

На правах рукописи



Супрун Олег Евгеньевич

**Синдром раздраженного кишечника у больных
с сахарным диабетом 2 типа:
диагностика, прогнозирование и лечебные подходы**

3.1.18. Внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Донецк – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Донецк.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Багрий Андрей Эдуардович

Официальные оппоненты:

Кляритская Ирина Львовна, доктор медицинских наук, профессор Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации Ордена Трудового Красного знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), заведующий кафедрой.

Авалуева Елена Борисовна, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса, профессор кафедры.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «30» июня 2025 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.400.01 при ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, д.16, e-mail: ds21.2.400.01@mail.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 и с авторефератом на сайте <http://dnmu.ru/>

Автореферат разослан « _____ » _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.400.01
кандидат медицинских наук, доцент



Ракитская Ирина Валериевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Синдром раздраженного кишечника (СРК) и сахарный диабет (СД) 2 типа имеют высокую распространенность в популяции, часто сочетаются, их комбинация представляет собой серьезную проблему клиники внутренних болезней (Игнатенко Г.А. и соавт., 2022; Маев И.В. и соавт., 2019; Симаненков В.И. и соавт., 2020). В структуре взрослого населения доля лиц с СРК составляет около 10-13 %, что позволяет рассматривать его как одно из наиболее частых расстройств желудочно-кишечного тракта (Ивашкин В.Т. и соавт., 2022; Black C.J. et al., 2020). При этом реальная доля лиц с клиническими проявлениями, соответствующими СРК, может быть еще выше (возможно – даже до 30% населения), поскольку лишь около 1/4 этих больных обращается за медицинской помощью (Ивашкин В.Т. и соавт., 2022). Серьезная медицинская и социальная значимость проблемы СРК определяется его значительным неблагоприятным воздействием на качество жизни больных (Маев И.В. и соавт., 2019; Cassar G.E. et al., 2020). Так, по данным крупных опросов, степень выраженности этого влияния столь значительна, что многие больные предпочли бы отказаться от 10-15 лет ожидаемой продолжительности жизни ради немедленного излечения от СРК (Cassar G.E. et al., 2020; Lacy B.E. et al., 2021).

СД 2 типа представляет глобальную и мультидисциплинарную проблему, в настоящее время в мире доля лиц с СД составляет около 9,3-9,5 % всего взрослого населения (Heald H. et al., 2020; Sun H. et al., 2022). По данным Федерального регистра СД в Российской Федерации на начало 2023 г. СД в целом был зарегистрирован у 3,42 % населения, причем у 92,3 % из них имел место СД 2 типа (Дедов И.И. и соавт., 2023). При этом отмечается, что эти цифры в значительной степени недооценивают реальную картину, и действительная частота диабета в Российской Федерации может составлять не менее 7% населения (Дедов И.И. и соавт., 2023; Шестакова М.В. и соавт., 2019). Поскольку у половины из них диагноз СД в течение длительного времени остается не установленным, эти лица не получают адекватных мер профилактики и лечения, что в особенности повышает у них риск развития осложнений диабета (Дедов И.И. и соавт., 2023; Шестакова М.В. и соавт., 2019). СД 2 типа значительно увеличивает вероятность возникновения сердечно-сосудистых, почечных, неврологических, офтальмологических, хирургических и иных осложнений (Дедов И.И. и соавт., 2020; American Diabetes Fssociation, 2023; Tomic D. et al., 2022). Различные типы СРК представлены при СД 2 типа в 15-35 % случаев (Игнатенко Г.А. и соавт., 2022; Portincasa P. et al., 2022). В развитии симптоматики

СРК у лиц с диабетом важную роль наряду с «диабетической энтеропатией» (обусловленной вегетативной нейропатией) отводят гипергликемии, гиперинсулинемии, накоплению избыточных продуктов гликирования в структурах стенки кишечника с изменением его моторики, повреждению эпителиальных клеток, активации процессов воспаления (Meldgaard T. et al., 2019; Portincasa P. et al., 2022; Selby A. et al., 2019). Лечение больных с комбинацией СРК и СД 2 типа представляет достаточно сложную задачу. В особенности затруднен в подобных случаях выбор сахароснижающих препаратов, поскольку многим классам неинсулиновых сахароснижающих средств потенциально присущи разнообразные желудочно-кишечные побочные эффекты, развитие которых может быть особенно частым у лиц с исходным наличием СРК или с предрасположенностью к его развитию (Chawla R. et al., 2021; Deacon C.F., 2020; Holst J.J. et al., 2022; Lv Z. et al., 2020). В широкой клинической практике нередко назначение сахароснижающих средств у больных с сочетанием СРК и СД 2 типа проводится без должного учета индивидуальной симптоматики СРК, что во многих случаях приводит к ее нарастанию, влечет за собой отказ от препаратов, снижает приверженность к лечению и ухудшает его результаты (Игнатенко Г.А. и соавт., 2022; Selby A. et al., 2019; Zavaleta J.G.G. et al., 2021).

Степень разработанности темы исследования. Несмотря на высокую распространенность сочетания СРК и СД 2 типа, их взаимно усиливающие неблагоприятные эффекты на качество жизни и затруднения с выбором лечебной тактики, многие аспекты этой проблемы остаются недостаточно изученными (Симаненков В.И. и соавт., 2020; Zavaleta J.G.G. et al., 2021). Если для многих традиционных макро- и микрососудистых осложнений диабета в современной литературе представлены достаточно подробные материалы, касающиеся как вопросов патофизиологии и диагностики, так и выбора персонифицированной лечебной тактики, включая даже специально разработанные именно для этих категорий больных особые международные и отечественные рекомендации, то для коморбидности СРК и СД 2 типа констатируется выраженный дефицит серьезных исследований. Имеющиеся источники опираются преимущественно на исследования небольшого объема, излагаемая в них информация довольно фрагментарна и противоречива, что не обеспечивает систематизации представлений о комбинации СРК и СД 2 типа. Создается впечатление избирательной увлеченности исследователей разработкой вопросов прогностически более серьезных осложнений диабета (сердечно-сосудистых, почечных и иных), при этом обсуждаемая проблема СРК и СД 2 типа остается в

относительной тени и в определенном пренебрежении. Неоднозначны имеющиеся данные об особенностях клинической картины СРК у лиц с СД 2 типа (Selby A. et al., 2019; Zavaleta J.G.G. et al., 2021). Одни исследователи полагают, что для больных с диабетом симптоматика СРК существенно не отличается от таковой у лиц без СД 2 типа, другие специалисты указывают на более значительную распространенность и выраженность синдромов диареи и абдоминальной боли при функциональных расстройствах кишечника при наличии диабета в сравнении с его отсутствием (Meldgaard T. et al., 2019; Selby A. et al., 2019). Нет единой точки зрения на связь проявлений СРК с различными особенностями СД 2 типа, включая степень его компенсации, давность, выраженность ассоциированных метаболических нарушений, наличие диабетических осложнений. Не установлены критерии прогнозирования развития СРК и отдельных его вариантов у лиц с СД 2 типа. Также дискуссионны вопросы выбора оптимальной лечебной тактики у этой категории больных, в особенности подходы к назначению сахароснижающих препаратов. До настоящего времени отсутствуют согласованные принципы назначения различных классов этих лекарственных средств у больных с сочетанием СРК и СД 2 типа (Дедов И.И. и соавт., 2023; Игнатенко Г.А. и соавт., 2022; American Diabetes Fssociation, 2023).

Таким образом, продолжение изучения особенностей клинической картины СРК при его сочетании с СД 2 типа, во взаимосвязи с имеющимися у больных клиничко-лабораторными и инструментальными особенностями, и разработка на этой основе критериев прогнозирования клинических проявлений СРК у этих лиц, а также критериев прогнозирования эффективности и безопасности сахароснижающей терапии у данной категории больных является обоснованным.

Цель исследования – у больных с сочетанием СРК и СД 2 типа разработать и обосновать критерии прогнозирования клинических проявлений СРК, а также установить критерии прогнозирования эффективности и безопасности сахароснижающей терапии.

Задачи исследования:

1. У лиц, имеющих СРК в сочетании с СД 2 типа, изучить данные анамнеза, клинической картины, лабораторных и инструментальных исследований, сравнить полученные результаты с группой больных с СРК, не имеющих диабета и с практически здоровыми лицами.

2. Оценить особенности различных вариантов СРК, включая СРК с диареей, СРК с запорами, а также смешанный и неклассифицируемый варианты, включая связь клинических проявлений с приемом пищи, эмоциями, актом

дефекации, а также с анамнестическими указаниями на такие факторы, как курение, прием лекарственных препаратов, психоэмоциональный стресс, перенесенная инфекция COVID-19.

3. Исследовать у лиц с СРК значения метаболических показателей, включая гликемию, индексы инсулинорезистентности (НОМА-IR) и глюкозотоксичности (НОМА-B), концентрации в крови фруктозамина, инсулина, С-пептида, глюкагоно-подобного пептида-1 (ГПП-1), уровни липидемии и урикемии, оценить связь этих показателей с вариантами СРК.

4. Выполнить сопоставление особенностей симптоматики СРК с демографическими факторами и характеристиками СД 2 типа, включая его давность, состояние компенсации, метаболические индексы, макро- и микрососудистые осложнения, и на этой основе разработать и обосновать критерии прогнозирования клинических проявлений СРК при его сочетании с СД 2 типа.

5. У лиц с СРК и СД 2 типа оценить результаты применения различных режимов сахароснижающей терапии, включая прием метформина в виде монотерапии, а также в комбинациях с ингибитором дипетидилпептидазы-4 (иДПП-4) – саксаглиптином, или агонистами рецепторов глюкагоно-подобного пептида-1 (арГПП-1) – лираглутидом или эксенатидом, или ингибитором натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (иНГЛТ-2) – дапаглифлозином; сопоставить эти данные с клинико-лабораторными и инструментальными характеристиками больных.

6. На основании данных проспективного наблюдения установить критерии эффективности и безопасности сахароснижающей терапии у больных с сочетанием СРК и СД 2 типа.

Научная новизна исследования. У лиц с СРК и СД 2 типа впервые установлена связь между особенностями синдромов запоров, диареи (в том числе постпрандиальной и ночной), абдоминальной боли (в том числе связанной с эмоциями, приемом пищи и актом дефекации) и характеристиками диабета, включая его давность, уровни метаболических индексов, коморбидность, а также с анамнестическими данными, включая острый тяжелый эмоциональный стресс в дебюте СРК, прием антибактериальных и нестероидных противовоспалительных препаратов. На этой основе впервые разработаны и обоснованы критерии прогнозирования клинических проявлений СРК при его сочетании с СД 2 типа. Определена зависимость клинических проявлений СРК, а также результатов применения сахароснижающих препаратов от значений гликемии, липидемии,

урикемии, от курения, перенесенной инфекции COVID-19, а также коморбидности, в том числе от наличия неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), гипотиреоза, хронической ишемической болезни сердца (ИБС). Показана удовлетворительная желудочно-кишечная переносимость проводимого у больных с СРК и СД 2 типа сахароснижающего лечения, впервые продемонстрировано, что за кратковременным периодом умеренного усиления клинических проявлений СРК в первые 2 недели лечения следует нивелирование этого эффекта с последующим отчетливым уменьшением выраженности симптоматики СРК. Впервые выявлены более значительные благоприятные эффекты на клинические проявления СРК при использовании комбинации метформина с дапаглифлозином в сравнении с другими вариантами сахароснижающего лечения. Впервые установлены критерии прогнозирования эффективности и безопасности сахароснижающей терапии, включая дополнительные критерии выбора отдельных классов сахароснижающих препаратов, у лиц с сочетанием СРК и СД 2 типа.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты исследования, показывающие наличие многообразных связей между клиническими проявлениями СРК и такими особенностями СД 2 типа, как его давность, степень компенсации, уровни метаболических индексов и ассоциированная с диабетом коморбидность, позволяют уточнить механизм развития и прогрессирования разных вариантов СРК у больных с СД 2 типа. Установленные ассоциации гипергликемии, гиперинсулинемии, гиперлипидемии, гиперурикемии с особенностями симптоматики и результатами лечения СРК подчеркивают важность неблагоприятного диабетического микроокружения в реализации нарушений кишечной моторики и висцеральной гиперчувствительности при СРК. Выявленные связи клинических проявлений СРК и результатов применения сахароснижающих препаратов с курением свидетельствуют о существенном негативном влиянии этого фактора, отчетливо усугубляющем воздействие ассоциированных с диабетом патофизиологических механизмов. Продemonстрированная ассоциация особенностей СРК при СД 2 типа с перенесенной инфекцией COVID-19 позволяет трактовать имеющиеся у таких больных желудочно-кишечные проявления в определенной мере как один из компонентов постковидного синдрома. Констатированные на основе результатов проспективного наблюдения удовлетворительная переносимость использованных сахароснижающих средств и их позитивные эффекты на симптомы СРК, уровни гликемии и другие метаболические параметры позволили

разработать и обосновать критерии прогнозирования эффективности и безопасности сахароснижающей терапии, включая дополнительные критерии выбора отдельных классов сахароснижающих препаратов, у лиц с сочетанием СРК и СД 2 типа.

Методология и методы исследования. Проведено открытое проспективное рандомизированное одноцентровое исследование (одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России протокол № 1 от 08 февраля 2024 г.), в которое вошли 107 больных с СРК в сочетании с СД 2 типа, 52 больных с СРК без диабета и 50 практически здоровых лиц в качестве контрольных групп. Исходно и в динамике у больных осуществляли сбор жалоб и анамнеза, проводили объективный осмотр, общеклинические и биохимические исследования, оценивали уровни гликемии, липидного профиля, метаболических индексов, концентраций фруктозамина, инсулина, С-пептида, ГПП-1, выполняли инструментальные (фиброколоноскопия с биопсией слизистой толстого кишечника, ультразвуковое абдоминальное исследование, электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, проба с реактивной гиперемией, эзофагогастродуоденоскопия) исследования. Полученные данные вносили в специально разработанную формализованную карту, а затем – в электронные таблицы Microsoft Excel 2016, которые впоследствии использовались для статистической обработки результатов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Клинические особенности СРК у лиц с СД 2 типа находятся в тесной взаимосвязи с давностью и степенью компенсации диабета, уровнями гликемии, инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, гиперлипидемии и гиперурикемии, а также с коморбидными нарушениями, что свидетельствует о единстве механизмов влияния всей совокупности присущих диабету метаболических изменений на различные системы организма.
2. Выявленная зависимость симптоматики СРК при СД 2 типа и результатов его лечения от курения и перенесенной инфекции COVID-19 подчеркивает универсальный характер влияния этих неблагоприятных факторов, причем степень выраженности их воздействия у лиц с диабетом может быть более выражена, чем в общей популяции.
3. Повышенный риск развития синдрома запора выраженной степени имеется у лиц с СРК с СД 2 типа при значительной давности диабета, наличии выраженного ожирения, инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, гиперурикемии, гипотиреоза, высоких уровнях ГПП-1. Более высокий риск

развития синдрома диареи выраженной степени присущ лицам с СРК и СД 2 типа с декомпенсацией диабета, имевших в дебюте СРК прием антибиотиков, а также тем, у кого присутствуют гипертриглицеридемия, НАЖБП и перенесенная инфекция COVID-19 в анамнезе.

4. Развития значительной выраженности абдоминальной боли можно ожидать у лиц с СРК и СД 2 типа старшей возрастной группы, при значительной давности диабета, наличии в дебюте СРК острого тяжелого психоэмоционального стресса, а также при низких уровнях индекса НОМА-В, высоких концентрациях ГПП-1, наличии гиперурикемии, артериальной гипертензии, НАЖБП, курения и перенесенной инфекции COVID-19.

5. Применение сахароснижающих препаратов у больных с СРК и СД 2 типа характеризуется удовлетворительной переносимостью: вслед за кратковременным периодом умеренного усиления клинических проявлений СРК в первые 2 недели лечения следует нивелирование этого эффекта с последующим отчетливым уменьшением выраженности симптоматики СРК.

6. Комбинированное лечение с использованием различных классов сахароснижающих препаратов ассоциировано со значительным снижением клинических проявлений запора, диареи, абдоминальной боли, гастроэзофагеального рефлюкса, а также с положительным влиянием на уровни гликемии и другие метаболические показатели.

7. Более высокими являются эффективность и безопасность лечения у лиц с комбинацией СРК и СД 2 типа при относительно небольшой давности диабета, отсутствии выраженных инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и глюкозотоксичности, отсутствие курения, гиперурикемии и гипотиреоза, а также при выборе в качестве сахароснижающих средств дапаглифлозина или арГПП-1.

Связь работы с научными программами. Диссертационная работа является составной частью межкафедральной научно-исследовательской работы № УН21.02.10 ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России «Макро- и микрососудистые осложнения у больных с сахарным диабетом 2 типа: клинико-лабораторные и инструментальные особенности и лечебная тактика».

Личный вклад автора. Вклад автора является определяющим, поскольку автор принимал активное участие на всех этапах работы. Диссертант самостоятельно провел анализ современной отечественной и иностранной литературы по теме исследования, определил цели и задачи работы, разработал протокол исследования. Как практикующий клиницист, автор самостоятельно осуществлял набор больных в исследование, проводил оценку клинико-

анамнестических данных, анкетирование больных, осуществлял лечение и динамическое наблюдение за больными. Автор самостоятельно систематизировал полученные данные, провел статистическую обработку, сопоставление данных и интерпретацию результатов исследования. Автор самостоятельно написал все главы диссертационной работы, сформулировал выводы и практические рекомендации. Основные результаты проведенного исследования были опубликованы в рецензируемых изданиях, а также представлены в виде докладов и лекций в рамках научно-образовательных мероприятий регионального, общероссийского и международного уровней.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность представленных в настоящей работе данных обосновывается значительным объемом материала, проанализированного по теме сочетания СРК и СД 2 типа, использованием методик исследований, в том числе клинико-лабораторных и инструментальных, адекватных поставленным задачам, а также использованием современных методов статистической обработки. Обоснованность научных выводов и положений подтверждается результатами проведенных исследований и не вызывает сомнений. Выводы объективно и полноценно отражают полученные результаты. С учетом вышеизложенного результаты проведенного исследования следует считать достоверными.

Результаты диссертации были представлены на IX (XXVIII) Национальном диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века» (Москва, 2022), V Российской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Сахарный диабет – 2023: от мониторинга к управлению» (Новосибирск, 2023), научно-практической конференции с международным участием «Инновации в эндокринологии – 2023» (Санкт-Петербург, 2023), X (XXIX) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (Москва, 2023), Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2023).

Апробация диссертационной работы состоялась на межкафедральном заседании кафедр внутренних болезней № 2, внутренних болезней № 1, терапии им. проф. А.И. Дядыка ФНМФО, факультетской терапии им. А.Я. Губергрица, внутренних болезней № 4 ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России, протокол № 20 от 28 июня 2024 года.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты представленной диссертационной работы (основные положения, выводы и практические рекомендации) внедрены в практику отделений эндокринологии и гастроэнтерологии Дорожной клинической больницы станции Донецк, отделений терапии, эндокринологии, гастроэнтерологии Центральной городской клинической больницы № 3 г. Донецк, а также в педагогический процесс на кафедрах внутренних болезней № 1, внутренних болезней № 2, терапии им. проф. А.И. Дядыка ФНФМО ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России, что подтверждено актами внедрений.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из которых соавторство в главе «Сахарный диабет, заболевания кишечника и поджелудочной железы» монографии «Сахарный диабет», 6 статей: 5 из которых в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, 1 статья в сборнике материалов всероссийской научной конференции.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 204 страницах машинописи, состоит из введения, обзора литературы, раздела материалов и методов исследования, 3 разделов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, который включает 170 источников, из них – 39 отечественных и 131 зарубежных, иллюстрирована 19 рисунками и 22 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Под проспективным наблюдением находились 107 больных с СРК в сочетании с СД 2 типа (42 мужчины и 65 женщин) в возрасте от 36 до 66 лет (в среднем $48,9 \pm 9,4$ лет). Продолжительность наблюдения составила от 6 до 18 месяцев (в среднем $10,4 \pm 2,7$ месяцев). Группы контроля включали 52 больных с СРК без диабета и 50 практически здоровых лиц.

Диагноз СРК во всех случаях рассматривали как «диагноз исключения», устанавливали его на основании отечественных и международных рекомендаций, использовали Римские критерии IV пересмотра (Hellström P.M. et al. 2019). Диагноз СД 2 типа устанавливали на основании рекомендаций Российской Ассоциации Эндокринологов (Дедов И.И. и соавт., 2023). Во всех случаях исключали синдром избыточного бактериального роста.

У всех больных с СРК оценивали жалобы и анамнез, проводили стандартное объективное исследование. Степень выраженности клинических проявлений СРК устанавливали по опроснику GSRS. На основании оценки характера стула по Бристольской шкале выделяли варианты: СРК с запором (СРК-З), СРК с диареей (СРК-Д), смешанный вариант СРК (СРК-М), а также неклассифицируемый вариант СРК (СРК-Н). При сборе анамнеза обращали особое внимание на оценку факторов, предшествующих развитию СРК, включая перенесенный острый тяжелый психоэмоциональный стресс, хронический психоэмоциональный стресс, перенесенную острую гастроинтестинальную инфекцию, применение антибиотиков и нестероидных противовоспалительных препаратов. У всех обследованных оценивали уровни в крови стандартных общеклинических и биохимических параметров, включая уровни гликемии, гликированного гемоглобина (HbA1C), липидемии, урикемии; также определяли содержание в сыворотке крови уровни фруктозамина, С-пептида, инсулина, ГПП-1; подсчитывали индексы инсулинорезистентности и глюкозотоксичности.

Всем больным с СРК выполняли эзофагогастродуоденоскопию (аппарат Olympus, Япония), ультразвуковое абдоминальное исследование (аппараты SSA-580A Nemio XG, «TOSHIBA», Япония и SonoScape S20/S20Pro, Китай), в 54 наблюдениях (30 – СРК с СД 2 типа и 24 – СРК без диабета) проводили фиброколоноскопию (колоноскоп «Olympus» CF-20L, Япония) с биопсией слизистой толстой кишки. У всех обследованных лиц проводили электрокардиографические и эхокардиографические исследования, ультразвуковые исследования брахиоцефальных артерий, оценивали вазореактивность плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (аппарат GE LOGIQ V2).

В соответствии с целью и задачами работы, в ней выполнено проспективное исследование эффективности и безопасности сахароснижающих препаратов у лиц с СРК и СД 2 типа (рисунок 1).

После отбора с использованием заранее разработанных критериев включения и исключения, вошедшие в исследование 107 лиц с СРК и СД 2 типа были разделены на 4 группы, которым назначали разные варианты сахароснижающего лечения. Все они также получали соответствующие отечественным и международным рекомендациями советы по изменению образа жизни, а также лечебные подходы, направленные на коррекцию проявлений СРК и органопroteкцию.

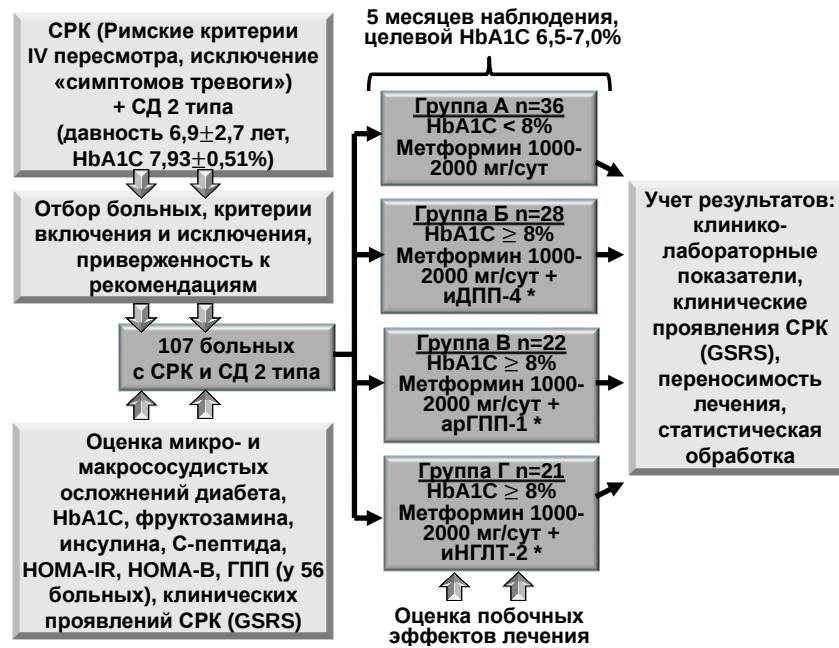


Рисунок 1 – Схема протокола исследования эффективности и безопасности сахароснижающих препаратов у лиц с СРК и СД 2 типа

Группу А составили 36 больных с исходными уровнями HbA1C 7,0- <8,0%, у которых в качестве сахароснижающего лечения использовали монотерапию метформином в дозах 1000-2000 мг/сут. В группу Б вошли 28 больных с начальным уровнем HbA1C $\geq 8,0\%$, им назначали комбинацию метформина с представителем иДПП-4 – саксаглиптином в стандартной дозе 5 мг/сут. Группу В составили 22 больных с начальным уровнем HbA1C $\geq 8,0\%$, которым назначали комбинацию метформина с представителями класса арГПП-1 – лираглутидом (14 больных, доза 1,2 мг/сут под кожу) или эксенатидом (8 больных, доза по 5-10 мкг 2 раза в сутки под кожу). В группу Г входил 21 больной, эти лица в качестве сахароснижающей терапии получали сочетание метформина в тех же дозировках с представителем класса иНГЛТ-2 – дапаглифлозином в дозе 10 мг/сут.

Представленные в работе данные обрабатывали с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Использовали программу Microsoft Excel 2016. При нормальном распределении описательные характеристики представлены в виде средних $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$); при распределении, отличающемся от нормального – как медиана с верхним и нижним квартилями ($Me[LQ;UQ]$). Категориальные данные представлены в виде процентов (%). С целью оценки степени статистической достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента и непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для определения критериев прогнозирования и критериев эффективности применяли критерий ϕ – угловое преобразование Фишера с сопоставлением

выборок по процентным долям и построением таблиц сопряженности, а также критерий χ^2 Пирсона. Достоверность различий устанавливали при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Группы больных с СРК с СД 2 типа, СРК без диабета и здоровых лиц существенно на различались в распределении по половым и возрастным группам, а также в средних значениях возраста (таблица 1). В то же время, больные с СРК и СД 2 типа в сравнении с обеими контрольными группами имели более высокие значения индекса массы тела (ИМТ), у них были выше значения, азотемии, уровни атерогенных параметров липидного спектра, печеночных ферментов, что связано с наличием у этих лиц как собственно диабета, так и ассоциированных с ним коморбидных нарушений.

Таблица 1 – Общая клинико-лабораторная характеристика обследованных лиц, среднее $\pm$ стандартное отклонение

Показатели	Больные с СРК и СД 2 типа	Больные с СРК без диабета	Здоровые
Возраст, лет	48,9 $\pm$ 9,4	49,3 $\pm$ 10,8	48,5 $\pm$ 8,2
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	32,5 $\pm$ 2,3 * **	29,6 $\pm$ 2,1*	27,4 $\pm$ 1,7
Креатинин, мкмоль/л	127,3 $\pm$ 15,6 * **	111,3 $\pm$ 14,1	106,5 $\pm$ 13,2
Мочевая кислота, ммоль/л	362,5 $\pm$ 53,7 * **	334 $\pm$ 51,4 *	302,3 $\pm$ 43,5
Общий холестерин, ммоль/л	6,23 $\pm$ 0,57 * **	5,36 $\pm$ 0,51	5,29 $\pm$ 0,43
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	4,49 $\pm$ 0,37 * **	3,76 $\pm$ 0,31	3,63 $\pm$ 0,27
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	0,89 $\pm$ 0,16 * **	1,09 $\pm$ 0,19	1,12 $\pm$ 0,13
Триглицериды, ммоль/л	1,67 $\pm$ 0,23 *	1,47 $\pm$ 0,28	1,29 $\pm$ 0,21
АСТ, Ед/л	30,3 $\pm$ 4,6 *	27,6 $\pm$ 5,4	24,3 $\pm$ 4,4
АЛТ, Ед/л	31,2 $\pm$ 5,3 *	28,9 $\pm$ 5,4	25,6 $\pm$ 5,1
Щелочная фосфатаза, Ме/л	68,6 $\pm$ 8,9 *	57,2 $\pm$ 8,5	51,2 $\pm$ 9,3
ГГТ, Ед/л	39,3 $\pm$ 6,0 *	32,4 $\pm$ 5,1	30,6 $\pm$ 4,3
Билирубин общий, мкмоль/л	15,85 $\pm$ 2,41	14,63 $\pm$ 2,34	12,4 $\pm$ 2,23
Билирубин прямой, мкмоль/л	3,21 $\pm$ 0,53	2,55 $\pm$ 0,61	2,47 $\pm$ 0,53

Примечания: имеются достоверные отличия в уровнях соответствующих параметров между группами: * – больных СРК и здоровых; ** – больных СРК с СД 2 типа и без диабета, $p < 0,05$.

Больные с сочетанием СРК и СД 2 типа характеризовались развернутым течением диабета, в 78,5% случаев были представлены разнообразные коморбидные состояния. Давность диабета ≥ 7 лет имела место в 54,5% случаев;

средняя продолжительность СД 2 типа от момента его диагностики составила $6,9 \pm 2,6$ лет. Уровни HbA1C $\geq 8,0\%$ были в 66,3% случаев.

Среди больных с СРК с СД 2 типа вариант СРК-Д был представлен в 45,8% случаев, СРК-З – в 33,6%, СРК-М – в 12,2% и СРК-Н – в 8,4%. В сравнении с больными СРК без диабета, лица с СРК с СД 2 типа отчетливо чаще имели варианты СРК-Д и СРК-М, у них чаще имелись ночная и постпрандиальная диарея, выраженная абдоминальная боль, более часто регистрировалась связь абдоминальной боли с эмоциями, приемом пищи и актом дефекации. У больных с СД 2 типа значительно выше в сравнении с лицами с СРК без диабета оказались средние значения баллов по шкале GSRS для абдоминальной боли ($14,8 \pm 3,2$ против $11,7 \pm 2,4$ баллов), диарейного синдрома ($15,9 \pm 3,7$ против $12,4 \pm 2,9$ баллов), синдрома запора ($14,3 \pm 2,9$ против $11,9 \pm 2,5$ баллов), диспептического синдрома ($16,2 \pm 3,6$ против $13,2 \pm 2,7$ баллов), синдрома гастроэзофагеального рефлюкса ($6,1 \pm 0,9$ против $4,5 \pm 0,7$ баллов), а также суммарного балла по этой шкале ($66,8 \pm 11,7$ против $51,2 \pm 7,3$ баллов), все $p < 0,05$.

На основании выполненных сопоставлений установлено наличие многочисленных статистически достоверных связей между имеющимися у больных клинико-лабораторными и инструментальными характеристиками и такими особенностями клинической картины СРК, как запоры, диарея и абдоминальная боль (Таблица 2).

Таблица 2 – Связи особенностей клинической картины СРК при СД 2 типа с клинико-лабораторными и инструментальными параметрами

Показатели	φ^* ; p	χ^2 ; p
Синдром запора при СРК с СД 2 типа:		
Давность СД 2 типа	2,794; < 0,01	7,72; < 0,01
Индекс массы тела	2,787; < 0,01	7,55; < 0,01
НОМА-IR	2,783; < 0,01	7,44; < 0,05
Инсулин	2,531; < 0,05	6,24; < 0,05
ГПП-1	2,487 < 0,05	6,39; < 0,05
Мочевая кислота	2,627; < 0,05	7,59; < 0,01
Гипотиреоз	2,463; < 0,05	6,09; < 0,01
Синдром диареи при СРК с СД 2 типа:		
HbA1C	2,783; < 0,01	7,78; < 0,01
Прием антибиотиков в дебюте СРК	2,584; < 0,05	7,62; < 0,01
Триглицериды	2,662; < 0,05	6,57; < 0,05
С-пептид	2,513; < 0,05	7,25; < 0,05

НАЖБП	2,627; < 0,05	6,74; < 0,05
Курение	2,814; < 0,01	7,55; < 0,01
Перенесенная инфекция COVID-19	2,762; < 0,01	7,68; < 0,01
Абдоминальная боль при СРК с СД 2 типа:		
Возраст	2,563; < 0,05	6,94; < 0,05
Давность СД 2 типа	2,472; < 0,05	6,48; < 0,05
Эмоциональный стресс в дебюте СРК	2,791; < 0,01	7,68; < 0,01
НОМА-В	2,673; < 0,05	7,24; < 0,05
Мочевая кислота	2,559; < 0,05	6,71; < 0,05
Глюкагоно-подобный пептид-1	2,457; < 0,05	5,98; < 0,05
Артериальная гипертония	2,783; < 0,01	7,48; < 0,05
НАЖБП	2,548; < 0,05	6,52; < 0,05
Курение	2,457; < 0,05	6,64; < 0,05
Перенесенный COVID-19	2,794; < 0,01	7,66; < 0,01

Таким образом, к критериям прогнозирования развития синдрома запора выраженной степени у лиц с СРК с СД 2 типа отнесены: давность диабета ≥ 7 лет, ИМТ ≥ 35 кг/м², уровень индекса НОМА-IR ≥ 5 , концентрации инсулина ≥ 20 мкЕд/мл, ГПП-1 $\geq 5,0$ пг/мл, мочевой кислоты ≥ 350 мкмоль/л и наличие гипотиреоза. Критериями прогнозирования развития синдрома диареи выраженной степени при СРК с СД 2 типа явились: уровни HbA1C $\geq 8\%$, прием антибиотиков в дебюте СРК, содержание триглицеридов крови $\geq 1,7$ ммоль/л и С-пептида ≥ 5 нг/мл, наличие НАЖБП, курение и данные анамнеза об инфекции COVID-19, перенесенной в течение последних 3 лет. К критериям прогнозирования развития выраженной абдоминальной боли у лиц с СРК с СД 2 типа отнесены возраст ≥ 50 лет, давность диабета ≥ 7 лет, перенесенный острый тяжелый психоэмоциональный стресс в дебюте СРК, значения индекса НОМА-В < 60 , содержание мочевой кислоты ≥ 350 мкмоль/л, ГПП-1 $\geq 5,0$ пг/мл, наличие артериальной гипертонии, НАЖБП, курения и перенесенной в течение последних 3 лет инфекции COVID-19.

Эффективность и безопасность различных видов сахароснижающего лечения оценивалась у 107 больных с СРК и СД 2 типа. Гастроэнтерологическая переносимость проводимой терапии была удовлетворительной. В течение первых 2 недель от начала наблюдения у части больных имело место усиление клинических проявлений СРК, однако на фоне дополнительного усиления мер по их контролю эти особенности имели отчетливую тенденцию к устранению к

периоду 1 месяца, с последующим развертыванием статистически значимого дальнейшего снижения их выраженности при продолжении лечения (рисунок 2).

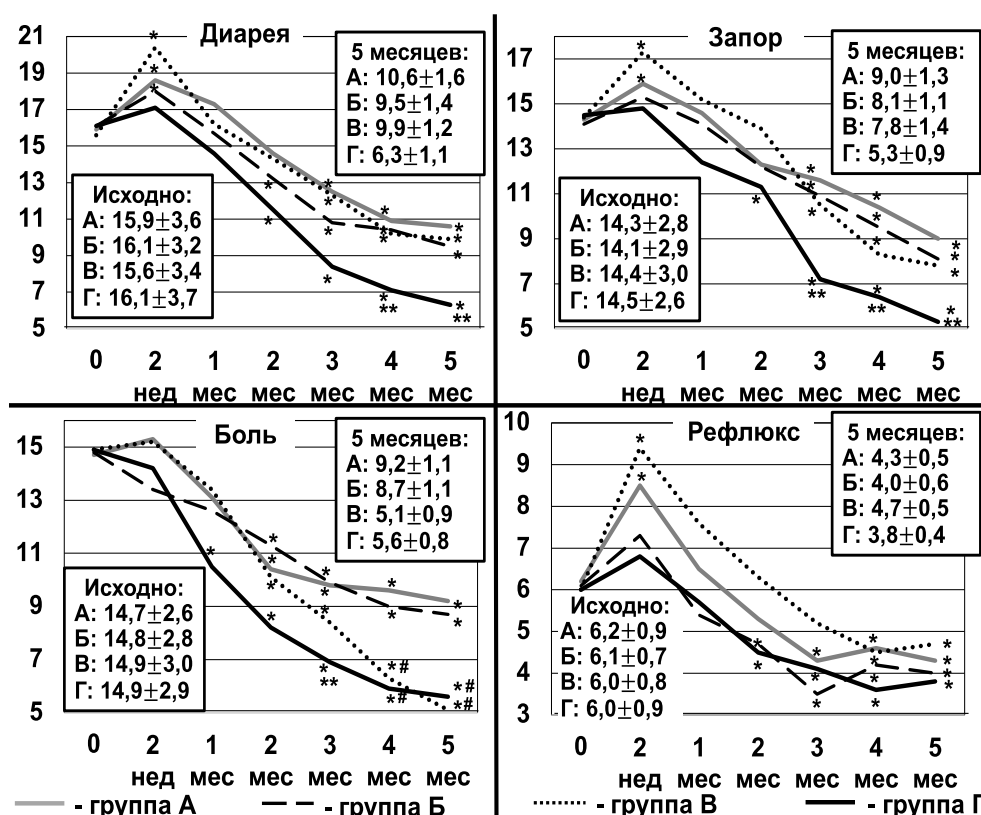


Рисунок 2 – Динамика уровней баллов по шкале GSRS (по оси ординат) для синдромов диареи, запора, абдоминальной боли и гастроэзофагеального рефлюкса в выделенных группах больных с СРК и СД 2 типа на фоне лечения

Примечания: * – различия уровней по сравнению с исходными достоверны, $p < 0,05$;

** – различия между уровнями показателя в соответствующий момент времени в группе Г и уровнями в группах А, Б и В достоверны, $p < 0,05$; # – различия между уровнями в соответствующий момент времени в группах В и Г и уровнями в группах А и Б достоверны, $p < 0,05$.

В 9,5-36,3% наблюдений для уменьшения выраженности этих побочных эффектов потребовалось временное уменьшение дозировок метформина. Гастроинтестинальная переносимость лечения оказалась лучше при использовании комбинаций метформина с саксаглиптином или с дапаглифлозином. Лишь 6,5% больных из-за гастроинтестинальной непереносимости были вынуждены прекратить запланированное лечение.

Как видно из рисунка 2, проводимое сахароснижающее лечение во всех группах ассоциировалось со статистически значимым снижением степени выраженности синдромов диареи, запора, абдоминальной боли, гастроэзофагеального рефлюкса. Эти благоприятные эффекты приобретали

степень статистической достоверности в сравнении с исходными значениями ко 2-3 месяцам лечения и в дальнейшем характеризовались отчетливым уменьшением к 4-5 месяцам лечения.

Наиболее существенное уменьшение степени выраженности диареи, запоров, а также суммарного балла шкалы GSRS было отмечено в группе Г в сравнении с остальными лечебными группами, а абдоминальной боли – в группах В и Г в сравнении с группами А и Б. Во всех группах на фоне проводимого лечения имело место достоверное уменьшение средних значений HbA1C, фруктозамина, инсулина, С-пептида и индекса НОМА-IR, а также отчетливое увеличение значений индекса НОМА-В. Более значимыми благоприятные эффекты оказались при использовании комбинированных вариантов сахароснижающего лечения метформина с арГПП-1 и иНГЛТ-2 в сравнении с монотерапией метформином и с его комбинацией с иДПП-4.

Проведенный анализ позволил выявить наличие достоверных связей между эффективностью и безопасностью сахароснижающего лечения, с одной стороны, и представленными в таблице 3 клинико-лабораторными и инструментальными особенностями больных, с другой стороны. Критериями прогнозирования эффективности и безопасности сахароснижающего лечения у больных с комбинацией СРК и СД 2 типа явились: давность диабета <7 лет, величины индексов НОМА-IR <5 и НОМА-В ≥ 60 , отсутствие курения, концентрации мочевой кислоты в крови <350 мкмоль/л, инсулина <20 мкЕд/мл, отсутствие гипотиреоза и выбор дапаглифлозина или арГПП-1. Дополнительные критерии прогнозирования выбора в качестве компонентов лечебного сахароснижающего режима для разных классов препаратов наряду с вышеперечисленными факторами также представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Связи эффективности и безопасности сахароснижающего лечения у больных СРК при СД 2 типа с их клинико-лабораторными и инструментальными параметрами

Показатели	φ^* ; p	χ^2 ; p
В целом:		
Давность СД 2 типа	2,798; < 0,01	7,73; < 0,01
НОМА-IR	2,792; < 0,01	7,76; < 0,01
НОМА-В	2,695; < 0,05	6,38; < 0,05
Курение	2,748; < 0,05	6,53; < 0,05
Мочевая кислота	2,685 < 0,05	6,28; < 0,05
Инсулин	2,779; < 0,01	7,68; < 0,01

Гипотиреоз	2,522; < 0,05	5,96; < 0,05
Выбор дапаглифлозина	2,791; < 0,01	7,84; < 0,01
Выбор арГПП-1	2,635; < 0,05	6,19; < 0,05
Выбор саксаглиптина: ГПП-1	2,572; < 0,05	6,32; < 0,05
Выбор арГПП-1: ГПП-1	2,781; < 0,01	6,94; < 0,05
Хроническая ИБС	2,675; < 0,05	7,71; < 0,05
Толщина КИМ общей сонной артерии	2,738; < 0,05	7,59; < 0,05
Выбор дапаглифлозина: Индекс массы тела	2,664; < 0,05	6,82; < 0,05
Холестерин ЛПНП	2,539; < 0,05	6,19; < 0,05
Перенесенный COVID-19	2,790; < 0,01	7,84; < 0,01
Артериальная гипертензия	2,578; < 0,05	7,18; < 0,05
Диабетическая нефропатия	2,774; < 0,01	7,76; < 0,01
Хроническая ИБС	2,507; < 0,05	6,12; < 0,05
НАЖБП	2,613; < 0,05	6,41; < 0,05

Взятые в комплексе, установленные многокомпонентные взаимосвязи между клинической картиной СРК и характеристиками СД 2 типа, а также между результатами лечения СРК и особенностями диабета указывают на то, что течение СРК у больных с СД 2 типа имеет целый ряд существенных клинических и патофизиологических отличий от СРК у лиц без диабета. При выборе лечебной тактики у таких больных следует принимать во внимание не только клинические особенности самого СРК (СРК-З, СРК-Д, СРК-Н, СРК-М), но и присущие диабету клинические, лабораторные и инструментальные особенности.

ВЫВОДЫ

1. Среди больных с СРК с СД 2 типа вариант с диареей был представлен в 45,8% случаев, вариант с запорами – в 33,6%, смешанный – в 12,2% и неклассифицируемый – в 8,4%. В сравнении с больными СРК без диабета, лица с СРК с СД 2 типа отчетливо чаще имели варианты СРК-Д и СРК-М, у них также чаще имелись ночная и постпрандиальная диарея, выраженная абдоминальная боль, более часто регистрировалась связь абдоминальной боли с эмоциями, приемом пищи и актом дефекации.

2. Больные с СРК с СД 2 типа в сравнении с лицами с СРК без диабета и со здоровыми имели отчетливо более высокие уровни фруктозамина, инсулина, С-

пептида и ГПП-1. Существенных отличий данных фиброколоноскопии с биопсией слизистой толстой кишки между лицами с СРК с СД 2 типа и без диабета не было отмечено.

3. При выполнении клинико-лабораторных и клинико-инструментальных сопоставлений выявлены разнообразные статистически достоверные связи между клиническими проявлениями СРК и особенностями СД 2 типа, включая его давность, степень компенсации, уровни метаболических индексов и ассоциированную с диабетом коморбидность.

4. Критериями прогнозирования развития синдрома запора выраженной степени у лиц с СРК с СД 2 типа являются давность диабета ≥ 7 лет, ИМТ ≥ 35 кг/м², уровень индекса НОМА-IR ≥ 5 , концентрации инсулина ≥ 20 мкЕд/мл, ГПП-1 $\geq 5,0$ пг/мл, мочевой кислоты ≥ 350 мкмоль/л и наличие гипотиреоза. К критериям прогнозирования развития синдрома диареи выраженной степени относятся уровни HbA1C $\geq 8\%$, прием антибиотиков в дебюте СРК, содержание триглицеридов крови $\geq 1,7$ ммоль/л и С-пептида ≥ 5 нг/мл, наличие НАЖБП, курение и данные анамнеза о перенесенной инфекции COVID-19.

5. Повышенный риск развития синдрома запора выраженной степени имеется у лиц с СРК с СД 2 типа при значительной давности диабета, наличии выраженного ожирения, инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, гиперурикемии, гипотиреоза, высоких уровнях ГПП-1. Более высокий риск развития синдрома диареи выраженной степени присущ лицам с СРК и СД 2 типа с декомпенсацией диабета, имевших в дебюте СРК прием антибиотиков, а также тем, у кого присутствуют гипертриглицеридемия, НАЖБП и перенесенная инфекция COVID-19 в анамнезе.

6. Применение различных классов сахароснижающих препаратов у лиц с СРК и СД 2 типа удовлетворительно переносится и ассоциировано со значительным снижением клинических проявлений запора, диареи, абдоминальной боли, гастроэзофагеального рефлюкса, а также с положительным влиянием на уровни гликемии и другие метаболические показатели.

7. Критериями прогнозирования эффективности и безопасности сахароснижающего лечения у больных с комбинацией СРК и СД 2 типа являются давность диабета < 7 лет, величины индексов НОМА-IR < 5 и НОМА-B ≥ 60 , отсутствие курения, концентрации мочевой кислоты в крови < 350 мкмоль/л, инсулина < 20 мкЕд/мл, отсутствие гипотиреоза и выбор дапаглифлозина или арГПП-1.

8. Критериями прогнозирования выбора в качестве компонентов лечебного сахароснижающего режима явились для саксаглиптина – концентрации ГПП-1 $< 5,0$ пг/мл; для арГПП-1 – концентрации ГПП-1 $< 5,0$ пг/мл, наличие хронической ИБС и толщина КИМ общей сонной артерии ≥ 1 мм; для дапаглифлозина – ИМТ ≥ 35 кг/м², содержание в крови холестерина ЛПНП ≥ 4 ммоль/л, перенесенная инфекция COVID-19, наличие артериальной гипертензии, диабетической нефропатии, хронической ИБС и НАЖБП.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для улучшения прогнозирования развития у больных с СРК и СД 2 типа синдромов запора, диареи и абдоминальной боли выраженной степени, ночной и постпрандиальной диареи, а также связи абдоминальной боли с эмоциями, приемом пищи и актом дефекации рекомендуется использование разработанных и обоснованных критерии прогнозирования клинических проявлений СРК при его сочетании с диабетом. С целью повышения качества этого прогнозирования кроме общепринятых клинико-лабораторных и инструментальных показателей СРК и СД 2 типа целесообразно включать в перечень анализируемых параметров давность диабета, ИМТ, уровни индексов НОМА-IR и НОМА-B, триглицеридов, холестерина ЛПНП, мочевой кислоты, данные о курении, перенесенной инфекции COVID-19, наличии у больного сопутствующих артериальной гипертензии, НАЖБП, гипотиреоза, а также, при возможности, уровней инсулина, С-пептида и ГПП-1.

2. Лечение больных с СРК и СД 2 типа должно наряду со стандартными для СРК и для диабета мерами по изменению образа жизни, а также с лечебными подходами для контроля клинических проявлений СРК (регуляторы моторики, пробиотики, антисекреторные препараты, ферментные, слабительные, а также препараты для контроля психоэмоционального статуса) включать адекватное назначение сахароснижающих препаратов, при выборе которых рекомендуется использование установленных критериев прогнозирования эффективности и безопасности сахароснижающей терапии для лиц с сочетанием СРК и СД 2 типа (включая и дополнительные критерии выбора отдельных классов сахароснижающих препаратов).

3. При назначении больным с СРК и СД 2 типа для контроля гликемии метформина в виде монотерапии, а также в комбинациях с другими неинсулиновыми сахароснижающими средствами, особенно с арГПП-1, следует иметь в виду, что на начальном этапе лечения возможно кратковременное умеренное увеличение симптоматики СРК. На этом этапе рекомендуется

усиление лечебных воздействий, направленных на контроль клинических проявлений СРК, в качестве временной меры может потребоваться снижение дозы метформина. Спустя 2-3 недели лечения этот эффект нивелируется и в дальнейшем развивается значительное уменьшение выраженности симптомов СРК.

4. Среди лиц с комбинацией СРК и СД 2 типа эффективность сахароснижающего лечения является более высокой при относительно небольшой давности диабета, отсутствии выраженных инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и глюкозотоксичности, отсутствии курения, гиперурикемии и гипотиреоза, а также при выборе в качестве сахароснижающих средств дапаглифлозина или арГПП-1. Выбор в качестве компонента комбинированного сахароснижающего лечения представителя инГЛТ-2 дапаглифлозина особенно оправдан у лиц с СРК и СД 2 типа со значительным ожирением, гиперлипидемией, перенесенной в анамнезе инфекцией COVID-19, с наличием артериальной гипертензии, диабетической нефропатии, хронической ИБС и НАЖБП.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сахарный диабет, заболевания кишечника и поджелудочной железы / О.В. Томаш., Л.А. Томаш, Б.А. Пивнев, **О.Е. Супрун**, И.Ю. Никулин // Сахарный диабет: руководство для врачей; под ред. Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрия, А.А. Оприщенко. – Донецк: РБ Позитив, 2022. – Глава 12. С. 223-250.

2. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1: возможности применения для лечения больных сахарным диабетом 2 типа / **О.Е. Супрун**, А.Э. Багрий, Е.С. Михайличенко, М.Е. Кривущева // Клиническая фармакология и терапия. – 2022. – Т. 31, №2. С. 63-68 [**РИНЦ, ВАК**].

3. Возможности выбора сахароснижающих препаратов у больных с сахарным диабетом 2 типа и синдромом раздраженного кишечника / Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрий, Е.В. Щукина, **О.Е. Супрун**, Е.А. Андреева // Университетская клиника. – 2023. – Т. 2, № 47. – С. 26-32 [**РИНЦ, ВАК**].

4. Вопросы прогнозирования клинических проявлений синдрома раздраженного кишечника при его сочетании с сахарным диабетом 2 типа / О.Е. Супрун, А.Э. Багрий, Е.С. Михайличенко, Е.А. Андреева, А.А. Евтушенко, Е.В. Супрун // Актуальные проблемы медицины. – 2024. – Т. 47, №1. – С. 14-26 [**РИНЦ, ВАК**].

5. Когортное исследование клинико-anamнестических особенностей больных с сочетанием сахарного диабета 2 типа и синдрома раздраженного кишечника / **О.Е. Супрун**, А.Э. Багрий, Е.С. Михайличенко, Е.А. Андреева,

А.А. Евтушенко, Е.В. Супрун // Фарматека. – 2024. – № 2. – С. 92-98 [РИНЦ, ВАК].

6. Эффективность и безопасность разных режимов сахароснижающего лечения у лиц с синдромом раздраженного кишечника в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / **О.Е. Супрун**, А.Э. Багрий, Е.С. Михайличенко, Е.А. Андреева, Е.А. Пылаева, Е.В. Супрун // Практическая медицина. – 2024. – Т. 22, № 1. – С. 38-46 [РИНЦ, ВАК].

7. Применение ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в лечении больных с сахарным диабетом 2 типа и синдромом раздраженного кишечника / А.Э. Багрий, **О.Е. Супрун**, Е.В. Щукина, Е.В. Супрун, Е.С. Михайличенко // Сахарный диабет-2023: от мониторинга к управлению: V Российской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием, Новосибирск, 19–20 апреля 2023 года. – Новосибирск: Издательский Дом «Манускрипт», 2023. – С. 22-26 [РИНЦ].

8. **Супрун О.Е.** Саксаглиптин, лираглутид и эксенатид у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с синдромом раздраженного кишечника с запорами / **О.Е. Супрун**, Е.С. Михайличенко, А.Э. Багрий // IX(XXVIII) Национальный диабетологический конгресс с международным участием «Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века»: сборник тезисов. – Москва, 2022. – С. 190 [РИНЦ].

9. Современные возможности сахароснижающей терапии у больных с сахарным диабетом 2 типа и синдромом раздраженного кишечника / Е.С. Михайличенко, А.Э. Багрий, Е.В. Щукина, **О.Е. Супрун**, А.В. Котенко // Трансляционная медицина. – 2023. – Приложение 1. Тезисы Научно-практической конференции с международным участием «Инновации в эндокринологии – 2023». – С. 21 [РИНЦ].

10. Выбор сахароснижающей терапии у больных с сахарным диабетом 2 типа и синдромом раздраженного кишечника / А.Э. Багрий, Е.С. Михайличенко, **О.Е. Супрун**, В.А. Ефременко, Е.А. Андреева, Е.А. Пылаева // X (XXIX) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение»: сборник тезисов. – Москва, 2023. – С. 258 [РИНЦ].

11. Особенности больных с синдромом раздраженного кишечника в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / **О.Е. Супрун**, А.Э. Багрий, Е.С. Михайличенко, В.А. Ефременко, Е.А. Пылаева // Всероссийский

терапевтический конгресс с международным участием БОТКИНСКИЕ ЧТЕНИЯ: сборник тезисов. – Санкт-Петербург, 2023. –С. 269 [РИНЦ].

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	– аланинаминотрансфераза
арГПП-1	– агонисты рецепторов глюкагоно-подобного пептида-1
АСТ	– аспаратаминотрансфераза
ГГТ	– гамма-глутамил транспептидаза
ГПП-1	– глюкагоно-подобный пептид-1
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
иДПП-4	– ингибитор дипептидил-пептидазы-4
ИМТ	– индекс массы тела
иНГЛТ-2	– ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2
КИМ	– комплекс интима-медиа
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
НАЖБП	– неалкогольная жировая болезнь печени
СД	– сахарный диабет
СРК	– синдром раздраженного кишечника
GSRS	– Gastrointestinal Symptom Rating Scale
НbA1C	– гликозилированный гемоглобин
НОМА-В	– индекс глюкозотоксичности
НОМА-IR	– индекс инсулинорезистентности