исключения у пациентов обеих групп были: эндоскопические признаки грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, ожирение, курение, наличие сопутствующей хронической соматической патологии (бронхиальная астма, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки), запоры, прием препаратов с вегетотропной, антисекреторной и прокинетической активностью. Частота встречаемости морфологически верифицированного хронического гастрита, степень воспалительной реакции и обсеменения *H. pylori*, а также базальная кислотность желудка не различались в 2-х группах.

Методы исследования

Исследование включало сбор анамнеза, жалоб со стороны верхних отделов ЖКТ, клинический осмотр.

Изучение моторно-эвакуаторной функции пищевода основывалось на выявлении патологических кислых и щелочных ГЭР с помощью [суточной рН-метрии](#) пищевода и желудка на системе «[Гастроскан 24](#)» (НПП «[Исток Система](#)», г. Фрязино). При рН-метрическом исследовании кислые ГЭР определялись как любые эпизоды закисления пищевода с рН ниже 4,0. Кислый ГЭР считается патологическим, если длительность всех кислых ГЭР превышает 4,5% времени мониторинга рН пищевода за сутки [Рапопорт С.И., 2009]. Интенсивность и выраженность рефлюкса оценивалась по четырем рН-метрическим характеристикам кислого ГЭР: общей продолжительности рН пищевода меньше 4,0 в % от периода исследования, общего количества рефлюксов, количества рефлюксов длительностью больше 5,0 минут, времени наиболее длительного рефлюкса. Щелочные рефлюксы определялись как эпизоды рН пищевода больше 7,0. Щелочной ГЭР считается патологическим, если длительность всех щелочных ГЭР превышает 16,54% времени мониторинга рН пищевода за сутки [Рапопорт С.И. и др., 2005]. Для определения влияния экзогенных факторов (приём пищи, физическая активность, изменение положение тела) на кинетическую функцию пищевода отдельно анализировались показатели рН-метрии за дневной (08:00-22:00) и ночной (22:00-08:00) периоды времени. Нормальный, физиологический суточный паттерн кислых ГЭР характеризуется доминированием рефлюксов в дневной период, ночные рефлюксы не регистрируются или наблюдаются редкие, единичные, непродолжительные рефлюксы [Белоусов С.С. и др., 2005]. Кислый ГЭР считается патологическим в дневной период, если длительность всех кислых рефлюксов в дневные часы превышает 8,4% времени мониторинга рН пищевода, а в ночной период – 3,5%. Щелочной ГЭР считался патологическим в ночной период, если длительность всех щелочных рефлюксов в ночные часы превышала 16,09% [Рапопорт С.И. и др., 2005].

Фиброэзофагогастродуоденоскопия проводилась эндоскопом Pentax FG-24W (Япония) с прицельной биопсией слизистой оболочки антрального отдела желудка.

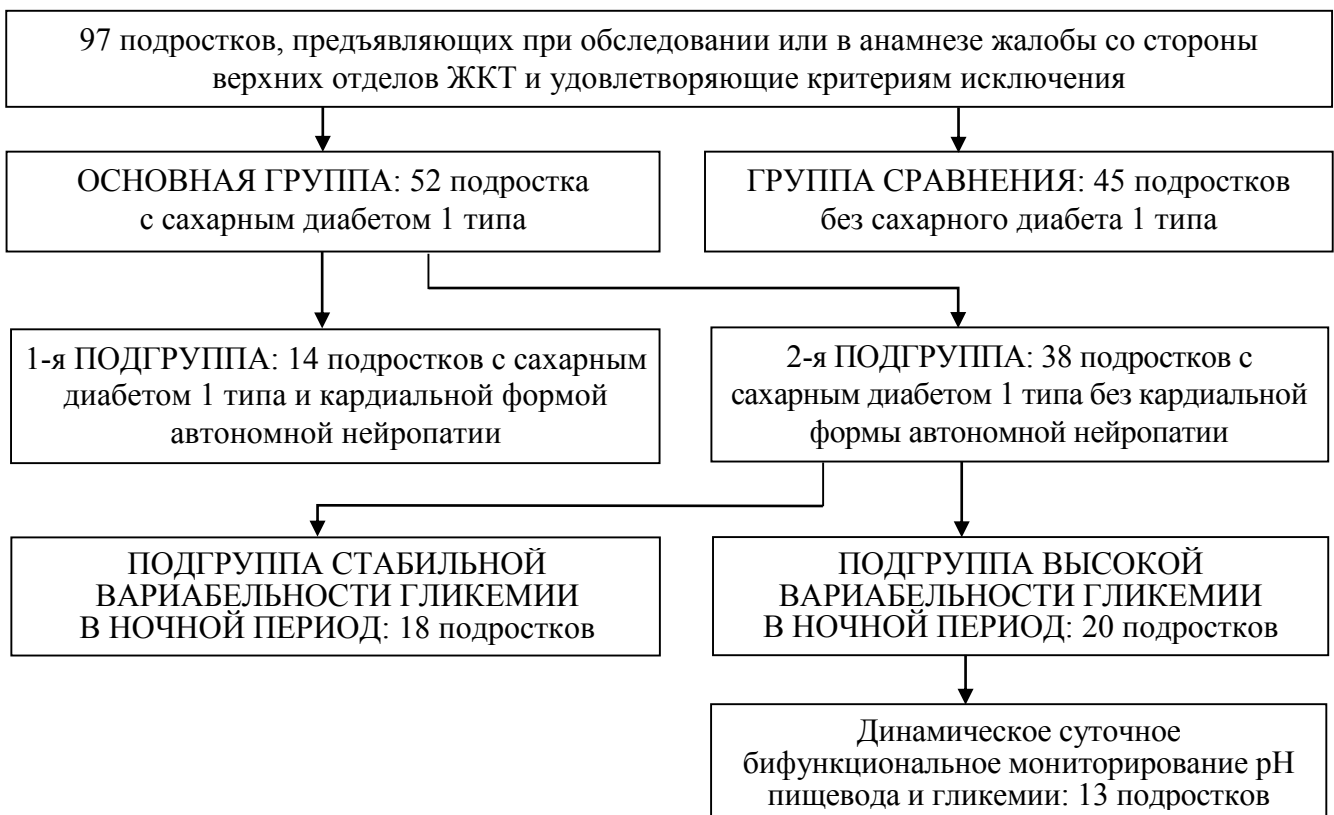
Степень компенсации углеводного обмена оценивалась по уровню гликированного гемоглобина (Hb A_{1c}) (Pointe Scientific, Inc. США) и с помощью суточного мониторинга гликемии (CGMS, Medtronic MiniMed, США). Вариабельность гликемии выражалась как среднее квадратичное отклонение (σ) от средней гликемии за сутки и отдельно за ночной период [Hill N.R. et al., 2011].

Диагностика кардиальной формы ДАН основывалась на исследовании парасимпатической функции блуждающего нерва с применением 2-х функциональных тестов [Котов С.В. и др., 2011; Vinik A.I. et al., 2007]. По данным кардиоинтервалографии разница между максимальным и минимальным интервалами R-R ($\Delta R-R$, сек.) при глубоком дыхании $<0,20$ сек. и по данным ЭКГ в пробе Вальсальвы отношение максимального интервала R-R к минимальному интервалу R-R (VR) $\leq 1,21$ указывали на сниженную вариабельность сердечного ритма как следствие парасимпатической недостаточности и рассматривались как

объективные признаки кардиальной формы ДАН [Болотова Н.В. и др., 2004; Котов С.В. и др., 2011].

Статистическая обработка полученных данных выполнена с применением пакетов прикладных программ «Statistica 10» (StatSoft Inc., версия 10.0, США). Статистический анализ проводился с помощью набора непараметрических процедур, так как большинство распределений исследуемых признаков отличались от нормального. Количественные показатели представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей (Me [25-75]), бинарные – в виде относительных и абсолютных частот (% [n]). Для подсчёта уровня значимости в различии бинарных показателей использовался метод χ^2 Пирсона с поправкой Yates и точный критерий Фишера. Для сравнения двух количественных величин использовались методы Манна-Уитни – для несвязанных переменных и Вилкоксона – для связанных переменных. Взаимосвязь между двумя исследуемыми показателями изучалась с использованием корреляционного анализа методом Спирмена и Кендалла. Критический уровень значимости (p) принимали меньше 0,05. С целью построения модели, описывающей влияние отдельных факторов на исследуемый признак, был выполнен логистический регрессионный анализ. Для оценки эффективности диагностического теста использовался метод, основанный на анализе операционной характеристической (ROC) кривой (программа «MedCalc 12» версия 12.7, MedCalc Software BVBA).

Дизайн исследования представлен ниже.



Результаты исследования и их обсуждение

Клинико-функциональные особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у подростков, больных сахарным диабетом 1 типа

Жалобы на изжогу, как типичный симптом ГЭРБ, предъявляли 11,5% больных СД 1 типа и 22,2% пациентов группы сравнения ($p > 0,05$). В то же время у пациентов основной группы отмечалась большая частота встречаемости катарального рефлюкс-эзофagита (19,2%) и патологического кислого ГЭР (48,1%) (рисунок 1).

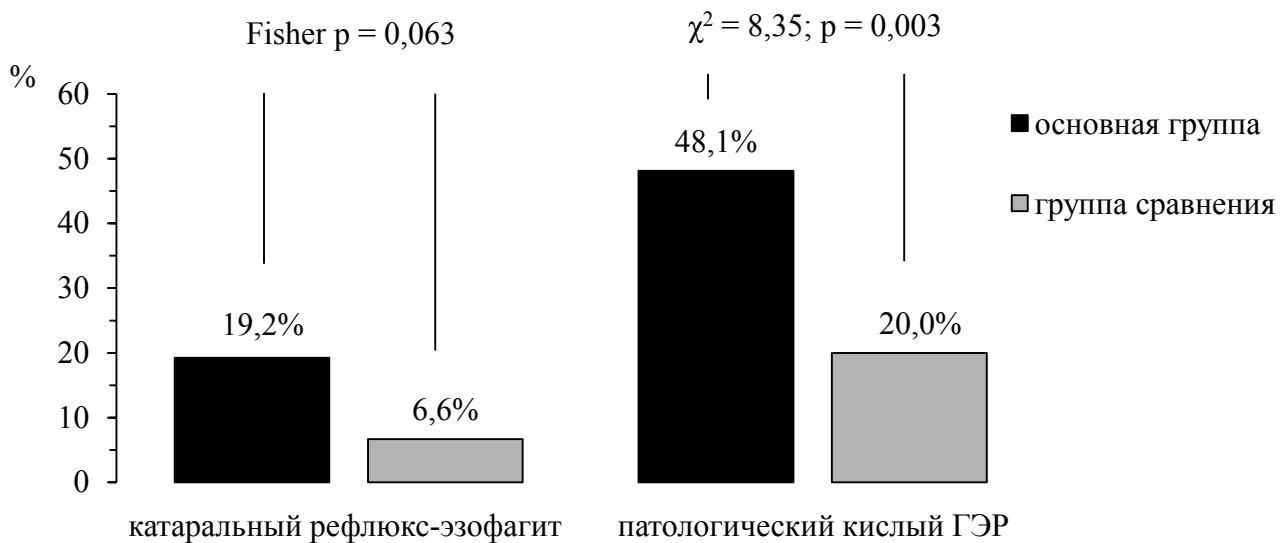


Рисунок 1. Частота встречаемости катарального рефлюкс-эзофagита и патологического кислого ГЭР у обследованных пациентов

Рефлюкс-эзофagит в обеих группах встречался только при патологическом кислом ГЭР. При этом пациенты основной группы с патологическим кислым ГЭР предъявляли жалобы на изжогу в 24,0% случаев, в группе сравнения – в 88,8% ($\chi^2 = 8,98$; $p = 0,0027$).

Необходимо отметить, что высокая распространенность ГЭРБ была также обнаружена в других исследованиях среди взрослых пациентов с СД 1 типа [Сиротин Б.З. и др., 2009; Корнеева Н.В. и др., 2011].

Анализ рН-метрических характеристик патологического кислого ГЭР показал, что в основной группе рефлюкс был более интенсивным. Так, общая длительность рефлюксов, общее количество кислых ГЭР, количество кислых ГЭР более 5 минут и время наиболее длительного кислого ГЭР были выше у больных СД 1 типа по сравнению с аналогичными показателями группы сравнения (таблица 1).

Полученные результаты свидетельствуют как о более продолжительной экспозиции агрессивного содержимого гастроэзофагеального рефлюктанта на слизистую оболочку пищевода, так и более длительном клиренсе пищевода и

гипомоторной дискинезии НПС у подростков с СД 1 типа.

Таблица 1

Суточные рН-метрические характеристики патологического кислого гастроэзофагеального рефлюкса у обследованных пациентов

рН-метрические характеристики патологического кислого ГЭР	Основная группа (n=25)		Группа сравнения (n=9)		p
	Me	[25-75]	Me	[25-75]	
Длительность рН пищевода <4,0, %	41,0	[16,0-70,0]	11,0	[9,0-18,0]	0,019
Общее количество кислых ГЭР, n	80,0	[46,0-114,0]	43,0	[38,0-48,0]	0,045
Количество кислых ГЭР >5 мин, n	15,0	[7,0-26,0]	8,0	[3,0-11,0]	0,040
Время наиболее длительного кислого ГЭР, мин	83,0	[28,0-138,0]	38,0	[17,0-53,0]	0,040

Изучение циркадного ритма возникновения патологических кислых ГЭР показало наличие рефлюксной активности в дневной период у всех пациентов основной группы и группы сравнения. В то же время в ночной период у 96% пациентов основной группы регистрировались патологические кислые ГЭР, тогда как в группе сравнения только у половины больных, которые характеризовались меньшей интенсивностью и продолжительностью (рисунок 2).

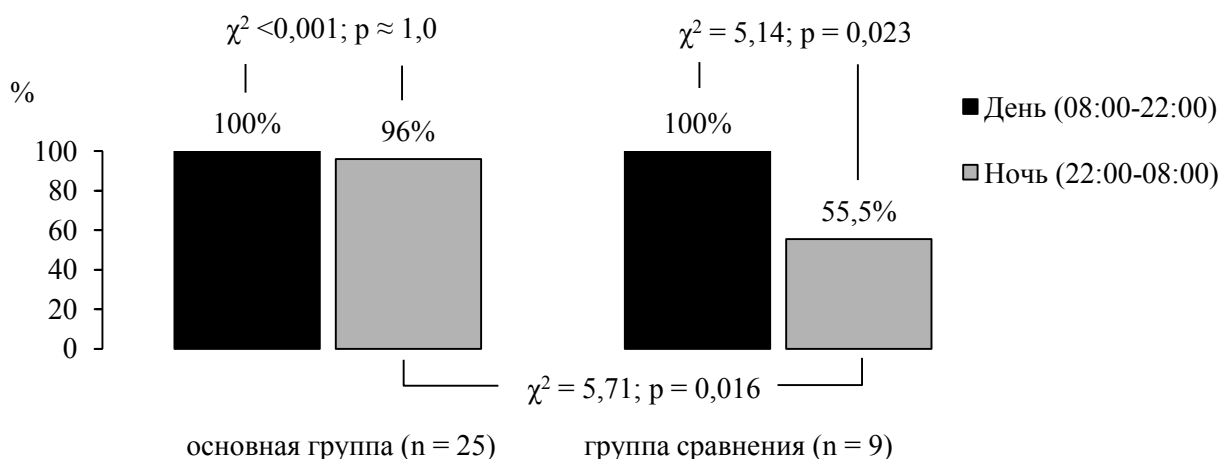


Рисунок 2. Частота встречаемости патологического кислого ГЭР в дневной и ночной периоды у обследованных пациентов

В свою очередь ночные рефлюксы, относящиеся к рефлюксам горизонтального положения, имеют важное клиническое и прогностическое значение, так как в большинстве случаев встречаются при рефлюкс-эзофagитах [Рапопорт С.И. и др., 2005].

Помимо кислого ГЭР суточная рН-метрия пищевода позволяет выявить и щелочной ГЭР. У подростков, больных СД 1 типа, частота встречаемости патологического щелочного ГЭР составила 17,3% и была сопоставима с группой сравнения (11,1%, $p > 0,05$). При этом рН-метрические характеристики патологического щелочного ГЭР также имели сопоставимую ($p > 0,05$) интенсивность и продолжительность.

Суточная рН-метрия позволяет изучить не только циркадный ритм возникновения патологических рефлюксов, но и оценить вклад как экзогенных, так

и эндогенных факторов в их формирование. Учитывая, что в ночной период рН-мониторинга влияние экзогенных факторов (прием пищи, физическая активность, изменение положения тела) исключено, преобладание ночных рефлюксов у больных СД 1 типа наиболее вероятно обусловлено воздействием эндогенных причин, связанных с основным заболеванием. Согласно литературным данным в роли таких факторов могут выступать хронические специфические осложнения СД и показатели компенсации углеводного обмена [Корнеева Н.В. и др., 2011; Horowitz M. et al., 2004].

Таким образом, у пациентов с СД 1 типа ГЭРБ имеет ряд существенных клиничко-функциональных особенностей и характеризуется мало- или бессимптомным клиническим течением, высокой частотой встречаемости патологических кислых ГЭР выраженной интенсивности и дезорганизацией циркадного ритма за счет сохранения патологической рефлюксной активности в ночной период.

Особенности патологического кислого гастроэзофагеального рефлюкса у подростков с кардиальной формой диабетической автономной нейропатии

Несмотря на то, что СД является самостоятельным фактором риска нарушенной моторики пищевода, до настоящего времени современное представление о патофизиологических аспектах формирования моторно-эвакуаторной дисфункции пищевода при СД продолжает оставаться до конца не решенным вопросом. Большинство исследователей рассматривают ДАН в роли главного, а порой и единственного фактора, определяющего высокую частоту моторно-эвакуаторных нарушений пищевода при СД [Ascaso J.F. et al., 2006].

В клинической практике выделяют несколько форм ДАН. Среди них наиболее изученной является кардиальная, которая сопровождается вегетативной дисрегуляцией сердечного ритма и для которой в настоящее время разработаны унифицированные диагностические критерии [Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: 6-й вып., 2013]. Мы использовали для диагностики данного осложнения два верифицированных теста: результаты кардиоинтервалографии (разница между максимальным и минимальным интервалами R-R при глубоком дыхании $<0,20$ секунд) и ЭКГ в пробе Вальсальвы (отношение максимального интервала R-R к минимальному интервалу R-R $\leq 1,21$). Выявленная сниженная вариабельность сердечного ритма, как следствие парасимпатической недостаточности блуждающего нерва, рассматривалась как объективный признак кардиальной формы ДАН. В то же время поражение вегетативной нервной системы при СД носит системный характер и не ограничивается изолированным повреждением вегетативных проводников, регулирующих сердечный ритм [Валеева Ф.В. и др. 2009]. Так, в ранее проведенном исследовании была обнаружена высокая степень корреляции между признаками двух форм ДАН: кардиоваскулярной и гастроинтестинальной, в связи с чем наличие кардиоваскулярной нейропатии в сочетании с нарушением эвакуаторной функции желудка может свидетельствовать о наличии гастроинтестинальной формы ДАН [Хеннесси Е.О., 2012].

В нашем исследовании по результатам двух вегетативных тестов кардиальная форма ДАН была диагностирована у 26,9% обследованных подростков с СД 1 типа (1-я подгруппа). При этом у них частота встречаемости рефлюкс-эзофажита (42,8%) и патологического кислого ГЭР (78,5%) были выше, чем у подростков с СД, но без данного осложнения (рисунок 3).

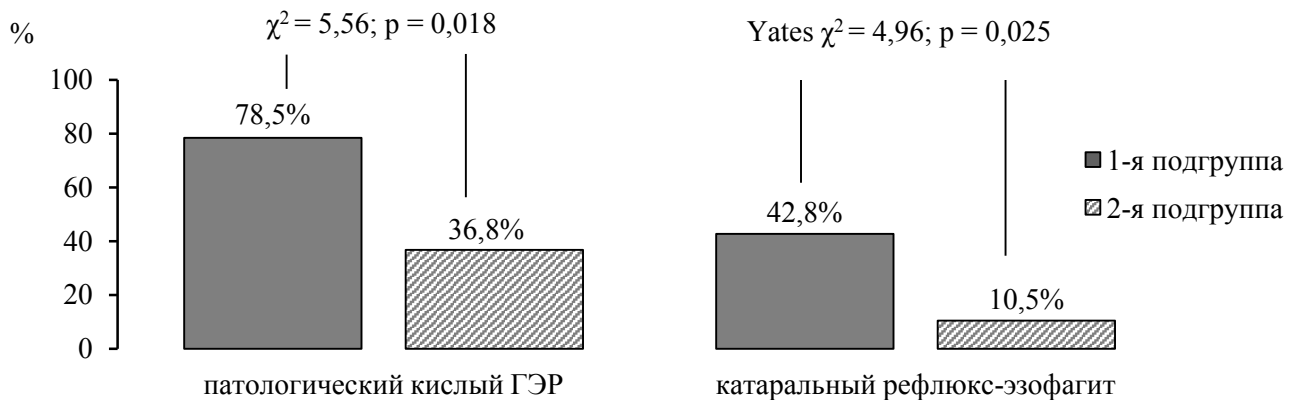


Рисунок 3. Частота встречаемости патологического кислого гастроэзофагеального рефлюкса и катарального рефлюкс-эзофажита у обследованных пациентов

Патологический кислый ГЭР у пациентов с ДАН протекал в большинстве случаев мало- или бессимптомно, жалобы на изжогу предъявляли только 18,2% обследованных. Несоответствие между малосимптомной клинической картиной ГЭРБ и высокой частотой ее встречаемости по данным рН-метрии пищевода у пациентов с СД можно объяснить повреждением афферентных вегетативных нервных волокон при ДАН, которое сопровождается повышенным порогом рецепции слизистой оболочкой пищевода для различных раздражителей [Frokjaer J.V. et al., 2007; Brock C. et al., 2013].

Между сравниваемыми подгруппами рН-метрические характеристики патологического кислого ГЭР за сутки в целом не различались за исключением общего количества рефлюксов, которое было выше у пациентов с кардиальной формой ДАН и свидетельствовало о более интенсивной экспозиции агрессивного содержимого гастроэзофагеального рефлюктанта на слизистую оболочку пищевода (рисунок 4).

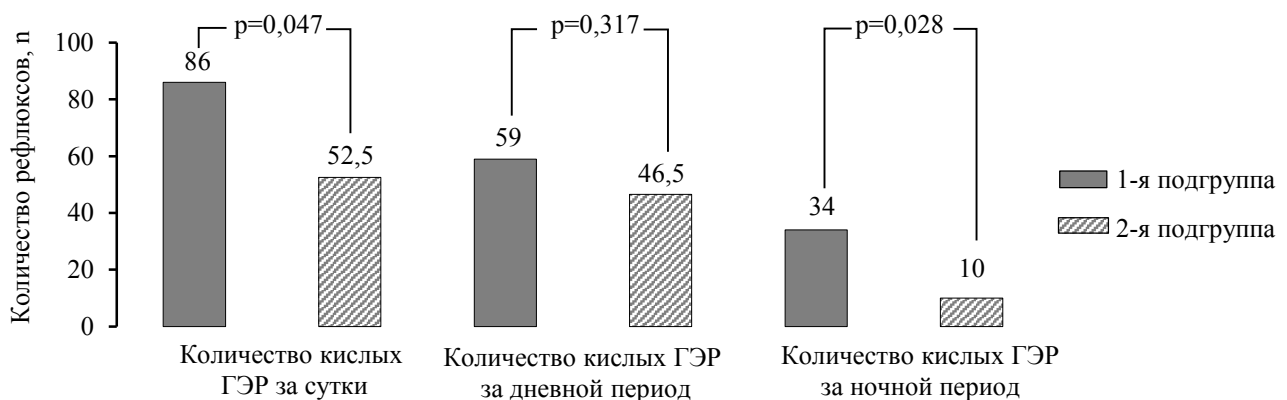


Рисунок 4. Количество кислых патологических ГЭР за сутки, дневной и ночной периоды у обследованных пациентов

Анализ суточного ритма возникновения патологических кислых ГЭР показал, что данное различие было обусловлено большим количеством рефлюксов в ночной период у пациентов с ДАН.

При индивидуальном анализе патологический кислый ГЭР в ночные часы отмечался у 11 (78,5%) пациентов с кардиальной автономной нейропатией и у 13 (34,2%) пациентов без данного осложнения ($p=0,011$).

По мере нарастания тяжести ДАН наблюдалось увеличение рефлюксной интенсивности, что показал корреляционный анализ, выявивший обратную взаимосвязь показателей, характеризующих парасимпатическую активность блуждающего нерва (VR и $\Delta R-R$) с pH-метрическими характеристиками кислого ГЭР, наиболее выраженную в ночные часы (r между VR и количеством рефлюксов = $-0,50$; $p = 0,002$).

В литературных источниках описаны моторно-эвакуаторные нарушения пищевода у взрослых больных СД 1 типа с кардиальной формой ДАН. При проведении эзофагоманометрии были выявлены низкоамплитудные сокращения пищевода в ответ на растяжение, снижение количества эффективных перистальтических сокращений, сниженная скорость распространения сократительных волн, пониженное базальное давление НПС и более длительное время его релаксации, что приводило к большей частоте формирования патологического кислого ГЭР [Shakil A. et al, 2008].

Однако в настоящее время стандартизированных тестов, оценивающих непосредственное влияние блуждающего нерва на моторику верхних отделов ЖКТ, для клинической практики не предложено.

Представленные выше данные позволяют рассматривать количество кислых ГЭР в ночной период pH-мониторинга в качестве возможного индикатора парасимпатической активности блуждающего нерва и наиболее вероятного маркера гастроинтестинальной формы ДАН у пациентов с кардиальной автономной нейропатией.

С целью подтверждения данного предположения и выделения оптимального порогового значения количества рефлюксов был проведен анализ операционной характеристической (ROC) кривой количества кислых ГЭР в ночной период.

Из полученных данных следует, что количество кислых рефлюксов в ночной период является достоверным тестом, имеющим хорошую информативность ($AUC = 0,75$) для выявления моторных нарушений пищевода, ассоциированных с ДАН. Максимально точное пороговое значение, характеризующее присутствие гастроинтестинальной формы ДАН, соответствовало количеству патологических рефлюксов в ночной период больше 13 (чувствительность – 90,9%; специфичность – 64,2%) (рисунок 5).

Данный показатель следует принимать во внимание только у пациентов с верифицированным диагнозом кардиальной формы ДАН для решения вопроса о наличии других проявлений автономной нейропатии, тем более что развитие ГЭРБ у подавляющего большинства больных не сопровождалось типичными пищеводными жалобами.

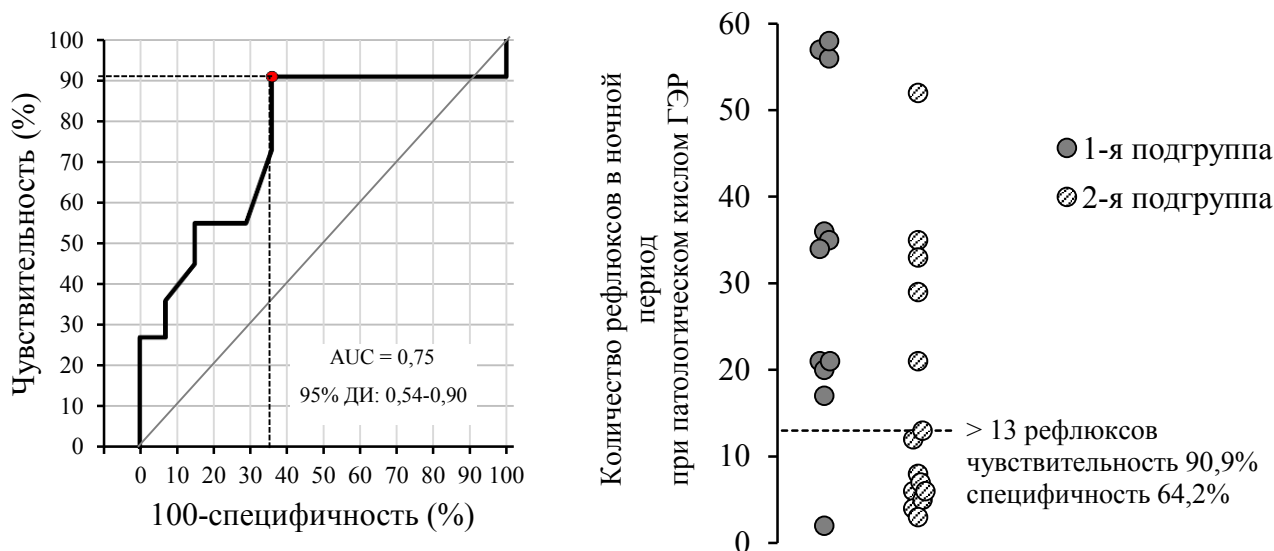


Рисунок 5. ROC-кривая чувствительности и специфичности различного общего количества патологических кислых ГЭР в ночной период (слева) и диагностическая оценка порогового количества кислых ГЭР (справа) в качестве критерия гастроинтестинальной формы ДАН

Взаимосвязь вариабельности гликемии и кислого гастроэзофагеального рефлюкса у подростков, больных сахарным диабетом 1 типа

Безусловно, помимо ДАН существуют и другие факторы, влияющие на формирование моторных нарушений ЖКТ у больных СД, среди которых существенную роль играют показатели углеводного обмена, выраженность и длительность гипергликемических состояний и повышенная вариабельность гликемии [Zhang Q. et al., 2004].

Для оценки роли вариабельности гликемии в формировании кислого ГЭР у подростков с СД 1 типа было проведено бифункциональное суточное мониторирование гликемии и рН-метрии пищевода. Степень вариабельности гликемии оценивалась по среднему квадратичному отклонению концентрации глюкозы крови (σ). О повышенной вариабельности гликемии свидетельствовали значения $\sigma > 2,6$ ммоль/л за сутки и $\sigma > 2,0$ ммоль/л – в ночные часы. Учитывая установленную взаимосвязь ДАН и патологического кислого ГЭР, пациенты с ДАН в данный этап исследования не вошли.

При сравнении суточных рН-метрических характеристик общая продолжительность (7%, $p=0,022$) и общее количество кислых рефлюксов (28, $p=0,020$) были выше у пациентов с высокой вариабельностью гликемии по сравнению с пациентами, имеющими стабильную суточную гликемию. Однако при индивидуальном анализе патологический кислый ГЭР встречался практически с одинаковой частотой (46,1% и 16,6%, $p=0,16$) в 2-х подгруппах. Вместе с тем катаральный рефлюкс-эзофагит и жалобы на изжогу были выявлены только у пациентов с высокой вариабельностью гликемии в 15,3% случаев.

Принимая во внимание выраженное влияние приема пищи на показатели гликемии и моторику пищевода, был проведен анализ изучаемых параметров

отдельно за ночной период бифункционального мониторинга.

При индивидуальном анализе частота встречаемости патологического ночного кислого ГЭР у пациентов с высокой ночной вариабельностью гликемии составила 65,0%. При этом ни у одного пациента со стабильной ночной гликемией не был выявлен патологический кислый ГЭР в ночные часы ($p=0,001$).

У пациентов с высокой ночной вариабельностью гликемии значения длительности рН пищевода $<4,0$, общего количества кислых ГЭР, количества кислых ГЭР длительностью более 5 минут и продолжительность наиболее длительного кислого ГЭР значительно превышали аналогичные показатели пациентов со стабильной ночной гликемией и свидетельствовали о большей интенсивности и продолжительности патологического кислого ГЭР (таблица 2).

Таблица 2

рН-метрические характеристики кислого ночного ГЭР у обследованных пациентов

рН-метрические характеристики кислого ГЭР	σ гликемии $>2,0$ ммоль/л (n=20)		σ гликемии $\leq 2,0$ ммоль/л (n=18)		p
	Me	[25-75]	Me	[25-75]	
Длительность рН пищевода $<4,0$, %	17,0	[2,0-58,0]	0,0	[0,0-1,0]	$<0,001$
Общее количество кислых ГЭР, n	5,0	[2,0-36,0]	2,0	[1,0-3,0]	0,030
Количество кислых ГЭР >5 мин, n	2,0	[1,0-10,0]	0,0	[0,0-0,0]	$<0,001$
Время наиболее длительного кислого ГЭР, мин	63,0	[5,0-132,0]	1,0	[0,6-2,4]	$<0,001$

При этом по мере увеличения ночной вариабельности гликемии кислый ГЭР приобретал и усиливал свои патологические свойства, что подтвердил проведенный корреляционный анализ, показавший прямую взаимосвязь между σ гликемии и рН-метрическими характеристиками ГЭР (максимальная корреляция с количеством кислых ГЭР >5 мин = $+0,80$, $p<0,001$).

Полученные данные о взаимосвязи вариабельности гликемии и кинетической дисфункции пищевода у подростков, больных СД 1 типа, согласуются с результатами исследований на здоровых взрослых добровольцах, у которых с помощью гликемического клэмп-метода индуцировали острую патологическую ($\approx 15,0$ ммоль/л) и физиологическую гипергликемию ($\approx 8,0$ ммоль/л) на фоне проведения манометрии пищевода. Было показано, что патологическая гипергликемия сопровождается статистически достоверным увеличением количества спонтанных релаксаций НПС по сравнению с физиологической гипергликемией [Zhang Q. et al., 2004]. Патогенетические механизмы реализации наблюдаемого эффекта в настоящее время до конца не установлены. По современным представлениям моторный тонус НПС находится под влиянием большого числа нервных и гуморальных факторов. Например, в экспериментальных исследованиях показано, что нейроны, расположенные в солитарном тракте ствола головного мозга крысы, в состав которых входят эфферентные волокна блуждающего нерва, способны реагировать на изменения концентрации глюкозы и тем самым модулировать эфферентную активность блуждающего нерва. Не исключается также возможность повреждения пейсмекера гладкомышечных клеток НПС продуктами окислительного стресса, индуцируемого высокой вариабельностью гликемии [Chang S.M. et al., 2012].

Таким образом, при нестабильной ночной гликемии патологический кислый ГЭР характеризуется высокой распространенностью и признаками гипомоторной дисфункции пищевода.

Оценка факторов риска в прогнозе развития патологического кислого гастроэзофагеального рефлюкса у подростков, больных сахарным диабетом 1 типа

По результатам проведенного корреляционного анализа из комплекса клинично-лабораторных, инструментальных показателей и специфических хронических диабетических осложнений установлена наибольшая взаимосвязь патологического кислого ГЭР с кардиальной формой ДАН (+0,35; $p=0,001$) и вариабельностью гликемии (+0,64; $p<0,001$). Необходимо признать, что данные факторы взаимосвязаны в функциональном аспекте. Как острые, так и хронические колебания концентрации глюкозы в крови способны существенно модифицировать вегетативные ответы на уровне исполнительных органов. По-видимому, последствия значительных колебаний гликемии также сказываются и на постпрандиальном действии гормонов, хотя эта связь менее значима в генезе моторно-эвакуаторной дисфункции пищевода и желудка у лиц с СД [Borg J. et al., 2009]. В связи с этим выделение доминирующего фактора, определяющего в большинстве случаев развитие и прогрессирование моторно-эвакуаторной дисфункции верхних отделов ЖКТ у пациентов с СД 1 типа, в настоящее время объективно затруднено.

Для определения прогноза возникновения ночного патологического кислого ГЭР у пациентов с СД 1 типа с учетом совместного влияния данных факторов риска был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ и построено уравнение вероятности развития патологического рефлюкса. Максимально точное пороговое значение уравнения, определяющее возникновение патологического кислого ГЭР в ночной период с наибольшей вероятностью, оказалось равное 0,2082. Чувствительность данного диагностического порога составляет 82,1%, специфичность – 100,0% (рисунок 6).

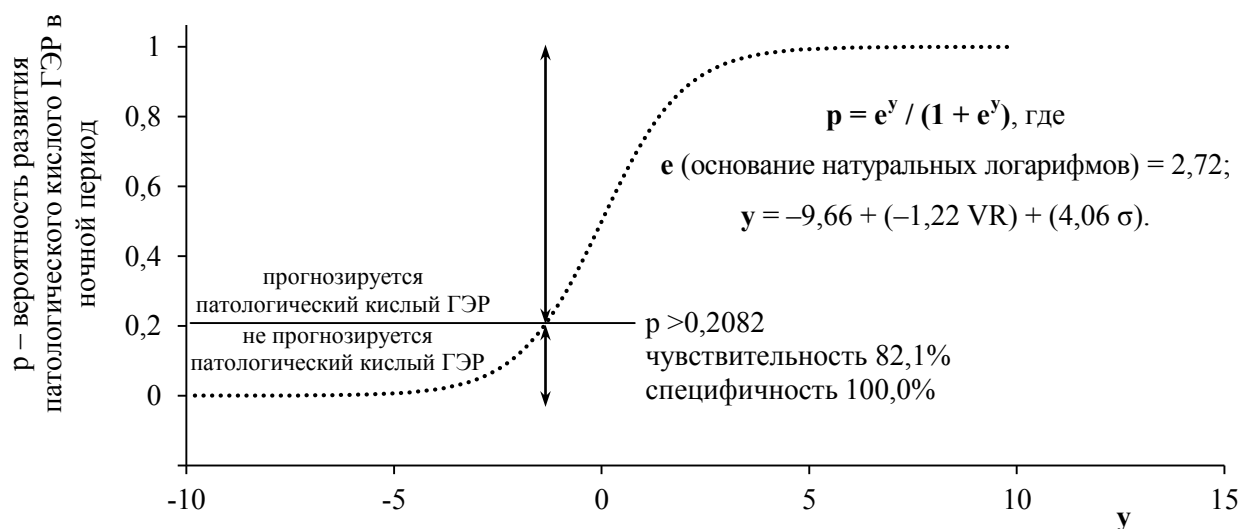


Рисунок 6. Оптимальное пороговое значение уравнения регрессии вероятности развития патологического кислого ГЭР в ночной период

Таким образом, предложенное уравнение вероятности развития патологического кислого ГЭР в ночной период у пациентов с СД 1 типа с учетом показателей коэффициента Вальсальвы и вариабельности гликемии можно использовать в клинической практике для определения показаний к проведению суточной рН-метрии пищевода.

Динамическое бифункциональное исследование суточной гликемии и рН-мониторинга пищевода у подростков, больных СД 1 типа

Согласно полученным результатам становится очевидным, что основные лечебно-профилактические мероприятия по коррекции моторно-эвакуаторной дисфункции пищевода должны быть направлены на снижение высокой вариабельности гликемии и поддержание стабильной компенсации углеводного обмена, поскольку коррекция ДАН представляет собой наиболее трудную и не всегда перспективную в клиническом аспекте задачу [Dimitropoulos G. et al., 2014]. Данную точку зрения подтвердили результаты динамического наблюдения за 14 пациентами с ДАН, которые получали препараты тиоктовой кислоты. В результате терапевтических мероприятий регресс и исчезновение проявлений кардиальной формы ДАН удалось достичь только у 14,3% пациентов. По этой причине дальнейшее изучение эффекта регресса ДАН, как метода возможной коррекции патологического кислого ГЭР, не представлялось возможным.

В нашем исследовании 13 пациентов без ДАН, у которых при исходном обследовании были выявлены высокая ночная вариабельность гликемии и патологической ночной ГЭР, были включены в динамическое обследование с повторным проведением бифункционального мониторинга через 6-8 месяцев. За этот период времени пациенты прошли повторное программное обучение в «школе диабета», им была проведена коррекция инсулинотерапии. Медикаментозное лечение выявленных моторных нарушений пищевода они не получали.

Достичь стабильную ночную гликемию удалось у 9 (69,2%) пациентов. При этом уменьшение вариабельности гликемии приводило к существенному снижению и нормализации рН-метрических характеристик кислого ГЭР в ночной период: длительности рН пищевода $<4,0$ (с 5,0% до 1,0%; $p=0,007$), количества кислых ГЭР длительностью более 5 минут (с 1 до 0; $p=0,007$) и продолжительности наиболее длительного кислого ГЭР (с 28,0 мин до 1,3 мин; $p=0,007$). Кроме того, частота встречаемости патологического кислого ГЭР в ночной период у пациентов, достигших стабильной гликемии, значительно снизилась и составила 22,2% ($p=0,001$) (рисунок 7).

Следует отметить, что у четырех пациентов, несмотря на весь комплекс лечебных мероприятий, вариабельность гликемии в ночной период оставалась высокой и частота встречаемости ночного патологического кислого ГЭР не изменилась.

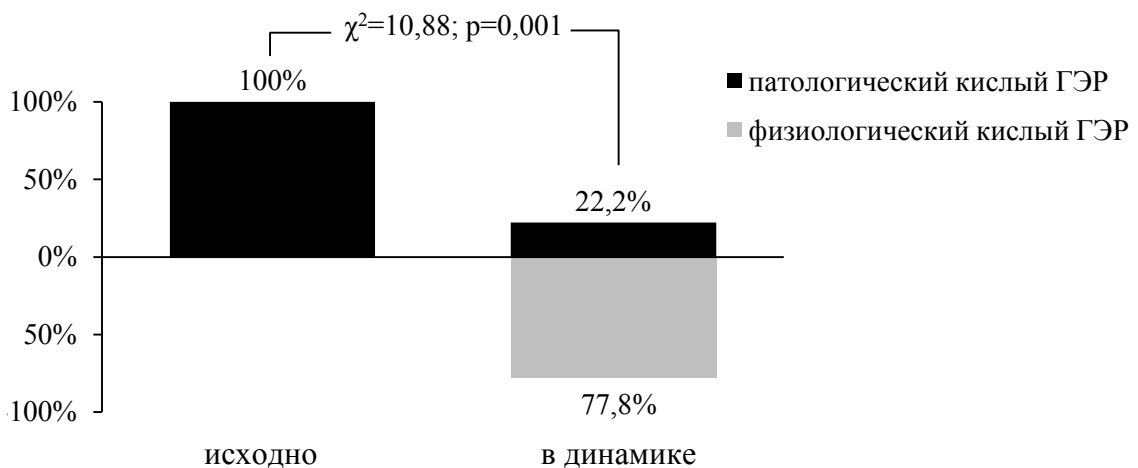


Рисунок 7. Частота встречаемости патологического и физиологического кислого ГЭР в ночной период при исходном и динамическом обследовании пациентов, достигших стабильной ночной гликемии

Таким образом, полученные результаты исследования позволяют считать, что ГЭРБ является распространённой патологией пищевода у подростков, больных СД 1 типа. При этом у большинства пациентов она имеет мало- или бессимптомный характер течения и вследствие этого низкую обращаемость к врачу с активными жалобами. В структуре ГЭРБ доминирует патологический кислый ГЭР, который характеризуется высокой интенсивностью и продолжительностью в ночные часы, что определяет его неблагоприятный прогноз у подростков, больных СД 1 типа. Ведущую роль в генезе патологического кислого ГЭР играют диабетическая автономная нейропатия и высокая вариабельность гликемии, что позволяет рекомендовать нормализацию углеводного обмена и коррекцию специфических осложнений в план лечебно-профилактических мероприятий моторно-эвакуаторной дисфункции пищевода у подростков, больных СД 1 типа.

ВЫВОДЫ

1. У подростков с сахарным диабетом 1 типа отмечена высокая распространенность патологического кислого ГЭР (48,1%, $p=0,003$), катарального рефлюкс-эзофagита (19,2%, $p=0,063$) при низкой частоте встречаемости жалоб на изжогу (11,5%).

2. Патологический кислый ГЭР у подростков с сахарным диабетом 1 типа характеризуется клинически мало- или бессимптомным течением (изжога отмечена у 24,0% пациентов; $p=0,003$), рН-метрическими признаками высокой интенсивности и продолжительности, а также дезорганизацией суточного ритма формирования за счет доминирования ночных рефлюксов (у 96,0% пациентов, $p=0,016$).

3. У подростков с сахарным диабетом 1 типа основными факторами риска формирования патологического кислого ГЭР являются высокая ночная

вариабельность гликемии ($r = + 0,64$, $p < 0,001$) и кардиальная автономная нейропатия ($r = + 0,35$, $p = 0,001$). Пороговое значение регрессии $> 0,2082$, рассчитанное с применением количественных показателей стандартного отклонения ночной гликемии и коэффициента Вальсальвы, позволяет прогнозировать развитие патологического кислого ГЭР.

4. При кардиальной автономной нейропатии патологический кислый ГЭР характеризуется за сутки и в ночные часы высокой распространенностью (78,5%, $p < 0,05$), выраженной интенсивностью (количество рефлюксов 86,0, $p = 0,047$ и 34,0, $p = 0,028$) с формированием катарального рефлюкс-эзофагита у 42,8% пациентов ($p = 0,025$).

5. При нестабильной ночной гликемии патологический кислый ГЭР характеризуется высокой распространенностью (65,0%, $p = 0,001$) и признаками гипомоторной дисфункции пищевода (количество кислых ГЭР > 5 мин 2,0, $p < 0,001$; время наиболее длительного кислого ГЭР 63 мин, $p < 0,001$).

6. Достижение стабильной ночной вариабельности гликемии у подростков с сахарным диабетом 1 типа и патологическим кислым ночным ГЭР сопровождается улучшением ($p = 0,007$) рН-метрических характеристик и снижением частоты встречаемости патологического кислого ГЭР до 22,2% ($p = 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Подростки, больные сахарным диабетом 1 типа, нуждаются в проведении эзофагогастродуоденоскопии и суточной рН-метрии с целью ранней диагностики и коррекции патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

2. Количество патологических кислых гастроэзофагеальных рефлюксов в ночной период больше 13 можно использовать в качестве рН-метрического критерия диагностики диабетической гастроинтестинальной автономной нейропатии у подростков с кардиальной формой диабетической автономной нейропатии.

3. Предложенное уравнение вероятности развития патологического кислого ГЭР в ночной период у пациентов с сахарным диабетом 1 типа с учетом показателей коэффициента Вальсальвы и вариабельности гликемии можно использовать в клинической практике для определения показаний к проведению суточной рН-метрии пищевода.

4. Коррекция патологического кислого ГЭР у подростков, больных сахарным диабетом 1 типа, должна включать комплекс мероприятий, направленных на достижение стабильной гликемии и лечение диабетической автономной нейропатии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Алимова, И.Л. Бифункциональное суточное мониторирование гликемии и рН-метрии пищевода у подростков, больных сахарным диабетом 1 типа [Текст] / И.Л. Алимова, С.Е. Костяков // Вопросы детской диетологии. – 2014. – Т.12. – №3. – С. 28 – 31.
2. Алимова, И.Л. Взаимосвязь вариабельности гликемии и кислого гастроэзофагеального рефлюкса у подростков, больных сахарным диабетом 1 типа [Текст] / И.Л. Алимова, С.Е. Костяков // Сахарный диабет. – 2013. – №1. – С. 43 – 47.
3. Костяков, С.Е. Клинико-функциональные особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у подростков с сахарным диабетом 1 типа [Текст] / С.Е. Костяков, И.Л. Алимова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – Т.58. – №5. – С. 65 – 70.
4. Костяков, С.Е. Особенности кислого гастроэзофагеального рефлюкса у подростков с кардиоваскулярной формой диабетической автономной нейропатии [Текст] / С.Е. Костяков, И.Л. Алимова // Сахарный диабет – 2014. – №4. – С. 93 – 98.
5. Алимова, И.Л. Взаимосвязь вариабельности гликемии и моторных нарушений верхних отделов ЖКТ у подростков, больных сахарным диабетом 1 типа [Текст] / И.Л. Алимова, С.Е. Костяков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 38. Материалы Семнадцатой Российской Гастроэнтерологической недели. – 2011. – Т.21. – №5. – С. 120.
6. Алимова, И.Л. Взаимосвязь кардиальной автономной нейропатии и моторных нарушений пищевода у подростков с сахарным диабетом 1 типа [Текст] / И.Л. Алимова, С.Е. Костяков // Сборник тезисов VI Всероссийского диабетологического конгресса «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий». – М., 2013. – С. 283.
7. Алимова, И.Л. Сахарный диабет 1-го типа как фактор риска формирования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у подростков [Текст] / И.Л. Алимова, С.Е. Костяков // Тезисы VI Конгресса педиатров стран Содружества Независимых Государств «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания». – Минск, 2014. – С. 14 – 15.
8. Алимова, И.Л. Факторы риска формирования патологического кислого гастроэзофагеального рефлюкса у подростков с сахарным диабетом 1 типа [Текст] / И.Л. Алимова, С.Е. Костяков // Материалы Юбилейного XX Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран Содружества Независимых Государств. – М., 2013. – С. 41 – 42.
9. Клинико-эндоскопическое и морфо-функциональное состояние верхних отделов желудочно-кишечного тракта при синдроме диспепсии у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1 типа [Текст] / И.Л. Алимова, С.Е. Костяков [и др.] // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии». – Смоленск, 2010. – С. 14 – 29.
10. Костяков, С.Е. Возможности системы длительного мониторирования

гликемии в оценке компенсации углеводного обмена у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1 типа [Текст] / С.Е. Костяков, И.Л. Алимова // Материалы докладов Всероссийской научно-практической конференции «Проблемы здоровья и методы его сохранения». – Смоленск, 2010. – С. 73 – 74.

11. Костяков, С.Е. Возможности суточной рН-метрии в диагностике моторных нарушений пищевода и желудка при сахарном диабете 1 типа у детей и подростков [Текст] / С.Е. Костяков // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2010. – №4. – С. 72 – 74.

12. Костяков, С.Е. Гипергликемия как фактор риска моторной дисфункции пищевода и желудка у подростков с сахарным диабетом 1 типа [Текст] / С.Е. Костяков, И.Л. Алимова // Сборник тезисов VI Всероссийского конгресса эндокринологов. – М., 2012. – С. 571.

13. Костяков, С.Е. Особенности кислого гастроэзофагеального рефлюкса у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1 типа [Текст] / С.Е. Костяков, И.Л. Алимова // Материалы IX Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». – М., 2010. – С. 65 – 66.

14. Костяков, С.Е. Особенности дисфункции верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1 типа [Текст] / С.Е. Костяков // Вестник Смоленской медицинской академии. Специальный выпуск. Материалы 38-й конференции молодых ученых и 62-й студенческой научной конференции Смоленской государственной медицинской академии (с международным участием). – 2010. – С. 51 – 52.

15. Костяков, С.Е. Предикторы развития патологического кислого гастроэзофагеального рефлюкса у подростков с сахарным диабетом 1 типа [Текст] / С.Е. Костяков, И.Л. Алимова // Сборник тезисов VI Всероссийского диабетологического конгресса «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий». – М., 2013. – С. 392.

16. Нарушения моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1 типа [Текст] / И.Л. Алимова, С.Е. Костяков [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 36. Материалы Шестнадцатой Российской Гастроэнтерологической недели. – 2010. – Т.20. – №5. – С. 102.

17. Пат. 2476882 Российская Федерация, МПК G01N33/49 (2006.01). Способ прогнозирования патологического кислого гастроэзофагеального рефлюкса у пациентов с сахарным диабетом 1 типа [Текст] / Костяков С.Е., Алимова И.Л.; заявитель и патентообладатель Смоленская государственная медицинская академия (Ru). – № 2011148559/15; заявл. 29.11.2011; опуб. 27.02.2013, Бюл. №6.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ДАН	–	диабетическая автономная нейропатия
ГЭР	–	гастроэзофагеальный рефлюкс
ГЭРБ	–	гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
СД	–	сахарный диабет
НПС	–	нижний пищеводный сфинктер
AUC	–	Area Under Curve (площадь под кривой)
VR	–	Valsalva Ratio (отношение/коэффициент Вальсальвы)
$\Delta R-R$	–	Разница между максимальным и минимальным интервалами R-R при кардиоинтервалографии
ROC-кривая	–	Receiver Operating Characteristic-кривая (операционная характеристическая кривая)

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

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

Автореферат

Костяков Сергей Евгеньевич

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ
МОТОРИКИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА
У ПОДРОСТКОВ, БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА**

Сдано в набор 24.12.2014 г. Подписано в печать 23.12.2014 г.

Формат 60×84^{1/16}. Бумага офсетная №1. Гарнитура Times New Rom.

Печать офсетная. Усл. печ. л. 1,0.

Тираж 100 экз. Заказ № 7952/1.

Отпечатано в ООО «Принт-Экспресс»,

г. Смоленск, пр-т Гагарина, 21.