

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и сахарный диабет: патофизиологические механизмы коморбидности

Е.И. Кузнецова¹, Е.А. Рымарева², Д.Т. Дичева¹, Д.Н. Андреев^{✉1}

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФКУЗ «Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации», Москва, Россия

✉dna-mit8@mail.ru

Аннотация

В настоящей статье освещены вопросы этиологии и патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, развивающейся у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. Гипергликемия приводит к опосредованному развитию нейропатии, что является базисом для возникновения дисмоторики пищевода, провоцируя появление гастроэзофагеального рефлюкса. В большинстве случаев у пациентов с сахарным диабетом отмечаются повышенный индекс массы тела и ожирение. Основными механизмами, индуцирующими возникновение патологических рефлюксов, у лиц с избыточной массой тела и ожирением являются высокое внутрибрюшное давление, низкое давление в области нижнего пищевого сфинктера, повышенная частота спонтанных релаксаций нижнего пищевого сфинктера. Помимо этого, у больных с ожирением уровень грелина снижен, что тормозит сократительную активность желудка и усиливает риск развития патологических рефлюксов.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сахарный диабет, патогенез.

Для цитирования: Кузнецова Е.И., Рымарева Е.А., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и сахарный диабет: патофизиологические механизмы коморбидности. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 23–28. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190497

Review

Gastroesophageal reflux disease and diabetes mellitus: pathophysiological mechanisms of comorbidity

Elena I. Kuznetsova¹, Ekaterina A. Rymareva², Diana T. Dicheva¹, Dmitrii N. Andreev^{✉1}

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Main Clinical Hospital of Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russia

✉dna-mit8@mail.ru

Abstract

This article covers a very important material about etiology and pathology of the gastroesophageal reflux disease with which most commonly suffer people with the diabetes mellitus type 2. It is well known fact that, on the one hand, hyperglycemia leads to the diabetic neuropathy. Neuropathy is the most common reason for motor disorders of the digestive system. On the other hand, patients who suffer from diabetes mellitus type 2 have an increased body mass index and obesity, which are associated with the increased abdominal pressure, the decreased lower esophageal sphincter pressure and increase of transient relaxation of the lower esophageal sphincter and lead to the pathophysiological reflux. In addition, such a decreased level of ghrelin in patients with obesity also leads to the pathophysiological reflux.

Key words: gastroesophageal reflux disease, diabetes mellitus, pathogenesis.

For citation: Kuznetsova E.I., Rymareva E.A., Dicheva D.T., Andreev D.N. Gastroesophageal reflux disease and diabetes mellitus: pathophysiological mechanisms of comorbidity. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 23–28. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190497

Введение

В последнее время в клинической практике рассматривается вопрос о взаимосвязи гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и сахарного диабета (СД). Согласно статистическим подсчетам к 2030 г. около 439 млн взрослого населения земного шара будут страдать СД 2-го типа. Данный вывод имеет колоссальное значение для оценки динамики распространения ГЭРБ, которая протекает достаточно атипично у пациентов с СД.

Причинно-следственные связи в развитии ГЭРБ у пациентов, страдающих СД 2-го типа, многочисленны.

Эпидемиология

За последнее десятилетие отмечен неуклонный рост заболеваемости ГЭРБ, СД, которые в большинстве случаев протекают на фоне экзогенно-конституционального ожирения. Согласно систематическим обзорам СД в мире страдают около 285 млн (6,4%) взрослого населения, из них лишь в Российской Федерации 4,6 млн [1, 2]. Более того, к 2030 г. ожидается прирост заболеваемости на 1/4. В Западной Европе, Японии и Тайване распространенность ГЭРБ также растет, в отличие от стран Юго-Восточной Азии (табл. 1). На сегодняшний день 18,1–27,8% населения Северной Америки страдают ГЭРБ, 8,8–25,9% в Европе, 8,7–33,1% в странах Ближнего и Среднего Востока, 11,6% в Австралии и

2,5–7,8% в Восточной Азии [3, 4]. Наблюдается корреляция этих показателей и по этническим группам. Так, например, в США распространенность симптомов ГЭРБ сопоставима, а в странах Юго-Восточной Азии частота выявления симптомов ГЭРБ в 10 раз выше у индийцев, чем у китайцев. В последние годы увеличилось количество госпитализаций в связи с ГЭРБ, причем у выходцев европейской расы мужского пола этот показатель значительно выше, чем у представителей других рас. Распространенность изжоги, ключевого симптома ГЭРБ, максимальна в США и странах Западной Европы (около 20% населения) и минимальна в Китае (2,5%) [5, 6].

Одновременное нарастание числа пациентов с ГЭРБ и СД натолкнуло на мысль о возможной патофизиологической взаимосвязи этих, казалось бы, абсолютно не связанных патологий. Первоначально в работах по выявлению частоты манифестации ГЭРБ у пациентов с СД было отмечено, что среди 241 пациента с СД 2-го типа – 41,5% испытывали жалобы, характерные для патологии верхних отделов ЖКТ, среди которых 25,3% – испытывали симптомы ГЭРБ [7]. Недавно проведенный метаанализ, включивший 9 работ, показал взаимосвязь между наличием СД и риском развития ГЭРБ (отношение шансов – ОШ 1,61, 95% доверительный интервал – ДИ 1,36–1,91; $p=0,003$). Анализ в подгруппах выявил неизменную закономерность в развитии

| Таблица 1. Ожирение как фактор риска ГЭРБ и ее осложнений Table 1. Obesity as a risk factor for GERD and its complications | | | |
|---|--|-----------------------|-------------------------------|
| Заболевание | Риск | Дизайн | Автор, год |
| ГЭРБ | ОШ 1,94 (95% ДИ 1,46–2,57) | Метаанализ | H. Hampel и соавт., 2005 [20] |
| Эрозивная ГЭРБ | ОШ 1,87 (95% ДИ 1,51–2,31) | Метаанализ | S. Singh и соавт., 2013 [22] |
| ПБ | ОШ 4,0 (95% ДИ 1,4–11,1) | Систематический обзор | H. El-Serag, 2005 [23] |
| Аденокарцинома пищевода | • Мужчины: ОШ 2,4 (95% ДИ 1,9–3,2) • Женщины: ОШ 2,1 (95% ДИ 1,4–3,2) | Метаанализ | A. Kubo и соавт., 2006 [24] |

заболевания – формирование патологического рефлюкса у пациентов моложе 50 лет (ОШ 1,7, 95% ДИ 1,22–2,37; $p=0,001$) [8]. Несмотря на то что высокая частота ГЭРБ неоднократно отмечалась у пациентов с СД 2-го типа, исследования по выявлению пищевода Барретта (ПБ) относительно немногочисленны. По данным популяционного исследования типа случай–контроль с использованием базы данных по Великобритании, включающей более 84 тыс. пациентов, СД 2-го типа являлся фактором риска для развития ПБ. Исследование выявило, что СД 2-го типа ассоциирован с 49% повышением частоты возникновения ПБ [9].

Патофизиологические связи

Установлено, что у пациентов с СД при длительной гипергликемии опосредованно инициируется каскад окислительных реакций, в частности аутоокисление глюкозы, перекисное окисление липидов с последующим выделением свободных радикалов, которые, в свою очередь, повреждают структуру и функцию нервных клеток. Одновременно с этим происходит снижение антиоксидантной активности супероксиддисмутазы, в результате чего неинaktivированные свободные радикалы повреждают *vasa vasorum*, что способствует развитию микро- и макроангиопатии. В связи с этим происходит демиелинизация нервного волокна, что приводит к нарушению проводимости в нервно-мышечном сплетении гладкой мускулатуры, редукции длительности и скорости распространения перистальтической волны, снижению давления нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и как итог – к развитию желудочно-пищеводного рефлюкса и уменьшению пищеводного клиренса. Помимо названных процессов, у данных пациентов активируется еще один второстепенный путь утилизации глюкозы – полиоловый шунт – превращение глюкозы в сорбит (многоатомный спирт). Сорбит, накапливаясь в клетке в больших количествах, приводит к повышению осмотического давления, вызывая отек. С другой стороны, при реализации глюкозы с помощью полиолового шунта происходит большая затрата энергии, в результате чего развивается энергетический дефицит нервной клетки [10].

Также при гипергликемии происходит угнетение активности К-На-аденозинтрифосфатазы, гликозилирование белков (тубулина), обуславливающих аксональный транспорт. Нарушение синтеза оксида азота в нервном волокне индуцирует поражение вегетативной нервной системы, отвечающей за тонус сосудистой стенки, приводящей к нарушению функции, а затем и полной окклюзии *vasa nervorum*, что способствует прогрессированию диабетической полинейропатии [11, 12]. Перечисленные механизмы объясняют асимптомное течение ГЭРБ, в том числе при эрозивном течении заболевания, так как при диабетической нейропатии отмечается снижение порога восприятия боли. Так, по данным одного исследования у пациентов с СД, осложненным нейропатией, распространенность эрозивного эзофагита была выше (31,5%) по сравнению с пациентами, не страдавшими этим осложнением (10,5%). В другом исследовании распространенность асимптоматического и симптоматического течения эрозивного эзофагита составила 4,3 и 3,3% соответственно [13].

В исследовании, в рамках которого изучалась моторная функция пищевода у пациентов с СД с помощью манометрии, нарушения выявлялись у 63% [11].

В отличие от здоровых добровольцев, у пациентов с СД были выявлены следующие изменения:

- снижение эффективной перистальтики;
- снижение скорости и продолжительности волн перистальтики, особенно в дистальной части пищевода;
- снижение давления в НПС;
- увеличение многопиковых сокращений [14–16].

Снижение моторики пищевода приводит к пролонгации контакта слизистой с рефлюктом [17].

Интересно, что не только поражение нервного сплетения мышечной оболочки пищевода способствует развитию ГЭРБ. У пациентов, длительно (более 10 лет) страдающих СД 2-го типа, преимущественно женского пола, с повышенным уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), наличием микро- и макроvascularных изменений развивается гастропарез, который за счет повышения интрагастрального давления приводит к развитию ГЭРБ. При этом 5% случаев манифестации гастропареза приходится на СД 1-го типа и лишь 1% – на СД 2-го типа.

Механизмы, лежащие в основе гастропареза и в дальнейшем приводящие к ГЭРБ:

- задержка опорожнения желудка, вызывающая увеличение объема желудка и повышенную склонность к рефлюксу [18, 19];
- повышение внутрижелудочного давления, вызванное остаточным содержимым, может преодолевать антирефлюксный барьер.

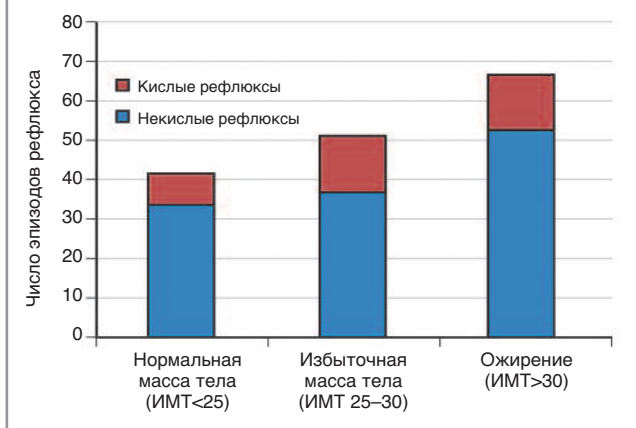
У пациентов с СД, страдающих ГЭРБ, симптомы раннего насыщения, тошноты и рвоты указывают на наличие гастропареза [18]. Надо отметить, что роль выявления гастропареза важна с точки зрения влияния на фармакокинетику и фармакодинамику как препаратов, предназначенных для лечения ГЭРБ, так и препаратов, направленных на лечение диабета. Таким образом, выявление гастропареза является критичным для ведения пациентов с ГЭРБ и СД.

Перманентная склонность к повышению заболеваемости ГЭРБ хорошо прослеживается в западной популяции. В научных кругах этот негативный процесс связывают с ростом ожирения населения. Ожирение, определяемое как индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м², может привести к снижению ожидаемой продолжительности жизни и повысить риск развития СД и ГЭРБ [19–21]. К настоящему времени в нескольких метаанализах и систематических обзорах было показано, что ожирение является не только значимым фактором риска ГЭРБ, но и ее осложнений, включая ПБ и аденокарциному пищевода; см. табл. 1 [20, 22–24].

Исследования с применением рН-импедансометрии демонстрируют, что частота возникновения кислых и некислых рефлюксов прямо коррелирует с показателем ИМТ (рис. 1) [25].

Существует целый спектр патофизиологических изменений, ассоциированных с повышенным риском ГЭРБ у лиц с ожирением (рис. 2 [26], 3). Повышение ИМТ на 1 ед. приводит к увеличению внутрижелудочного давления на

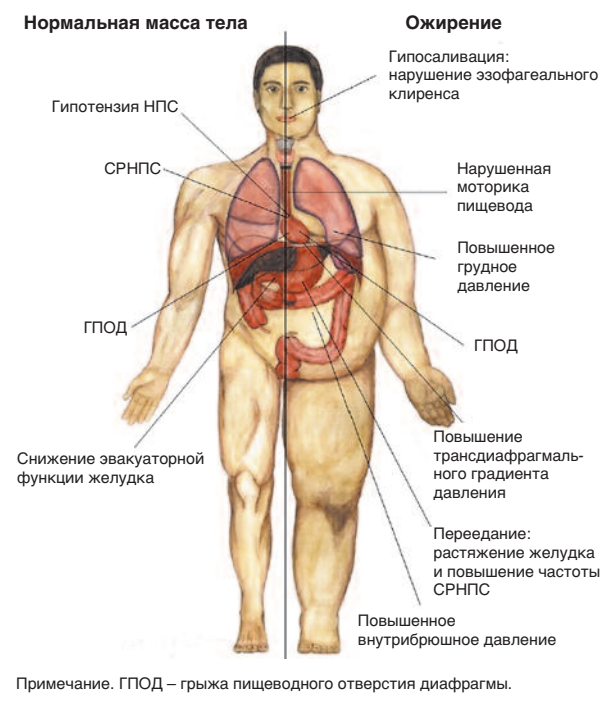
Рис. 1. Частота эпизодов рефлюкса в зависимости от ИМТ [25].
Fig. 1. Frequency of reflux episodes depending on BMI [25].



0,3 мм рт. ст. Повышение внутрибрюшного давления способствует увеличению количества спонтанных расслаблений НПС (СРНПС), замыкающая функция которого изначально ослаблена за счет повреждения антирефлюксного анатомического барьера (уплощение угла Гиса, ослабление диафрагмально-реберной связки, расширение пищеводно-го отверстия диафрагмы, что приводит к снижению пищеводного клиренса, увеличению частоты СРНПС и как следствие – к появлению патологических гастроэзофагеальных рефлюксов).

Но зачастую у пациентов с ожирением выявляется метаболический синдром, который включает в себя центральное ожирение в сочетании с 2 из 4 дополнительных факторов (повышенный уровень триглицеридов, сниженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, повышенное артериальное давление и повышенный уровень глюкозы крови натощак) [27]. Проспективное исследование, оценивающее симптомы ГЭРБ при помощи анкеты QUEST, продемонстрировало снижение риска ГЭРБ после лечения [28]. Два крупных исследования в Корее и Японии выявили, что рефлюкс-эзофагит был связан с метаболическим синдромом, а также с уровнем глюкозы в крови натощак, окружностью талии, ИМТ, уровнем триглицеридов и возрастом [29, 30]. Также в этом исследовании изучалась роль гормона адипонектина при метаболическом синдроме и его эффект на развитие ГЭРБ. Исследование ADMIT продемонстрировало, что у пациентов с низким уровнем адипонектина в крови имелся повышенный риск развития симптомов ГЭРБ по сравнению с пациентами с высоким уровнем адипонектина в сыворотке [31]. Таким образом, авторы заключили, что сосуществование метаболического синдрома и пониженного уровня адипонектина в сыворотке было связано с большей распространенностью ГЭРБ у пациентов с СД 2-го типа. Требуется более подробное исследование изменений уровня адипокинов, а также фактора некроза опухоли α , интер-

Рис. 2. Патофизиологические механизмы ГЭРБ у пациентов с ожирением [26].
Fig. 2. Pathophysiological mechanisms of GERD in obese patients [26].



лейкина-6 и лептина, а также их связи с ожирением и возможной связи с развитием ГЭРБ [12].

Установлено, что у пациентов с СД нарушен адекватный синтез интестинальных гормонов (грелина и мотилина). Грелин – пептид, содержащий 28 аминокислот и выделяющийся из слизистой желудка по оси центральная нервная система–ЖКТ, отвечает за пищевое поведение, контролирует массу тела, энергетические потребности организма. Он усиливает моторику желудка посредством стимуляции III фазы мигрирующих моторных комплексов (ММК). В норме уровень грелина повышается между приемами пищи, стимулируя аппетит и потребление пищи, и снижается после еды, сигнализируя о насыщении [32]. Однако у больных с ожирением уровень грелина снижен, что тормозит сократительную активность желудка и усиливает риск развития патологических рефлюксов.

Согласно данным японских коллег для лечения симптоматических пациентов с ГЭРБ применялся травяной препарат Риккунсито, повышающий уровень грелина в плазме у здоровых добровольцев, а также у экспериментальных животных. Этот препарат усиливает гастроэзофагеальную моторику и снижает воздействие кислого рефлюксата на пищевод [33]. В недавнем исследовании измерялся уровень грелина у людей, и был сделан вывод, что грелин

Таблица 2. Влияние гипогликемических средств на развитие ГЭРБ [11]
Table 2. Impact of hypoglycemic agents on the development of GERD [11]

| Группа препаратов | Связь с рефлюксом | Частота |
|---------------------------------------|-------------------|---------|
| Метформин | Да | <10% |
| Агонисты глюкагоноподобного пептида-1 | Да | <3–7% |
| Ингибиторы α -глюкозидаз | Да | н/д |
| Тиазолидиндионы | Нет | – |
| Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 | Нет | – |
| Аналоги амилаина | Нет | – |

Примечание. н/д – нет данных.

может оказывать защитное воздействие на ГЭРБ в обычной популяции [34]. Однако требуется больше исследований для подтверждения этих результатов.

При СД также снижена секреция мотилина. Мотилин является полипептидом, содержащим 22 аминокислоты, синтезируемым слизистой оболочкой тонкой кишки в период голодания, и, как считается, отвечает за нормальную работу ММК [35]. G. Perdikis и соавт. сообщают, что у пациентов с недостаточным давлением НПС имеется пониженный уровень мотилина по сравнению с пациентами с нормальным давлением НПС [36]. Помимо воздействия на желудочно-пищеводное соединение, мотилин может влиять на моторику желудка. При введении пациентам с диабетическим гастропарезом мотилина усиливалась моторная функция желудка [37]. Агонисты мотилина применялись для лечения гастропареза [38, 39]. Обобщение патофизиологических механизмов, имеющих место при ГЭРБ у пациентов с СД, представлено на рис. 3.

Напротив, другие исследования показали, что у пациентов с диабетом может иметься более высокий уровень мотилина, несмотря на наличие нарушений моторики ЖКТ (диарею, гастропарез). Экзогенный мотилин может повышать давление НПС и ускорять опорожнение желудка, но эндогенный мотилин при СД может оказывать обратное действие, обостряя гастропарез [40]. Как отмечалось, уровни мотилина в плазме у пациентов с СД с ГЭРБ были выше, чем у лиц без ГЭРБ [41]. Вышеперечисленные патогенетические механизмы представлены на рис. 3.

Продолжает активно изучаться роль гипогликемических препаратов в развитии патологических гастроэзофагеальных рефлюксов (табл. 2).

T. Nishida и соавт. выяснили, что прием пероральных гипогликемических препаратов был связан с повышенным риском развития ГЭРБ у пациентов с СД 2-го типа [7]. Также в исследовании было установлено, что пациенты, принимающие эти препараты, имеют в 2,2 раза более повышенный риск развития ГЭРБ по сравнению с пациентами с СД, которые придерживались только диеты.

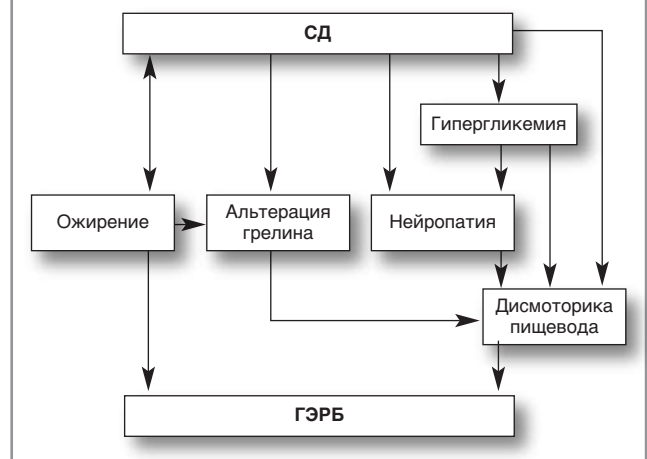
Метформин – пероральный бигуанид, обладает известным количеством побочных воздействий на ЖКТ, включая диарею и рвоту. Взаимодействия между метформином и ингибиторами протонной помпы (ИПП), часто применяемыми для лечения ГЭРБ, в настоящий момент изучаются. Недавние исследования позволили предположить, что накопление метформина в тканях, таких как печень, мышцы и жировая ткань, обеспечиваемое белками-транспортёрами органических анионов (ТОВА), может ингибироваться сопутствующей терапией ИПП [42]. Исследование взаимодействия лекарственных препаратов *in vitro* позволило заключить, что все протестированные ИПП ингибировали регулируемое ТОВА накопление метформина, притом отдельные препараты оказывали более значительное воздействие на отдельные подтипы транспортеров. Аналогично инъекции аналогов амилина, таких как прамлинтид, способствуют более медленному опорожнению желудка, ингибируют секрецию желудочной кислоты и секрецию глюкагона [43].

Лечение

Терапия 1-й линии при ГЭРБ у больных СД включает изменение образа жизни (диета, адекватная физическая нагрузка). Снижение массы тела является обязательным с учетом наличия явной связи между ожирением и ГЭРБ [44–46]. Основные рекомендации по модификации образа жизни для пациента с ГЭРБ состоят в следующем:

- Отказаться от курения.
- Воздерживаться от употребления алкоголя.
- Спать с приподнятым головным концом кровати (на 15 см).
- Исключить физические нагрузки, повышающие внутрибрюшное давление, в том числе ношение корсетов, тугих поясов, бандажей.

Рис. 3. Механизмы развития ГЭРБ у пациентов с СД [11].
Fig. 3. Mechanisms of GERD development in patients with diabetes [11].



- Скорректировать режим питания и диетические приемы:
 - избегать обильных приемов пищи;
 - принимать пищу 3–4 раза в день, причем в последний раз не позднее, чем за 3 ч до сна.
- Не принимать горизонтального положения (не лежать) сразу после приема пищи.
- Исключить из рациона продукты и напитки, снижающие давление НПС, повышающие интрагастральное давление и обладающие раздражающим действием на слизистую оболочку пищевода:
 - богатые жиром (цельное молоко, сливки, жирная рыба, гусь, утка, свинина, жирная говядина, баранина, торты, пирожные);
 - содержащие кофеин (кофе, крепкий чай, кола, энергетические напитки);
 - содержащие перечную мяту и перец;
 - цитрусовые, томаты, лук, чеснок;
 - газированные напитки;
 - алкоголь.
- По возможности не принимать медикаментозные препараты, индуцирующие возникновение рефлюксов (седативные, транквилизаторы, трициклические антидепрессанты, антипаркинсонические, нитраты, блокаторы Ca²⁺-каналов, антагонисты α-адренорецепторов, агонисты β-адренорецепторов, антихолинергические, простагландины, миотропные спазмолитики, теофиллин, прогестерон).

В клинической практике препаратами 1-го выбора для лечения ГЭРБ являются ИПП. Применение ИПП в большинстве случаев оказывается высокоэффективным в купировании симптоматики заболевания, а также заживлении эрозивных повреждений пищевода. Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации (2017 г.), при неэрозивной форме ГЭРБ ИПП назначаются однократно в сутки в дозе 20 мг омепразола (или эквивалентной других препаратов) в течение 4–6 нед. В случае эрозивного рефлюкс-эзофагита длительность терапии определяется тяжестью поражения пищевода по Лос-Анджелесской классификации. Так, при рефлюкс-эзофагите степени А длительность терапии должна составлять не менее 4 нед, а при степенях В, С, D – не менее 8 нед [47].

Определенный интерес представляют данные немногочисленных исследований, изучающих роль ИПП у пациентов с СД. Было показано наличие статистически значимого снижения HbA_{1c} на 0,6% у независимых от инсулина пациентов с СД 2-го типа [48–50]. Хотя авторы выявили многообещающее улучшение показателей HbA_{1c}, эти исследования носили ретроспективный характер и включали

лишь малое число пациентов. Данный механизм, как считается, связан с воздействием гастрин на β -клетки в поджелудочной железе. ИПП снижают выработку соляной кислоты клетками слизистой оболочки желудка, что вызывает повышение секреции гастрин. Гастрин, как считается, увеличивает массу β -клеток, и, возможно, повышает секрецию инсулина. Тем не менее необходимы дальнейшие проспективные исследования в этом направлении для определения потенциальной роли ИПП в контроле уровня глюкозы.

При невозможности индивидуального изучения нарушения моторики верхних отделов ЖКТ (с помощью рН-импедансометрии, манометрии [51, 52]) пациентам с СД 2-го типа и ГЭРБ целесообразно назначать комплексную терапию с включением прокинетики – итоприда гидрохлорида. Во многом это определено необходимостью коррекции тонуса НПС и увеличения эвакуаторной функции желудка, страдающей у пациентов с сопутствующим СД 2-го типа [45, 46, 53]. Положительной стороной использования итоприда при ГЭРБ является не только быстрый и стойкий клинический эффект, но и возможность длительного применения препарата. Так, в исследовании ENGIP-I у пациентов, страдающих ГЭРБ, наблюдалось значительное уменьшение частоты возникновения изжоги и степени ее выраженности уже к 3-м суткам от начала приема препарата. По данным G. Holtmann и соавт. (2006 г.), применение итоприда обеспечивало достижение достоверно более высокого уровня купирования клинической симптоматики по сравнению с группой плацебо [54].

Заключение

Таким образом, существует целый ряд патогенетических механизмов, развивающийся у пациентов, страдающих СД 2-го типа. Гипергликемия приводит к опосредованному развитию нейропатии, что является базисом для развития дисмоторики пищевода, провоцируя развитие гастроэзофагеального рефлюкса. В большинстве случаев у пациентов с СД отмечается повышенный ИМТ и ожирение. Основными механизмами, индуцирующими возникновение патологических рефлюксов, у лиц с избыточной массой тела и ожирением являются высокое внутрибрюшное давление, низкое давление в области НПС, повышенная частота СРНПС. Помимо этого, у больных с ожирением уровень грелина снижен, что тормозит сократительную активность желудка и усиливает риск развития патологических рефлюксов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabet Res Clin Pract* 2011; 94 (3): 311–21.
- Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. Болезни пищевода. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. [Maev I.V., Busarova G.A., Andreev D.N. Esophagus. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian).]
- El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-esophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2013; 5.
- Bonatti H, Achem SR, Hinder RA. Impact of changing epidemiology of gastroesophageal reflux disease on its diagnosis and treatment. *J Gastrointestinal Surg* 2008; 12 (2): 373–81.
- Bor S, Lazebnik LB, Kitapcioglu G et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Moscow. *Dis Esophagus* 2016; 29 (2): 159–65.
- Маев И.В., Юрнев Г.Л., Вьючнова Е.С. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. [Maev I.V., Iurenev G.L., Vuchnova E.S. et al. Gastroesophageal Reflux Disease. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian).]
- Nishida T, Tsuji S, Tsujii M et al. Gastroesophageal reflux disease related to diabetes: analysis of 241 cases with type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19 (3): 258–65.

- Sun XM, Tan JC, Zhu Y, Lin L. Association between diabetes mellitus and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (10): 3085–92.
- Iyer PG, Borah BJ, Heien HC et al. Association of Barrett's esophagus with type II Diabetes Mellitus: results from a large population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11 (9): 1108-14e5.
- Schwab A, Siddiqui A et al. Polylol pathway links glucose metabolism to the aggressiveness of cancer cells. *Cancer Res* 2018.
- Paawan Punjabi, Angela Hira Do, Shanti Prasad et al. Review of gastroesophageal reflux disease (GERD) in the diabetic patient. *J Diabetes* 2015; 7 (5): 599–609.
- Wang X, Pitchumoni CS, Chandrarana K, Shah N. Increased prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux diseases in type 2 diabetics with neuropathy. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (5): 709–12.
- Kinekawa F, Kubo F, Matsuda K et al. Esophageal function worsens with long duration of diabetes. *J Gastroenterol* 2008; 43 (5): 338–44.
- Jorge JX, Pañao EA, Simões MA et al. Esophageal body motility in people with diabetes: comparison with non-diabetic healthy individuals. *Diabet Res Clin Pract* 2012; 97 (1): 77–81.
- Ahmed W, Vohra EA. Esophageal motility disorders in diabetics. *J Pak Med Assoc* 2004; 54 (12): 597–601.
- Kinekawa F, Kubo F, Matsuda K et al. Relationship between esophageal dysfunction and neuropathy in diabetic patients. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (7): 2026-32.
- Fass R, McCallum RW, Parkman HP. Treatment Challenges in the Management of Gastroparesis-Related GERD. *Gastroenterol Hepatol* 2009; 5 (10; Suppl. 18): 4–16.
- Sellin JH, Chang EB. Therapy Insight: gastrointestinal complications of diabetes-pathophysiology and management. *Nature clinical practice. Gastroenterol Hepatol* 2008; 5 (3): 162–71.
- Promberger R, Spitzer A, Ott J et al. Quality of life in type 2 diabetics with gastroesophageal reflux disease: a case control study. *Eur Surg* 2013; 1–6.
- Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med* 2005; 143 (3): 199–211.
- Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F et al. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Internal Med* 2003; 138 (1): 24–32.
- Singh S, Sharma AN, Murad MH et al. Central Adiposity Is Associated With Increased Risk of Esophageal Inflammation, Metaplasia, and Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1399-1412.e7.
- El-Serag HB, Graham DY, Satia JA et al. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (6): 1243–50.
- Kubo A, Corley DA. Body mass index and adenocarcinomas of the esophagus or gastric cardia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15 (5): 872–8.
- Hajar N, Castell DO, Ghomrawi H et al. Impedance pH confirms the relationship between GERD and BMI. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1875–9.
- Nadaletto BF, Herbella FA, Patti MG. Gastroesophageal reflux disease in the obese: Pathophysiology and treatment. *Surgery* 2016; 159 (2): 475–86.
- Alberti K, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Med* 2006; 23 (5): 469–80.
- Niigaki M, Adachi K, Hirakawa K et al. Association between metabolic syndrome and prevalence of gastroesophageal reflux disease in a health screening facility in Japan. *J Gastroenterol* 2012; 1–10.
- Chung SJ, Kim D, Park MJ et al. Metabolic syndrome and visceral obesity as risk factors for reflux oesophagitis: a cross-sectional case-control study of 7078 Koreans undergoing health check-ups. *Gut* 2008; 57 (10): 1360–5.
- Moki F, Kusano M, Mizuide M et al. Association between reflux oesophagitis and features of the metabolic syndrome in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 (7): 1069–75.
- Hirata A, Kishida K, Nakatsuji H et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in type 2 diabetics with hypoadiponectinemia and metabolic syndrome. *Nutr Metab* 2012; 9 (1): 4.
- Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; 50 (8): 1714–9.
- Kawahara H, Kubota A, Hasegawa T et al. Effects of rikkunshito on the clinical symptoms and esophageal acid exposure in children with symptomatic gastroesophageal reflux. *Pediatr Surg Int* 2007; 23 (10): 1001–5.
- Rubenstein JH, Morgenstern H, McConell D et al. Associations of Diabetes Mellitus, Insulin, Leptin, and Ghrelin With Gastroesophageal Reflux and Barrett's Esophagus. *Gastroenterology* 2013; 145 (6): 1237–44.e5.
- Ohno T, Mochiki E, Kuwano H. The roles of motilin and ghrelin in gastrointestinal motility. *Int J Pept* 2010.
- Perdikis G, Wilson P, Hinder RA et al. Gastroesophageal reflux disease is associated with enteric hormone abnormalities. *Am J Surg* 1994; 167 (1): 186–91; discussion 91-2.
- Schmid R, Schusdziarra V, Allescher HD et al. Effect of motilin on gastric emptying in patients with diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* 1991; 14 (1): 65–8.
- McCallum RW, Cynshi O, TEAM UI. Efficacy of mitemincal, a motilin agonist, on gastrointestinal symptoms in patients with symptoms suggesting diabetic gastropathy: a randomized, multi-center, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 (1): 107–16.

39. Okano H, Inui A, Ueno N et al. EM523L, a nonpeptide motilin agonist, stimulates gastric emptying and pancreatic polypeptide secretion. *Peptides* 1996; 17 (6): 895–900.
40. Nakanome C, Akai H, Hongo M et al. Disturbances of the alimentary tract motility and hypermotility in the patients with diabetes mellitus. *Tohoku J Exp Med* 1983; 139 (2): 205–15.
41. Pendleton H, Ekman R, Olsson R et al. Motilin concentrations in relation to gastro intestinal dysmotility in diabetes mellitus. *Eur J Intern Med* 2009; 20 (6): 654–9.
42. Nies AT, Hofmann U, Resch C et al. Proton pump inhibitors inhibit metformin uptake by organic cation transporters (OCTs). *PLoS one* 2011; 6 (7): e22163.
43. Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest* 2007; 117 (1): 13–23.
44. Dent J. Editorial: Better ammunition for use of weight loss in managing gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108 (3): 383–5.
45. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Ожирение и коморбидность: пособие для врачей. М.: Прима Принт, 2016. [Maev I.V., Kucheriaviy Yu.A., Andreev D.N. Obesity and comorbidity: a guide for doctors. Moscow: Prima Print, 2016 (In Russian).]
46. Юренив Г.Л., Миронова Е.М., Андреев Д.Н., Юренив-Тхоржевская Т.В. Клинические и патогенетические параллели гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ожирения. *Фарматека*. 2017; 13: 30–9. [Iureniv G.L., Mironova E.M., Andreev D.N., Iureniv-Tkhorzhevskaya T.V. Klinicheskie i patogeneticheskie paralleli gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni i ozhireniia. *Farmateka*. 2017; 13: 30–9 (In Russian).]
47. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *РЖГК*. 2017; 27 (4): 75–95. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. i dr. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniiu gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. *RZhGGK*. 2017; 27 (4): 75–95 (In Russian).]
48. Crouch MA, Mefford IN, Wade EU. Proton pump inhibitor therapy associated with lower glycosylated hemoglobin levels in type 2 diabetes. *J Am Board Family Med* 2012; 25 (1): 50–4.
49. Mefford IN, Wade E.U. Proton pump inhibitors as a treatment method for type II diabetes. *Medical Hypotheses* 2009; 73 (1): 29–32.
50. Bodvarsdottir TB, Hove KD, Gotfredsen CF et al. Treatment with a proton pump inhibitor improves glycaemic control in Psam-momys obesus, a model of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010; 53 (10): 2220–3.
51. Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А. и др. Возможности рн-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (2): 76–83. [Maev I.V., Barkalova E.V., Ovsepyan M.A. et al. Vozmozhnosti rn-impedansometrii i manometrii vysokogo razresheniia pri vedenii patsientov s refrakternoi gastroezofageal'noi refluksnoi bolezniu. *Therapeutic Archive*. 2017; 89 (2): 76–83. (in Russian).]
52. Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А. и др. Достижения современной гастроэнтерологии в оценке нарушений тонуса и моторики пищевода. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (8): 8–13. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.8.8-13 [Maev I.V., Barkalova E.V., Ovsepyan M.A. et al. Modern gastroenterology advances in esophageal tonus and motility disorders assessment. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (8): 8–13. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.8.8-13 (in Russian).]
53. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. и др. Терапевтическая роль прокинетических препаратов в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Мед. совет*. 2014; 4: 66–70. [Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N. et al. Terapevicheskaya rol' prokineticheskikh preparatov v lechenii gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. *Med. sovet*. 2014; 4: 66–70 (in Russian).]
54. Holtmann G, Talley NJ, Liebrechts T et al. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N Engl J Med* 2006; 354 (8): 832–40.
55. Дедов И.И. Эндокринология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Dedov I.I. Endocrinology. National leadership. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кузнецова Елена Ивановна – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Рымарева Екатерина Александровна – канд. мед. наук, нач. консультативно-диагностического отделения ФКУЗ «ГКГ МВД России», врач-эндокринолог

Дичева Диана Тодоровна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Андреев Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Elena I. Kuznetsova – Graduate Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Ekaterina A. Rymareva – Cand. Sci. (Med.), Main Clinical Hospital of Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation

Diana T. Dicheva – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Dmitrii N. Andreev – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2019