

# ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

© Є.С. Сірчак, О.О. Болдіжар, М.П. Стан, Л.Т. Сіксай, 2018

УДК 616.379-008.64:616.333-008.6 >-08.03

## Особливості лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих на цукровий діабету II типу

<sup>1</sup>Є.С. Сірчак, <sup>2</sup>О.О. Болдіжар, <sup>1</sup>М.П. Стан, <sup>1</sup>Л.Т. Сіксай  
[szircsak\\_heni@bigmir.net](mailto:szircsak_heni@bigmir.net)

*Ужгородський національний університет, медичний факультет, <sup>1</sup>кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, <sup>2</sup>кафедра хірургічних хвороб, Ужгород*

### Реферат

**Вступ.** У світовій науковій літературі активно обговорюється питання поєданого перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) та ЦД. Поряд із цим, необхідні дослідження для підбору ефективних лікувальних комплексів, що мають різноспрямований позитивний вплив у хворих з коморбідною патологією, особливо при ЦД II типу та ГЕРХ.

**Мета дослідження.** Дослідити ефективність комплексної терапії із використання препарату урсодезоксихолевої кислоти та ітоприду гідрохлорид у хворих на ГЕРХ та ЦД II типу.

**Матеріали та методи.** Обстежено 54 хворих на ЦД II типу з ГЕРХ. Надання медичної допомоги хворим на ЦД II типу проводили згідно з клінічним протоколом лікування МОЗ України та локальних протоколів. НР-позитивним пацієнтам на ГЕРХ та ЦД II типу проведено стандартну антигелікобактерну терапію протягом 14 днів. Лікування Улсепаном продовжили до 1 місяця, при необхідності – довше. Для нормалізації роботи верхніх відділів шлунково-кишкового тракту призначено ітоприду гідрохлорид по 50 мг 3 рази на добу протягом 1 місяця. Всім хворим на ЦД II типу з ГЕРХ призначено препарат урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) із розрахунку 15 мг/кг маси тіла. Лікування УДХК продовжували до 6 місяців.

**Результати досліджень та їх обговорення.** В дослідження ввійшли хворі на ЦД II типу середнього ступеня важкості. Провідним клінічним проявом ураження верхніх відділів травної системи у обстежених хворих на ЦД II типу була відрижка кислим, ком у горлі та печія. Призначення антисекреторної терапії (при потребі антигелікобактерного лікування) у поєднанні з ітопридом гідрохлорид та УДХК у хворих на ЦД II типу позитивно вплинуло на клінічну та ендоскопічну картину ГЕРХ у хворих на ЦД II типу. Комплексна терапія із використанням препарату УДХК призвела до суттєвого зменшення кількості пацієнтів з дуодено-гастральним рефлюксом (ДГР), а саме – з 48,1 % до 3,7 % відповідно ( $p < 0,01$ ). Виражений позитивний ефект у хворих на ЦД II типу та ГЕРХ встановлено на фоні комплексної терапії із використанням препарату УДХК на динаміку індексу маси тіла.

**Висновки.** Використання ітоприду гідрохлорид (Ганатон) у поєднанні з пантопрозолем (Улсепан) є ефективним методом корекції стравохідних та позастравохідних клінічних проявів ГЕРХ у хворих на ЦД II типу. Препарат УДХК (Холудексан) є безпечним та ефективним засобом для зменшення вираженості ДГР при ГЕРХ, а також сприяє зниженню ваги тіла у хворих на ЦД II типу з порушенням ІМС при курсовому його застосуванні.

**Ключові слова:** цукровий діабет II типу, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, лікування

### Features of treatment of gastroesophageal reflux disease in patients with diabetes mellitus type II

Sirchak Ye.S., Boldizhar O.O., Stan M.P., Siksay L.T.

*Uzhhorod national university, medical faculty, <sup>1</sup>Department of Propedeutics of Internal Diseases, <sup>2</sup>Department of Surgical Diseases, Uzhhorod*

### Abstract

In the world scientific literature sources, the issue of the combined course of gastroesophageal reflux disease (GERD) and diabetes mellitus (DM) is actively discussed. Along with this, research is necessary to select effective therapeutic complexes that have a multidirectional positive effect in patients with comorbid pathology, especially in type 2 DM and GERD.

The purpose of the study is to investigate the effectiveness of complex therapy (ursodeoxycholic acid and itopride hydrochloride) in patients with combination of GERD and type 2 DM.

**Materials and methods.** 54 patients with combination of type 2 DM and GERD were examined. The treatment of the patients with type 2 DM was conducted in accordance with the clinical treatment protocol of the Ministry of Health of Ukraine and local protocols. The standard anti-helicobacter therapy has been carried out for 14 days in HP-positive patients with combination of GERD and type 2 DM. Ulsepan treatment was prolonged to 1 month, if necessary than longer. The itopride hydrochloride was prescribed in dose 50 mg 3 times a day for 1 month to normalize the functioning of upper gastrointestinal tract section. All patients with combination of type 2 DM and GERD have been prescribed ursodeoxycholic acid (UDCA) in dose 15 mg / kg body weight. UDCA treatment lasted for up to 6 months.

**Results.** The study included patients with type 2 DM medium severity. The leading clinical manifestation of the upper digestive tract section in patients with type 2 DM was bloating of acid, heartburn and globus pharyngeus. The prescribed antisecretory therapy (if necessary, anti-helicobacter treatment) in combination with itopride hydrochloride and UDCA in patients with type 2 DM positively influenced on the clinical and endoscopic manifestation of GERD in patients with type 2 DM. Complex therapy with the use of UDCA resulted in a significant reduction in the number of patients with duodenogastral reflux (DER), namely from 48.1% to 3.7%, respectively ( $p < 0.01$ ). The expressed positive effect on the dynamics of the body mass index in patients with combination of type 2 DM and GERD was observed on the background of complex therapy with the use of UDCA. **Conclusion.** The use of itopride hydrochloride (Ganaton) in combination with pantoprazole (Ulsepan) is an effective method for correction of the esophageal and extra-esophageal clinical manifestations of GERD in patients with type 2 DM. UDCA (Holudexan) is a safe and effective way to reduce the severity of DGR in GERD, and also helps to reduce body weight in patients with type 2 DM with a violation of body mass index in course of its application.

**Key words:** diabetes mellitus type II, gastroesophageal reflux disease, treatment

**Вступ.** Цукровий діабет (ЦД) – особливе захворювання, на фоні якого в останні роки відзначається зростання коморбідних патологій [1]. При ЦД порушуються всі види обміну речовин, у результаті чого в тому чи іншому ступені уражуються всі органи і системи організму, в тому числі і система органів травлення (стравохід, шлунок, кишечник, печінка, підшлункова залоза) [2,3]. Це, як власне гастроінтестинальні зміни (дисфункція стравоходу, гастропатія, сповільнення евакуаторної функції шлунка, діабетична діарея, запори, нетримання калу), в основі яких лежить діабетична нейропатія, так і стани, пов'язані з гормонально-метаболічними порушеннями, що є наслідком порушеного тканинного метаболізму [4,5].

У світовій науковій літературі активно обговорюється питання поєднаного перебігу захворювань органів травлення, в тому числі і гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) та ЦД [6,7,8]. Поряд із цим, на сьогодні не достатньо вивчені фактори, що впливають на перебіг ГЕРХ, її клінічні та ендоскопічні особливості у хворих на ЦД II типу [9,10,11]. Подальші дослідження в цьому напрямку є необхідними для своєчасного розпізнання ураження органів травлення, в тому числі і ГЕРХ у хворих на ЦД II типу для проведення своєчасного і адекватного її лікування. Необхідні дослідження для підбору ефективних лікувальних комплексів, що мають різноспрямований позитивний вплив у хворих з коморбідною патологією, особливо при ЦД II типу та ГЕРХ.

**Мета дослідження.** Дослідити ефективність комплексної терапії із використання препарату урсодезоксихолевої кислоти та ітоприду гідрохлорид у хворих на ГЕРХ та ЦД II типу.

Наукове дослідження є фрагментом держбюджетної теми кафедри хірургічних хвороб та кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ» № 851 «Механізми формування ускладнень при захворюваннях печінки та підшлункової залози, методи їх лікування та профілактики», № державної реєстрації 0115U001103.

**Матеріали та методи.** На клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ» (ендокринологічне та гастроентерологічне відділення Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А. Новака та терапев-

тичне відділення Державної Установи Територіального Медичного Об'єднання Міністерства Внутрішніх Справ України по Закарпатській області) за 2016–2017 рр. обстежено 54 хворих на ЦД II типу з ГЕРХ. Серед обстежених хворих на ЦД II типу чоловіків було 30 (55,6 %), жінок – 24 (44,4 %). Середній вік склав 48,7±8,3 року.

В контрольну групу увійшло 20 практично здорових осіб (чоловіків було 12 (60,0%), жінок – 8 (40,0%). Середній вік склав 47,6±5,8 року.

Усі дослідження були виконані за згодою пацієнтів, а методика їхнього проведення відповідала Гельсінській декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р.

Хворим проведено загальноклінічні дослідження відповідно до локальних протоколів. Усі обстежені пацієнти підлягали антропометричним, загальноклінічним, лабораторним та інструментальним методам дослідження. Для верифікації діагнозу звертали увагу на характер скарг, анамнез захворювання. При антропометричному дослідженні визначали індекс маси тіла (ІМТ), обвід талії (ОбвТ), обвід стегон (ОбвС) та розраховували індекс талія/стегно (ІТС = ОбвТ/ОбвС). Відповідно до отриманих даних, згідно з рекомендаціями ВООЗ, хворих розподілили залежно від показника ІМТ. Відповідно до отриманих даних, згідно з рекомендаціями ВООЗ, хворих розподілили залежно від показника ІМС, при якому ІМС 16,0 і менше відповідало вираженому дефіциту маси тіла; 16,0–18,5 – недостатній масі тіла; 18,0–24,9 – нормальній масі; 25,0–29,9 – надмірній масі; 30,0–34,9 – ожирінні I ступеня; 35,0–39,9 – ожирінні II ступеня; 40,0 і більше – ожирінні III ступеня (морбідне ожиріння).

Діагноз ЦД II типу встановлено згідно з рекомендаціями IDF (2005 р.). Ступінь важкості ЦД II типу оцінювали за рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA1c, %), що визначали за допомогою хромогенного аналізу на апараті Sysmex 560 (Японія) із використанням реактивів фірми Siemens.

Діагноз ГЕРХ встановлювали згідно з критеріями уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 31.10.2013 № 943) із урахуванням скарг, даних ендоскопічного дослідження тощо. Для підтвердження діагнозу обстеженим хворим виконано фіброєзофагогастро-дуоденоскопію (ФЕГДС) за допомогою облад-

нання для ендоскопії з відеопроцесором Pentax EPM-3300 із використанням гнучких фіброендоскопів фірми Pentax E-2430, GIF-K20, а також проведено добовий рН-моніторинг (за методикою проф. В. Н. Чернобрового). Для ендоскопічної оцінки ступеня ураження стравоходу використовували Лос-Анджелеську (LA) класифікацію (1998 р.):

- ступінь А – поодинокі ерозії  $\leq 5$  мм;
- ступінь В –  $\geq 1$  ерозія довжиною  $> 5$  мм, не займають цілої відстані між 2 сусідніми складками стравоходу;
- ступінь С –  $\geq 1$  ерозія, що займає цілий простір між  $\geq 2$  складками стравоходу, займає  $\leq 75\%$  периметру стравоходу;
- ступінь D – ерозії або виразки, що займають  $\geq 75\%$  периметру стравоходу.

У обстежених хворих *Helicobacter pylori* (HP)-інфекцію діагностували за допомогою швидкого уреазного тесту (CLO-test), а також C<sup>13</sup> – уреазного дихального тесту (C<sup>13</sup>-УДТ) (IZINTA, Угорщина). Обстеженим пацієнтам виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (апарат HDI-1500, США), електрокардіографічне обстеження.

Надання медичної допомоги хворим на ЦД II типу проводили згідно з клінічним протоколом лікування МОЗ України та локальних протоколів. Для контролю рівня глюкози у сироватці крові обстеженим пацієнтам призначали пероральні цукрознижуючі препарати (метформін) на фоні дієтичного харчування та модифікації способу життя, при потребі проводили інсулінотерапію. HP-позитивним пацієнтам на GERX та ЦД II типу проведено стандартну антигелікобактерну терапію протягом 14 днів (Пантопрозол («Улсепан» фірми World Medicine) по 40 мг 2 рази на добу + Амоксицилін по 1000 мг 2 рази на добу + Кларитромицин по 500 мг 2 рази на добу) у поєднанні з препа-

ратом *Saccharomyces boulardii* («Ентерол» фірми Biocodex) по 2 капсули 2 рази на добу. Лікування Улсепаном продовжили до 1 місяця, при необхідності – довше. Для нормалізації роботи верхніх відділів шлунково-кишкового тракту призначено ітоприду гідрохлорид («Ганатон» фірми Abbot) по 50 мг 3 рази на добу протягом 1 місяця. Всім хворим на ЦД II типу з GERX призначено препарат урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) («Холудексан» фірми World Medicine) із розрахунку 15 мг/кг маси тіла. Лікування УДХК продовжували до 6 місяців.

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювалася за допомогою комп'ютерної програми Statistics for Windows v.7.0 (StatSoft Inc, USA) з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

**Результати досліджень та їх обговорення.** В дослідження ввійшли хворі на ЦД II типу середнього ступеня важкості (субкомпенсований вуглеводний обмін), що характеризувалося відсутністю гіпоглікемічних реакцій, рівнем глюкози в крові натще до 8,5 ммоль/л, після їди – до 10 ммоль/л, HbA1c – не вище 9 %.

Провідним клінічним проявом ураження верхніх відділів травної системи у обстежених хворих на ЦД II типу була відрижка кислим, ком у горлі та печія. Після детального аналізу встановлено, що частина хворих на ЦД II типу (до 22,2 %) часто скаржаться на першіння у горлі, охриплість голосу, а також – на сухий кашель. У 18,5 % обстежених хворих на ЦД II типу, які проконсультовані також кардіологом, ми додатково визначили наявність за грудинного болю по ходу стравоходу та порушення в роботі серця, що частіше виникає після вживання жирної, смаженої їжі, газованих напоїв та кави, що ми розцінили як позастравохідні прояви GERX (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка клінічних ознак GERX в обстежених хворих на ЦД II типу під впливом комплексної терапії

Симптоми	Хворі на ЦД II типу та GERX (n=54), %		
	до лікування	після лікування	
		через 2 тижні	через 4 тижні
<b>Стравохідні прояви GERX</b>	<b>(n=32), 59,3 %</b>		
- печія	53,1 %	37,5 %	21,9 %*
- відрижка кислим	84,4 %	59,4 %*	21,9 %**
- дисфагія	46,9 %	31,3 %*	6,3 %**
- ком у горлі	62,5 %	37,5 %**	9,4 %**
<b>Позастравохідні прояви GERX</b>	<b>(n=22), 40,7 %</b>		
<i>Отоларингологічні</i>	<b>(n=12), 54,5 %</b>		
- першіння у горлі	83,3 %	25,0 %**	8,3 %**
- охриплість голосу	66,7 %	25,0 %*	8,3 %**
- сухий, гавкливий кашель	41,7 %	16,7 %**	-
<i>Кардіологічні</i>	<b>(n=10), 45,5 %</b>		
-загрудинний біль по ходу стравоходу	80,0 %	40,0 %*	10,0 %**
- перебоїв в роботі серця	60,0 %	20,0 %**	-

Примітка: показник у хворих до та після лікування достовірний: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

Призначення антисекреторної терапії (при потребі антигелікобактерного лікування) у поєднанні з ітопридом гідрохлорид та УДХК у хворих на ЦД II типу позитивно вплинуло на клінічну картину ГЕРХ. Слід зауважити суттєве зниження проявів дисфагії, печії, а також позастравохідних проявів рефлюксної хвороби, таких як першіння у горлі,

сухий кашель, перебої у роботі серця вже наприкінці 2-го тижня комплексного лікування (табл. 1).

До лікування ФЕГДС у всіх обстежених нами хворих підтвердив діагноз ГЕРХ. При ендоскопічному обстеженні у всіх пацієнтів спостерігали гастроєзофагеальний рефлюкс та рефлюкс-езофагіт (РЕ) різного ступеня вираженості (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка ендоскопічних змін в обстежених хворих на ЦД II типу під впливом комплексної терапії

Ендоскопічні ознаки	Хворі на ЦД II типу та ГЕРХ (n=54), %	
	до лікування	після лікування (через 4 тижні)
<b>Рефлюкс-езофагіт (ступінь важкості відповідно до LA класифікації):</b>		
LA-A	18,5 %	22,2 %
LA-B	59,3 %	11,1 %**
LA-C	22,2 %	3,7 %*
LA-D	-	-
Кандидозний езофагіт	24,1 %	-
ДГР	48,1 %	3,7 %**

Примітка: показник у хворих до та після лікування достовірний: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

При ендоскопічному дослідженні було відзначено, що у хворих на ЦД II типу у поєднанні з ГЕРХ, незалежно від клінічної форми захворювання, ступінь тяжкості РЕ до лікування частіше відповідав LA-B та LA-C ступеням. Ендоскопічна картина хворих із ГЕРХ на фоні ЦД II типу характеризувалася генералізованим, стійким набряком, гіперемією слизової оболонки поряд із множинними геморагічними елементами. Також встановлено, що у хворих на ЦД II типу часто виявляється кандидозний езофагіт (особливо при стравохідних проявах ГЕРХ) – до 24,1 % обстежених хворих.

Проведена терапія позитивно вплинула і на ендоскопічну картину ГЕРХ у хворих на ЦД II типу.

Зменшення ступеня вираженості рефлюкс-езофагіту супроводжувалось збільшенням кількості пацієнтів на ГЕРХ, у яких при повторному ФЕГДС не виявлено ерозивну форму рефлюкс-езофагіту (до 63,0% пацієнтів). Комплексна терапія із використанням препарату УДХК привела до суттєвого зменшення кількості пацієнтів з дуодено-гастральним рефлюксом (ДГР), а саме – з 48,1 % до 3,7 % відповідно ( $p < 0,01$ ).

У всіх обстежених 54 хворих на ЦД II типу при аналізі результатів антропометричного дослідження до лікування виявлена надмірна вага тіла або ожиріння різного ступеня, що проявлялось збільшенням ІМТ, а також ІТС (табл. 3).

Таблиця 3

Динаміка показників антропометричного дослідження у обстежених хворих на ЦД II типу та ГЕРХ на фоні проведеного лікування

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі на ЦД II типу та ГЕРХ I група (n=54)		
		до лікування	після лікування	
			через 1 міс.	через 6 міс.
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,43 ± 3,22	37,22 ± 4,48 ^	34,18 ± 4,11	29,47 ± 3,26*
ІТС, ум.од.	0,81 ± 0,55	1,35 ± 0,64 ^	1,24 ± 0,52	1,12 ± 0,37

Примітка: різниця між показниками у хворих та контрольної групи достовірною: ^ –  $p < 0,05$ ; показник у хворих до та після лікування достовірний: \* –  $p < 0,05$ .

При цьому, у хворих на ЦД II типу та ГЕРХ до лікування надмірна вага діагностована у 33,3 % обстежених, ожиріння I ступеня – у 40,7 % обсте-

жених, ожиріння II ступеня – у 26,0 % пацієнтів. Розподіл обстежених пацієнтів наведено у таблиці 4.

Розподіл обстежених хворих на ЦД II типу та GERX залежно від ІМС до та після комплексного лікування

Показник	Обстежені хворі на ЦД II типу та GERX		
	I група (n=54), %		
	до лікування	після лікування	
через 1 міс.		через 6 міс.	
<b>Нормальна вага</b> (ІМС: 18,0 – 24,9)	-	5,6 %	27,8 %**
<b>Надмірна вага</b> (ІМС: 25,0 – 29,9)	33,3 %	31,4 %	20,4 %*
<b>Ожиріння I ступеня</b> (ІМС: 30,0 – 34,9)	40,7 %	37,0 %	29,6 %*
<b>Ожиріння II ступеня</b> (ІМС: 35,0 – 39,9)	26,0 %	26,0 %	22,2 %

Примітка: показник у хворих до та після лікування достовірний: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

Виражений позитивний ефект у хворих на ЦД II типу та GERX встановлено на фоні комплексної терапії із використанням препарату УДХК на динаміку ІМС (табл. 4). Вже наприкінці 1-го місяця лікування із застосуванням УДХК у обстежених хворих з надмірною вагою тіла встановлено зменшення маси тіла до 5 кг. Піврічний курс Холудексаном позитивно вплинув на антропометричні показники переважно у осіб з ожирінням I ступеня та надмірною вагою тіла.

Отже, хворі на ЦД II типу представляють особливий контингент пацієнтів, у яких спостерігається висока коморбідність, в тому числі і ураження органів травлення, ожиріння, що вимагає комплексного підходу в плані діагностики та лікування. Призначення лікувального комплексу, що впливає на патогенетичні ланки коморбідної патології, є важливим елементом терапії хворих на ЦД II типу.

Призначення кислотознижуючої терапії (пантопразол) у поєднанні з ітопридом гідрохлорид (Ганатон) хворим на GERX при ЦД II типу є ефективним і безпечним при тривалому їх застосуванні.

Препарат УДХК (Холудексан) має широкий терапевтичний ефект і може використовуватись не лише для ліквідації рефлюксу жовчі у верхні від-

ділі травного каналу при GERX, але і в для лікування ожиріння у хворих на ЦД II типу. При цьому слід відзначити не лише його ефективність, але й безпечність при довготривалому курсовому лікуванні (мінімум 6 місяців), а саме – профілактику утворення конкрементів у жовчовивідних шляхах при зниженні/нормалізації ваги тіла даних пацієнтів.

Таким чином, на фоні модифікації способу життя, дієтичного харчування, нормалізації рівня цукру у крові препарати УДХК є необхідним елементом терапії хворих на ЦД II типу та GERX. Також кислотосупресивну терапії у хворих на GERX у поєднанні з ЦД II типу слід комбінувати з ітопридом гідрохлорид для швидкого зменшення вираженості клінічної симптоматики.

**Висновки.** 1. Використання ітоприду гідрохлорид (Ганатон) у поєднанні з пантопразолом (Улсепан) є ефективним методом корекції стравохідних та позастравохідних клінічних проявів GERX у хворих на ЦД II типу.

1. Препарат УДХК (Холудексан) є безпечним та ефективним засобом для зменшення вираженості ДГР при GERX, а також сприяє зниженню ваги тіла у хворих на ЦД II типу з порушенням ІМС при курсовому його застосуванні.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при виконанні наукового дослідження та підготовці даної статті.

**Інформація про фінансування.** Автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород в будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:**

**Сірчак Є.С.** – концепція і дизайн дослідження, аналіз отриманих даних;

**Болдіжар О.О.** – ендоскопічне дослідження складних випадків;

**Стан М.П.** – збирання й обробка матеріалів, написання тексту;

**Сіксай Л.Т.** – збирання матеріалів.

#### Список використаної літератури

1. Tkach SM Diagnosis and treatment of acid-dependent pathology in patients with diabetes mellitus. Clinical endocrinology and endocrine surgery. 2017;3(59):21-7. [In Russian].

2. Lee SD, Keum B, Chun HJ, Bak Y-T. Gastroesophageal Reflux Disease in Type II Diabetes Mellitus With or Without Peripheral Neuropathy. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2011;17(3):274–8. Available from: <http://www.jnmjournal.org/journal/view.html> DOI: 10.5056/jnm.2011.17.3.274.
3. Tkachenko VI. Draft Unified Clinical Protocol for Type 2 Diabetes Mellitus on the EPA of Primary Care (in line with international recommendations existing for 2012). *Medicine of Ukraine.* 2012;6(162):51–59. [In Ukrainian].
4. Stepanov YuM. The newest technologies in theoretical and practical gastroenterology. *Health of Ukraine.* 2016;13-14(386-387):20-1. [In Russian]
5. Fadejenko GD, Chernishov VA. Defeat of the gastroduodenal area in patients with diabetes mellitus: clinical and population aspects. *Medicine of Ukraine.* 2011;7 (153):48–50. [In Ukrainian].
6. Ha JO, Lee TH, Lee CW et al. Prevalence and Risk Factors of Gastroesophageal Reflux Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab. J.* 2016;40(4):297-307 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27352149> DOI: 10.4093/dmj.2016.40.4.297.
7. Sun H, Yi L, Wu P, Li Y, Luo B, Xu S. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease in Type II Diabetes Mellitus. *Gastroenterology Research and Practice* [Internet]. 2014;2014:1-4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27352149> DOI: 10.1155/2014/601571.
8. Kusnir IE GERD in obese patients: pathophysiological mechanisms of development, features of the course and approaches to therapy. *Health of Ukraine. Thematic number. Gastroenterology. Hepatology. Coloproctology.* 2013;3(29):70-1. [In Russian].
9. Kon'kova LA, Kon'kov AV. Gastroesophageal reflux: extra-oesophageal manifestations. *Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs.* 2016;2(81):247-50. [In Russian].
10. Frazzoni M, Manta R, Mirante V, Conigliaro R, Frazzoni L, Melotti G. Esophageal chemical clearance is impaired in gastro-esophageal reflux disease– a 24-h impedance-pH monitoring assessment. *Neurogastroenterology & Motility* [Internet]. 2013;25(5):399-e295. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/nmo.12080> DOI: 10.1111/nmo.12080. Epub 2013 Jan 29.
11. Dragomiretskaya NV. Ways to improve GERD therapy. *Health of Ukraine. Thematic number. Gastroenterology. Hepatology. Coloproctology.* 2016;4(42):21. [In Russian].

**Стаття надійшла до редакції: 1.12.2017 р.**