

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Багрий Андрей Эдуардович

Донецк – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|-----|
| ВВЕДЕНИЕ | 4 |
| ГЛАВА 1. СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ДИАГНОСТИКА, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ЛЕЧЕБНЫЕ ПОДХОДЫ (обзор литературы) | 15 |
| 1.1 Сахарный диабет 2 типа – мировая пандемия XXI века | 16 |
| 1.2 Состояние проблемы синдрома раздраженного кишечника: эпидемиология, патофизиология, клиническая картина, диагностика и общие подходы к лечению..... | 27 |
| 1.3 Выбор сахароснижающих препаратов у лиц с сочетанием синдрома раздраженного кишечника и сахарного диабета 2 типа..... | 42 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 55 |
| 2.1 Методы исследования..... | 55 |
| 2.2 Характеристика больных..... | 66 |
| ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ, ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА..... | 76 |
| 3.1 Характеристика жалоб больных и вариантов СРК..... | 76 |
| 3.2 Оценка клинической картины СРК по шкале GSRS..... | 84 |
| 3.3. Оценка данных анамнеза..... | 86 |
| 3.4 Клинико-лабораторная и инструментальная характеристика больных..... | 90 |
| ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА | 98 |
| 4.1 Клинико-лабораторные и инструментальные сопоставления в зависимости от выраженности синдрома запора..... | 98 |
| 4.2 Клинико-лабораторные и инструментальные сопоставления в зависимости от выраженности синдрома диареи..... | 100 |

| | |
|---|-----|
| 4.3 Клинико-лабораторные и инструментальные сопоставления в зависимости от выраженности абдоминальной боли..... | 106 |
| 4.4 Критерии прогнозирования развития основных клинических проявлений СРК | 114 |
| 4.5 Клинический случай..... | 118 |
| ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РАЗНЫХ РЕЖИМОВ САХАРОСНИЖАЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ У ЛИЦ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА..... | 124 |
| 5.1 Протокол исследования..... | 124 |
| 5.2 Безопасность и переносимость сахароснижающей терапии..... | 125 |
| 5.3 Динамика клинических проявлений СРК на фоне лечения..... | 129 |
| 5.4 Влияние сахароснижающей терапии на лабораторные показатели и метаболические индексы..... | 139 |
| 5.5 Критерии эффективности сахароснижающей терапии..... | 142 |
| 5.6 Клинический случай..... | 146 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 154 |
| ВЫВОДЫ..... | 180 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 182 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ..... | 184 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 186 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы 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 [28; 30; 31]. 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 [32; 57]. 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 [14]. Серьезная медицинская и социальная значимость проблемы СРК определяется его значительным неблагоприятным воздействием на качество жизни больных [31; 92]. 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 [92]. 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 [78; 86]. 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 [27]. При этом отмечается, что эти цифры в значительной степени недооценивают реальную картину. В крупном российском эпидемиологическом исследовании NATION было показано, что в 54 % случаев явный СД 2 типа не был диагностирован; ввиду этого наиболее авторитетные отечественные специалисты полагают, что действительная частота диабета в Российской Федерации может составлять не менее 7 % населения (11-12 млн. человек) [11]. 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 [37]. СД 2

типа значительно увеличивает вероятность возникновения сердечно-сосудистых, почечных, неврологических, офтальмологических, хирургических и иных осложнений [26; 28]. Различные типы СРК представлены при СД 2 типа в 15-35 % случаев [122]. В развитии симптоматики СРК у лиц с диабетом важную роль наряду с «диабетической энтеропатией» (обусловленной вегетативной нейропатией) отводят гипергликемии, гипринсулинемии, накоплению избыточных продуктов гликирования в структурах стенки кишечника с изменением его моторики, повреждению эпителиальных клеток, активации процессов воспаления [122; 127; 128]. 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 [61; 70; 97; 107]. 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 [72; 128].

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 [30; 72]. 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 персонализированной 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 [30; 72]. 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 [72; 127; 128]. 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 [2; 14; 47].

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, поскольку расширение представлений в этой области будет повышать качество диагностики, прогнозирования и лечения лиц с комбинацией СРК и СД 2 типа.

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-Д), СРК с запорами (СРК-З), а также смешанный (СРК-М) и неклассифицируемый (СРК-Н) 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-В), 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 дипептидилпептидазы-4 саксаглиптином, или агонистами рецепторов глюкагоно-подобного пептида-1 лираглутидом или эксенатидом, или ингибитором натрий-глюкозного ко-

транспортера-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 (НПВП). 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, гипотиреоза, хронической ишемической болезни сердца. 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, позволяющая 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. Продемонстрированная 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. Исследование проводилось на клинической базе кафедры внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России – Дорожной клинической больницы ст. Донецк. 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: клинко-лабораторные и инструментальные особенности и лечебная тактика». 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. Анализ полученных данных позволил выявить разнообразные статистически достоверные связи между клиническими проявлениями СРК и особенностями течения СД 2 типа, установить достоверные связи гипергликемии, гиперинсулинемии, гиперлипидемии, гиперурикемии с особенностями симптоматики и результатами лечения СРК, выявить ассоциацию особенностей СРК при СД 2 типа с перенесенной инфекцией COVID-19, а использование критериев Фишера и χ^2 Пирсона – установить критерии эффективности и безопасности сахароснижающей терапии как в целом у больных с СРК и СД 2 типа, так и для каждого из изучавшихся сахароснижающих средств в частности. Результаты работы систематизированы и изложены в тексте диссертации в виде выводов и практических рекомендаций.

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, неалкогольная жировая болезнь печени 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, неалкогольной жировой болезни печени, 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 агонистов глюкагоно-подобного пептида-1.

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 клинко-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 Городской клинической больницы № 3, а также в педагогический процесс на кафедрах внутренних болезней №1, внутренних болезней №2, терапии им. проф. А.И. Дядыка ФНМФО ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России.

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-anamnestических 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.

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.

ГЛАВА 1

**СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА:
ДИАГНОСТИКА, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ЛЕЧЕБНЫЕ ПОДХОДЫ
(обзор литературы)**

Развитие клинических проявлений синдрома раздраженного кишечника (СРК), включая запоры, диарею, абдоминальную боль, диспептические проявления, у больных с сахарным диабетом (СД) 2 типа представляет собой серьезную проблему клиники внутренних болезней [28; 30; 33]. Оба эти состояния весьма распространены в общей популяции, их сочетание представлено в клинической картине лиц с диабетом достаточно часто, а наличие перечисленных нарушений самочувствия существенно ухудшает качество жизни больных [26; 72; 92]. Несмотря на интенсивное изучение проблемы СД 2 типа и связанных с ним многообразных структурно-функциональных изменений различных органов и систем (с развитием широко известных макро- и микрососудистых осложнений), и достигнутые в этих областях несомненные успехи, сфера сочетания СРК и СД 2 типа в значительной степени остается недостаточно исследованной [28; 127]. Отсутствует согласованная точка зрения на механизмы развития различных типов СРК у лиц с СД 2 типа, в современных рекомендациях по лечению диабета не представлены подходы к выбору сахароснижающих средств у лиц с наличием клинических проявлений СРК. В целом, изучению комбинации СРК и СД 2 типа посвящены лишь немногочисленные сообщения, а крупные рандомизированные исследования с современным протоколом в рамках «доказательной медицины», где это сочетание бы прицельно исследовалось, отсутствуют [127; 170]. В настоящем обзоре литературы представлены данные, касающиеся значимости проблем СД 2 типа и СРК, рассматриваются сведения об их сочетании, включая взгляды на механизмы взаимного влияния этих состояний, а также о возможных эффектах сахароснижающих средств на клинические проявления СРК, также приводятся

мнения источников по вопросам выбора лечебной тактики у лиц с комбинацией СРК и СД 2 типа.

1.1 Сахарный диабет 2 типа – мировая пандемия XXI века

Глобальная и мультидисциплинарная проблема СД 2 типа далека от разрешения [26; 27; 47]. Под термином СД 2 типа понимают хроническое метаболическое заболевание, связанное с прогрессирующим снижением адекватной секреции инсулина β -клетками островкового аппарата поджелудочной железы, обычно вследствие наличия инсулинорезистентности (дефекта ответа тканей на образованный инсулин) [2; 26; 47]. Клинические проявления у больных с СД 2 типа нередко развиваются постепенно, в части случаев они небольшие по выраженности или отсутствуют, из-за чего такие лица в течение длительного времени могут не знать о своем заболевании [6; 16; 26; 47]. Имеется тенденция к учащению выявления СД 2 типа в возрасте до 30 лет и даже до 20 лет [37]. Стандартными критериями диагностики диабета считают уровни гликемии натощак $\geq 7,0$ ммоль/л; через 2 ч в тесте толерантности к глюкозе – $\geq 11,1$ ммоль/л; уровни гликированного гемоглобина – (HbA1C) $\geq 6,5\%$ [2; 26; 47].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о грозной тенденции к росту распространенности и степени тяжести СД 2 типа в мире [37; 86]. При этом указывается, что статус СД 2 типа за последние 50-70 лет трансформировался из одного из умеренно распространенных эндокринологических заболеваний (в середине XX века) в пагубную глобальную неинфекционную пандемию, угрожающую жизни и благополучию значительных масс населения многих стран (первая четверть XXI века) [78; 86]. По оценкам авторитетных международных экспертов, в настоящее время в мире доля лиц с СД составляет около 9,3-9,5 % всего взрослого населения (более 90 % из них имеют 2 тип диабета), при этом прогнозируется увеличение этой пропорции до 10,2 % населения к 2030 г. и до 10,9 % – к 2045 г. [78; 86]. Особенно значительный прирост доли лиц с диабетом в структуре населения ожидается в странах с низким и средним уровнями дохода на душу населения, что связано в первую очередь с недостаточной готовностью их

систем здравоохранения к оказанию современных вариантов дорогостоящей высокотехнологичной помощи и связанной с этим невысокой способностью противостоять масштабным глобальным угрозам состоянию здоровья населения (таким как диабет, пандемия COVID-19 и др.) [28; 78; 86].

Распространенность диабета в реальной клинической практике может быть еще более высокой, чем об этом свидетельствуют приведенные выше цифры. Показано, что от 1/3 до 2/3 лиц с СД 2 типа не знают о наличии у них диабета, что существенно затрудняет действительную оценку эпидемиологических данных [27]. Сложность ситуации с установлением распространенности СД 2 типа усугубляет наличие у весомой части населения симптомокомплекса, который в течение последних лет получил обозначение «предиабет» [4]. Под этим термином понимают вариант нарушения углеводного обмена, при котором не достигаются критерии диагностики СД, но имеются превышенные в сравнении с нормой значения глюкозы крови (т.е. имеется «дисгликемия») [22]. Стандартными критериями диагностики предиабета считают уровни гликемии натощак 5,6-6,9 ммоль/л; через 2 ч в тесте толерантности к глюкозе – 7,8-1,0 ммоль/л; значения гликированного гемоглобина (HbA1C) – 5,7-6,4 % [4; 22; 28]. Эксперты полагают, что в экономически развитых государствах доля лиц с предиабетом может достигать 1/3 всего взрослого населения; всех этих людей относят к категории лиц повышенного риска развития манифестного СД [22; 47]. Для западных стран приводятся ошеломляющие уровни риска развития СД 2 типа в общей популяции, так, среди молодых мужчин в течение последующей жизни этот риск может достигать 32,8 %, среди женщин – 38,5 % [78]. По данным Федерального регистра СД в Российской Федерации на 01.01.2023 г. СД в целом был зарегистрирован у 3,42 % населения (которые состояли на диспансерном учете), причем у 92,3 % из них имел место СД 2 типа [27]. При этом отмечается, что эти цифры в значительной степени недооценивают реальную картину. В крупном российском эпидемиологическом исследовании NATION [11] было показано, что в 54 % случаев явный СД 2 типа не был диагностирован; ввиду этого наиболее авторитетные отечественные специалисты полагают, что действительная частота

СД в Российской Федерации может составлять не менее 7 % населения (11-12 млн. человек) [11; 27; 37]. Поскольку у половины из них диагноз диабета в течение длительного времени остается неустановленным, эти лица не получают адекватных мер профилактики и лечения, что в особенности повышает у них риск развития осложнений СД [11; 27; 37].

СД 2 типа значительно повышает вероятность возникновения различных сердечно-сосудистых поражений; он рассматривается как независимый фактор риска развития артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда, фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности как с низкой, так с промежуточной и сохранной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) сердца [26; 28; 38; 47]. Общеизвестны такие тяжелые инвалидизирующие осложнения диабета, как диабетические нефропатия, ретинопатия, поражения периферического сосудистого русла, нейропатия [2; 26; 28; 47]. Считается, что риск инфаркта миокарда и мозгового инсульта у больных СД 2 типа примерно в 2-4 раза выше, риск ампутаций нижних конечностей – в 20 раз выше, а развития слепоты – даже в 25 раз выше, чем у сравнимых по возрасту и полу лиц без диабета [164]. Диабетическую нефропатию рассматривают как наиболее частую причину развития терминальной стадии почечной недостаточности в глобальном масштабе – лица с этим состоянием составляют до 40 % среди всех больных, получающих диализное лечение и перенесших трансплантацию почки [145]. В совокупности, наличие СД 2 типа уменьшает ожидаемую продолжительность жизни примерно на 10 лет, а для лиц, развитие диабета у которых произошло в возрасте до 55 лет, эта величина может быть еще более значительной [78; 86; 93].

Примечательно, что последние годы характеризуются значительным улучшением понимания негативного воздействия СД 2 типа и на другие органы-мишени, которые ранее к числу «классических» при диабете не относились [26; 28; 47]. Так, отчетливо расширились представления о связи СД 2 типа с поражениями печени (неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [47; 154], проявляющаяся стеатозом / фиброзом, сейчас уже считается стандартным

печеночным осложнением диабета). Активно изучаются связи СД 2 типа с поражениями легких [28; 102], пищевода, желудка и кишечника [28; 122]. Применительно к теме настоящей работы, отметим здесь, что симптоматика кишечных нарушений представлена при СД 2 типа с высокой частотой, включая запоры у 20-60 % больных, хроническую диарею – у 20%, недержание кала – до 20 %, реже – абдоминальную боль [72; 131; 160]. Развитие сопряженных с диабетом нарушений со стороны различных органов и систем связывают с воздействием на их структуру и функцию комплекса присущих СД 2 типа патофизиологических процессов в сочетании с генетическими и эпигенетическими факторами, демографическими особенностями, а также с факторами, связанными с образом жизни и с влиянием внешней среды [63; 93; 165].

Сам СД 2 типа в большинстве случаев имеет полигенный (т. е. определяемый не единственным, но сразу несколькими генами, нередко – множеством генов) характер предрасположенности [47; 63]. В настоящее время идентифицированы более 100 различных генов, связанных с развитием СД 2 типа, однако точный характер развития событий от генетической предрасположенности до формирования присущих диабету биологических нарушений во многом остается неясным [63; 165]. Последнее десятилетие знаменовалось значительным продвижением исследований в области генетики СД 2 типа. Наибольшие успехи были связаны не с поиском отдельных причинных генов, как это было ранее, но с полногеномным поиском ассоциаций и выявлением однонуклеотидных полиморфизмов [155]. По современным представлениям, каждый из идентифицированных в настоящее время генетических полиморфизмов определяет умеренную степень повышения риска развития диабета [130]. Больные, имеющие в геноме каждый из таких полиморфизмов, демонстрируют повышение риска СД 2 типа на 10-45 % в сравнении с теми, у кого они отсутствуют [130; 155]. Наличие сочетания сразу нескольких таких рисков в отношении диабета полиморфизмов у одного человека может значительно увеличивать риск диабета [63; 130]. Ряд авторов полагает, что в перспективе СД 2 типа может быть разделен на несколько фенотипических подгрупп с различающимися генетическими особенностями [63;

130]. Значительно менее частыми являются моногенные формы диабета (ассоциированные с изменениями единственного гена), однако их диагностика считается важной, поскольку при раннем выявлении иногда удается обеспечить дифференцированный подход к лечению [119]. На риск развития СД 2 типа также оказывают влияние факторы, которые видоизменяют активность генов, не влияя на саму структуру ДНК [118; 166]. Эти эпигенетические особенности могут формироваться во внутриутробном периоде [73]. Показано, что их возникновению способствуют как недостаточное, так и избыточное питание *in utero* [73]. Последние годы характеризуются накоплением информации и о связи перечисленных выше генетических и эпигенетических факторов с развитием не только самого СД 2 типа, но и его макро- и микрососудистых осложнений, а также других ассоциированных с диабетом нарушений, однако информация по этим вопросам пока носит лишь фрагментарный характер [63].

Наряду с генетическими факторами, ведущую роль в формировании СД 2 типа, а также в повышении риска его осложнений играет воздействие факторов окружающей среды [152; 165]. Среди них наиболее важными считаются чрезмерное количество калорий в рационе (переедание), ведущее к ожирению, и малоподвижный образ жизни [124]. Другие внешние факторы, способствующие развитию ожирения и диабета, включают воздействие лекарственных препаратов, воспаление, нарушение циркадных циклов, изменения микрофлоры кишечника [62; 66]. Нельзя не отметить здесь важнейшую роль в формировании как самого СД 2 типа, так и различных связанных с ним органических поражений, произошедших за последние десятилетия значимых изменений образа жизни населения многих стран мира, которые обозначаются емким понятием «вестернизация» [103]. Под этим термином понимают навязываемые населению различными способами изменения пищевых привычек (с увеличением потребления транс-жиров, рафинированных углеводов, «добавленных сахаров»), малоподвижный образ жизни (чему способствуют увеличение доступности личного транспорта, повсеместное и глубокое проникновение в структуру дневной активности многочасового пользования интернетом и игровыми возможностями гаджетов с самого раннего

возраста), курения, а также связанных с этими факторами повышения распространенности ожирения и ухудшения общего состояния здоровья [103; 169].

Для лиц с СД 2 типа характерными считают 3 основных патофизиологических характеристики: резистентность периферических тканей (особенно мышечной, жировой, печеночной) к действию инсулина (инсулинорезистентность) [28; 53; 98]; дефекты секреции инсулина [28; 53], в особенности в ответ на гипергликемию, при этом абсолютное содержание инсулина в крови может быть как низким, так нормальным или высоким; увеличенное образование глюкозы в печени, приводящее к гипергликемии натощак [28; 53]. Кроме этого, у лиц с СД 2 типа могут выявляться следующие особенности: повышение уровней глюкагона, изменения секреции или действия инкретина, усиление липолиза в адипоцитах, повышение почечной канальцевой реабсорбции, нарушения механизмов регуляции метаболизма со стороны центральной нервной системы [26; 28; 47; 53].

Инсулинорезистентность считают одним из ключевых факторов, определяющих развитие СД 2 типа и формирующих условия для повышения риска становления и прогрессирования его осложнений [3; 26]. Она проявляется нарушением биологического ответа как на эндогенный, так и на экзогенный инсулин, что в свою очередь приводит к уменьшению инсулин-зависимого транспорта и метаболизма глюкозы в скелетных мышцах, дефектам подавления инсулином липолиза в адипоцитах, снижением подавления инсулином синтеза глюкозы в печени [3; 105]. Принимая во внимание плеiotропные эффекты инсулина, биологические эффекты инсулинорезистентности представляются значительно более широкими и могут затрагивать метаболизм не только глюкозы, но и жиров, и аминокислот, и воздействовать на другие биологические (метаболические и регуляторные) процессы [98]. Механизмы, приводящие к инсулинорезистентности у лиц с предрасположенностью к СД 2 типа (в т.ч. с предиабетом) и у больных с манифестным СД 2 типа имеют комплексный и недостаточно изученный характер [98]. Обычно для их объяснения исследователи ссылаются на связь инсулинорезистентности с изменениями β -субъединицы

инсулиновых рецепторов с развитием их серин / треонинового фосфорилирования [28; 98; 129]. Это приводит к уменьшению возможности фосфорилирования рецепторов и нарушает их способность к взаимодействию с инсулином [28; 98; 129]. Дефекты фосфорилирования инсулиновых рецепторов демонстрируют отчетливую связь с такими факторами, как хроническое переедание, ожирение, субклиническое воспаление с высвобождением провоспалительных цитокинов, эктопическое накопление жира, липотоксичность, увеличение в тканях конечных продуктов гликирования, дисфункция митохондрий и нарушения эндоплазматического ретикулума клеток-мишеней инсулина [3; 28; 98]. Как собственно инсулинорезистентность, так и сопряженные с ее развитием перечисленные выше факторы могут играть существенную роль в изменении моторики кишечника, а также кишечной микрофлоры (микробиоты кишечника), и тем самым – в формировании предрасположенности к развитию различных вариантов СРК у лиц с СД 2 типа [21; 65; 79].

Очевидной является связь инсулинорезистентности, СД 2 типа, а также многих диабет-ассоциированных нарушений (включая и СРК) с ожирением и перееданием [20; 21; 103; 141]. Формирование инсулинорезистентности, диабета, дислипидемии, гиперинсулинемии, АГ, ИБС, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), а также СРК более тесно ассоциировано не с общим ожирением, а с его центральной формой (висцеральным, абдоминальным, интраабдоминальным ожирением) [20; 126]. В этой связи указывается, что реализации подобной связи могут способствовать такие характерные для абдоминальной жировой ткани особенности, как более высокая липолитическая активность, значительное число адренергических рецепторов, резистентность к адиполитическим эффектам инсулина и снижение выработки адипонектина [123]. Значительное место в развитии СД 2 типа отводят хроническому перееданию [52]. Известно, что при поступлении в организм нутриентов развиваются прямая и косвенная активация различных биологических процессов, включая транскрипционные факторы, протеинкиназы, клеточные рецепторы, ферменты, кишечные гормоны, что обеспечивает процессы восприятия, обработки и усвоения

питательных веществ [28; 53]. По механизму обратной связи развивается ингибирование каскадных реакций с участием инсулиновых рецепторов и внутриклеточных путей передачи сигнала [28; 53]. Хроническое переизбыток приводит к выраженной длительной гиперактивации перечисленных выше клеточных и гуморальных систем, что предрасполагает к развитию хронического воспалительного ответа, повышает резистентность тканей к инсулину, благоприятствует накоплению в них конечных продуктов гликирования [20; 28; 53]. Реальное следование различным диетическим режимам (включая средиземноморскую диету, низкоуглеводную диету, вегетарианскую и иные виды диетических режимов и структурированного питания, одобренные международными эндокринологическими ассоциациями для лиц с СД 2 типа) на протяжении > 12 недель ассоциировано с примерно равной степенью снижения гликемии (уменьшением HbA1C примерно от -0,47 % до -0,82 %) [108; 140]. При этом отмечаются благоприятные изменения метаболических индексов, показателей липидемии, уровней артериального давления (АД), концентраций провоспалительных цитокинов, снижение массы тела, улучшение функции респираторной системы [108; 140]. Также представлены свидетельства благоприятных эффектов стандартных диетических режимов на клинические проявления СРК [153]. Примечательно, что проявляемый в последние годы высокий интерес к интермиттирующему голоданию (с уменьшением калоража пищи в течение 2 последовательных дней в неделю до 500-600 ккал/сутки, при сохранении обычного рациона в течение остальных 5 дней в неделю) не был подкреплён позитивными результатами исследований [167]. Так, наблюдение за такими больными на протяжении 24 месяцев продемонстрировало тенденцию к повышению уровней HbA1C, несмотря на достигнутое снижение массы тела [99; 167]. Эксперты также предупреждают в отношении того, что голодание (даже щадящее и интермиттирующее) может ассоциироваться с повышением риска развития гипогликемии, особенно у лиц, получающих препараты инсулина или сульфонилмочевины, они также подчеркивают необходимость соблюдения строго

индивидуализированного подхода к нутритивному образованию больных с СД 2 типа [87].

Широко обсуждается роль низкой физической активности в развитии предиабета, СД 2 типа, ожирения, а также многих ассоциированных с диабетом органических / функциональных поражений, включая СРК [103; 124; 142]. Продемонстрированы негативные эффекты гиподинамии на инсулинорезистентность, глюкозотоксичность, липотоксичность, провоспалительную активацию, гиперкоагуляцию, неблагоприятное воздействие на состояние сердечно-сосудистой, респираторной, мышечно-скелетной, выделительной и гастроинтестинальной систем [109; 113; 114]. Регулярная дозированная аэробная физическая активность, напротив, способствует существенному улучшению кардиометаболического профиля и общего состояния здоровья у лиц с СД 2 типа [108; 109]. За последние годы в этой области накоплен достаточно объемный массив новых данных, суммированных в недавнем примечательном документе (Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)) [109], некоторые данные из которого считаем важным здесь привести. Эксперты отмечают, что регулярная аэробная физическая активность (по меньшей мере 150 минут в неделю, не менее 5 дней в неделю) способствует существенному улучшению контроля гликемии у лиц с СД 2 типа, снижает HbA1C приблизительно на 0,6%, уменьшает продолжительность периодов гипергликемии в течение суток (таких, как постпрандиальная) [109]. Эти благоприятные гликемические эффекты могут быть еще более усилены при выполнении дозированных физических нагрузок в постпрандиальный период и при увеличении их продолжительности до 45 и более минут в сутки [109]. Отмечают, что резистивные физические нагрузки (такие как работа с собственным весом или с утяжелением / противодействием, включая такие упражнения, как йога и тай-ши) дополнительно снижают гликемию, улучшают гибкость тела и вестибулярную функцию [109]. Такие виды нагрузок могут быть особенно важны для лиц с начальными этапами развития СД 2 типа, когда физические кондиции организма

позволяют их выполнять без значимых затруднений [109]. Благоприятные эффекты на гликемию оказывают разные виды физических нагрузок, в том числе небольшие по выраженности (например, «ленивые нагрузки» – «leisure time activities») [109]. Показано, в частности, что увеличение количества шагов, проходимых в течение суток всего лишь на 500 в день (но на регулярной основе) ассоциировано с 2-9 % снижением сердечно-сосудистой и общей смертности [109]. Подсчитано также, что всего лишь 5-6 минутные эпизоды ускоренной ходьбы, повторяемые на регулярной основе ежедневно, способны дополнительно увеличить продолжительность жизни больного с СД 2 типа примерно на 4 года [109]. При этом специалисты обращают внимание на то, что для весомой части больных с СД 2 типа может быть присущ феномен «хрупкости» («frailty»), в сочетании с саркопенией и снижением физических возможностей для поддержания желаемого уровня физической активности [109]. Отмечают при этом, что у больных среднего возраста с СД 2 типа способность к выполнению физических нагрузок может быть сходна с таковой, которая имеется у лиц без диабета, но в возрасте на 10 лет старше [109].

Особое внимание уделяется уменьшению продолжительности времени, проводимого вне активности (например, сидя, за работой или развлечениями). Длительное сидение каждые 30 минут рекомендуют прерывать короткими регулярными периодами медленной ходьбы или простых резистивных упражнений, что способствует улучшению метаболизма глюкозы и обеспечивает комплекс иных позитивных эффектов (включая улучшение работы кишечника) [109].

Частыми при СД 2 типа являются нарушения сна, включая изменения его количества, качества, дефекты засыпания; примерно у половины лиц с СД 2 типа имеются проявления синдрома апноэ во сне [133; 150]. Все эти нарушения способствуют ухудшению контроля гликемии и липидемии, повышают вероятность развития ожирения, способствуют увеличению сердечно-сосудистого риска [20; 47; 150]. Показано, что как недостаточное количество сна (< 6 часов в сутки), так и его избыточное количество (> 8 часов в сутки) ассоциировано с ухудшением гликемического профиля. Также неблагоприятное воздействие на

гликемию может оказывать прерывистый / нерегулярный сон [150]. В отношении хронотипов сна продемонстрировано, что вариант «сова» (с более поздним укладыванием спать и более поздним пробуждением) в отношении влияния на гликемию более благоприятен, чем вариант «жаворонок» (раннее укладывание, но и раннее пробуждение) [25]. Весьма важно, что и адекватная физическая активность, и адекватные параметры сна оказывают достаточно существенное антидепрессивное действие и улучшают качество жизни [51; 133; 151]. Все эти факторы оказывают позитивное воздействие и на функциональные показатели работы кишечника [133; 151].

В развитии инсулинорезистентности, СД 2 типа, его классических макро- и микрососудистых осложнений, а также других ассоциированных с СД нарушений (включая СРК), в последнее время все большую роль отводят нарушениям микрофлоры (микробиома) кишечника [55; 84; 89; 90]. Термином «микробиом» принято обозначать сообщество микроорганизмов, населяющих конкретную среду обитания (в качестве синонимов применяются формулировки «микробиота» и более привычная – «микрофлора») [43; 80; 115]. Микроорганизмы населяют кишечник человека при его рождении; в детском возрасте состав этой микрофлоры претерпевает значимые изменения и далее во взрослом возрасте остается относительно стабильным, варьируя однако в зависимости от особенностей рациона, употребления антибиотиков и развития сопутствующих состояний [24; 43]. Большая часть микроорганизмов кишечника рассматривается как комменсальная (безвредная для хозяина) или мутуальная (полезная) микрофлора [24; 115]. Мутуальные микроорганизмы участвуют в метаболизме питательных веществ, ксенобиотиков (чужеродных веществ, не являющихся питательными, но потенциально оказывающих негативные эффекты), различных лекарственных препаратов; они поддерживают целостность слизистой оболочки кишечника, обеспечивают защиту от патогенной флоры, оказывают иммуномодулирующие эффекты, способствуют формированию иммунной системы, участвуют в функционировании оси кишечник-головной мозг («gut-brain axis») и, суммарно, играют важную биологическую роль [24; 110; 115; 159]. Исследования последнего

десятилетия доказывают существенное место нарушений микрофлоры кишечника в развитии ожирения, СД 2 типа, метаболического синдрома и инсулинорезистентности [55; 89; 161]. Механизмы такой связи многообразны и включают нарушение функции кишечного барьера, изменение метаболизма желчных кислот, локальные и системные иммунные нарушения и др. [89; 161]. Эти процессы способствуют поступлению в кровоток бактериальных протеинов, эндотоксинов, провоспалительных цитокинов, нарушению процессов преобразования желчных кислот, короткоцепочечных жирных кислот, аминокислот и других молекул [55; 79; 89; 161]. Все это ведет к дизрегуляции метаболических процессов и гиперактивации иммунной системы, что в совокупности стимулирует развитие инсулинорезистентности и прогрессирование диабета [79; 89; 161]. Определенные надежды в отношении лечения СД 2 типа сейчас возлагаются на методы коррекции состава микрофлоры кишечника, включая использование пребиотиков (питательных веществ, влияющих на состав микрофлоры кишечника) [158], пробиотиков (самих полезных микроорганизмов) [137; 158] или даже трансплантации здоровой микрофлоры («трансплантация фекальной микробиоты») [49].

1.2 Состояние проблемы синдрома раздраженного кишечника: эпидемиология, патофизиология, клиническая картина, диагностика и общие подходы к лечению

Далее остановимся на рассмотрении проблемы СРК. Обозначение самого этого термина несколько разнится в изложении отечественных и международных экспертов. Так, в соответствии с последними клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника, опубликованными в 2021 году [14], под термином СРК понимают хроническое функциональное расстройство кишечника, при котором клинические проявления, включающие боль и дискомфорт в животе, связаны с дефекацией, изменениями частоты и характера стула. Специалисты American College of Gastroenterology в

своих рекомендациях, посвященных СРК и также опубликованных в 2021 г. [41], определяют СРК как «хроническое, часто ухудшающее качество жизни и имеющее высокую распространенность нарушение взаимодействия между кишечником и головным мозгом (что ранее обозначалось термином «функциональное расстройство кишечника»), клинически характеризующееся симптоматикой рекуррентной абдоминальной боли и нарушениями дефекации». При этом подчеркивается, что для диагностики СРК важно использовать Римские критерии IV пересмотра [35; 41; 95], которые валидизированы и для клинических, и для исследовательских целей. Согласно этим критериям, лица с СРК должны характеризоваться наличием симптоматики абдоминальной боли, возникающей в среднем по меньшей мере один раз в неделю в течение последних 3 месяцев (при начале симптомов в течение не менее 6 месяцев до момента установления диагноза), в сочетании с изменениями частоты стула, формы каловых масс и / или уменьшением или усилением абдоминальной боли, связанным с актом дефекации [35; 59]. Подчеркивается, что хотя вздутие живота является частым проявлением СРК, его наличие не является обязательным для установления этого диагноза [14; 35; 41; 59].

Для установления диагноза СРК, как и других функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта, наряду с соответствием приведенным выше Римским критериям IV пересмотра, требуется отсутствие органических причин развития поражений кишечника [14; 35; 41; 59]. Экспертами подчеркивается важность учета таких клинических «симптомов тревоги», как снижение массы тела, начало симптоматики в пожилом возрасте, появление клинических проявлений по ночам, наличие онкологических и воспалительных заболеваний кишечника у кровных родственников, устойчивая абдоминальная боль, прогрессирующий характер течения клинических проявлений; к получаемым при объективном исследовании проявлениям такого тревожного характера могут быть отнесены лихорадка, гепатомегалия, спленомегалия и другие выявляемые изменения внутренних органов, к лабораторным признакам – анемия, лейкоцитоз, ускорение СОЭ, стеаторея, полифекалия, скрытая кровь в кале, изменения биохимических

параметров крови [14; 31; 36; 41; 56]. Выявление перечисленных выше признаков является основанием для углубленного обследования больного (включая колоноскопию), направленного на исключение состояний, которые могут протекать под маской СРК, в первую очередь, хронических воспалительных заболеваний кишечника, целиакии, непереносимости лактозы и фруктозы, микроскопического колита, опухолевых процессов [14; 31; 36; 41; 56]. Ведущие отечественные эксперты рассматривают СРК в качестве диагноза исключения [14; 31; 32].

Полагают, что распространенность СРК может достигать 10-13 % в структуре взрослого населения, его рассматривают как одно из наиболее частых заболеваний желудочно-кишечного тракта [14; 32; 41]. 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 [14; 32; 41]. У значительной части (до 13-87 %) лиц с СРК имеются также проявления функциональной диспепсии [32; 100]. СРК представляет собой одну из частых причин обращений к гастроэнтерологу, доля таких обращений по причине СРК (по эпидемиологическим данным США, Великобритании и Канады) может достигать 4,4-4,8 % от их общего количества [57]. Более часто это состояние регистрируется у женщин, обычно симптомы СРК представлены у лиц в возрасте моложе 50 лет [14; 41; 100]. Чаше СРК развивается у лиц с избыточной массой тела, ожирением, метаболическим синдромом [32; 57; 100]. Клинические проявления СРК способны значительно ухудшать качество жизни больных, что определяет серьезную медицинскую и социальную значимость проблемы этого функционального нарушения кишечника [31; 92]. В качестве показательной иллюстрации могут быть приведены данные двух исследований: в одном из них большинство больных с СРК предпочло бы отказаться от 10-15 лет ожидаемой продолжительности жизни ради немедленного излечения от СРК [100]; в другом подобном исследовании больные с СРК сообщали, что согласились бы на лечение с использованием нового метода, который бы точно устранил бы их кишечные симптомы, даже ценой повышения

своего риска внезапной сердечной смерти до 1 % [112]. При этом эксперты указывают, что наличие СРК не приводит к повышению риска воспалительных заболеваний кишечника и колоректального рака [139]; при СРК также не повышается общая смертность [120].

Затраты систем здравоохранения на лечение больных с СРК характеризуются как весьма значительные. Эксперты США оценивают прямые ежегодные затраты только на лечение СРК (без учета отпускаемых по рецепту и нерецептурных лекарственных препаратов) в размере 1,5-10 млрд. долларов ежегодно [163]. В значительной степени столь высокий уровень расходов связывают с выполнением многочисленных исследований для исключения иных, кроме СРК, состояний; в стремлении снизить затраты, эксперты разных стран дискутируют о необходимости уменьшения спектра обязательных исследований, которые следует проводить у лиц с перечисленными выше клиническими и лабораторными «симптомами тревоги» [56; 163].

Отдельного рассмотрения заслуживают вопросы патофизиологии СРК, чему уделяется немало внимания в современной литературе; при этом мнения различных исследователей нередко неоднозначны. Точные причины формирования СРК остаются неизвестными [14; 41]. Доминирует точка зрения о ведущей роли в развитии этого нарушения дисрегуляции функционирования так называемой «оси кишечник-мозг» («gut-brain axis»), под которой понимают двунаправленную биохимическую и гормональную сигнальную систему, связывающую желудочно-кишечный тракт и структуры головного мозга [110]. Для того, чтобы подчеркнуть важность микрофлоры кишечника в функционировании этой системы, ряд специалистов предпочитают использовать более широкий термин «ось микробиота-кишечник-мозг» («microbiota-gut-brain axis» – MGB axis) [159]. В эту систему включают микробиоту кишечника, энтеральную нервную систему (миэнтеральные сплетения Ауэрбаха и подслизистые сплетения Мейснера), симпатические и парасимпатические отделы вегетативной нервной системы (в особенности блуждающие нервы), гипоталамо-питуитарно-надпочечниковую систему, нейроиммунные и нейроэндокринные системы, а также центральную

нервную систему. Взаимоотношения между перечисленными компонентами оси MGB многообразны, сложны и в значительной мере изучены недостаточно [159]. Развитию нарушений в оси MGB благоприятствуют различные генетические факторы, неблагоприятные влияния факторов внешней среды, а также психологические изменения [66; 106; 110]. Следует отметить, что, признавая значимость всех перечисленных процессов в развитии СРК, отечественные специалисты пока сохраняют использование привычного нам определения «функциональные нарушения кишечника» при обсуждении СРК, не вводя в широкую отечественную практику довольно сложный термин «ось MGB» [14].

Обсуждается вопрос о факторах риска СРК [31; 65]. Недавние исследования позволяют предполагать важную роль в развитии абдоминальной боли при СРК локальных аллергических процессов, связанных с нарушениями функционирования иммунных защитных механизмов стенки кишечника [31; 45]. Представлены данные о том, что перенесенные острые гастроинтестинальные инфекции могут повысить риск формирования СРК в 6 раз, что подчеркивает роль нарушений микрофлоры (возможно, с развитием синдрома избыточного бактериального роста), а также, вероятно, процессов локального воспаления, в развитии СРК [10; 76]. Ввиду важной роли кишечных инфекций в развитии СРК ряд экспертов склонны выделять особую «пост-инфекционную форму» СРК [10; 76]. К факторам риска СРК наряду с кишечными инфекциями могут быть отнесены также молодой возраст, длительные эпизоды гипертермии, применение антибактериальных средств, генетические дефекты неспецифических систем резистентности (фагоцитарной, комплемента) и гомеостаза эпителия кишечника, а также повышенная тревожность и депрессия [34; 57; 80].

Широко признается важность при СРК таких нарушений, как «интестинальная гипералгезия» и «висцеральная гиперчувствительность», определяющие снижение порога восприятия абдоминальных болевых ощущений и повышение вероятности изменений кишечной моторики [9; 19; 132]. К избыточной болевой чувствительности структур стенки кишечника могут предрасполагать связанные с нарушениями оси MGB axis изменения метаболизма серотонина

(в частности, увеличение количества 5-HT₇-серотониновых рецепторов) и повышение плотности подслизистых нервных волокон [159]. Значительное внимание при СРК уделяется изменениям микрофлоры кишечника, включая изменения ее разнообразия, а также уменьшение удельного веса микроорганизмов, относящихся к комменсальной симбиотической флоре *Bacteroidota* и повышение доли потенциально патогенных *Bacillota* [76; 116]. Эти изменения считают особенно типичными для тех больных, у которых в клинической картине СРК преобладает диарея [76]. Также отмечено, что у лиц с СРК нередко выявляются антитела против антигенов комменсальной кишечной флоры [41]. На достижение контроля серотониновой гиперактивации и улучшение состава кишечной микробиоты направлен ряд методов лечения больных с СРК [41].

Ряд специалистов подчеркивают важную роль в развитии симптоматики СРК такого фактора, как длительный и бесконтрольный прием антибактериальных средств, индуцирующий развитие или усугубление кишечного дисбиоза [24; 66]. Полагают, что к формированию клинических проявлений СРК (включая как «пост-инфекционную», так и другие его формы) предрасполагают генетические нарушения локальных неспецифических защитных механизмов кишечника (innate immunity), а также несостоятельность эпителиального защитного барьера [5; 45]. По мнению ряда авторов, до 10 % больных с СРК могут иметь в качестве пускового механизма развития хронической кишечной симптоматики острые кишечные инфекции [32; 65]. В большинстве случаев у таких лиц в последующем реализуется развитие СРК с преобладанием диареи [32; 65]. Считают возможным, что развивающееся при острых кишечных инфекциях повышение проницаемости стенки кишечника приводит к транслокации комменсальных бактерий через эпителиальный барьер, что в свою очередь индуцирует развитие повреждения структур кишечной стенки и является основой для формирования хронических нарушений ее функционирования у предрасположенных лиц [76]. Активно обсуждается роль при СРК синдрома избыточного бактериального роста [156]. Его чаще выявляют при СРК с диареей, однако, и при СРК с запорами он выявляется более часто, чем у лиц без СРК [156]. В последние годы также представлены

данные о связи симптоматики СРК у некоторых лиц с грибковой инфекцией (*Candida*) [84] и простейшими (*Blastocystis*, *Dientamoeba*) [91].

У лиц с СРК нередко имеет место развитие хронического субклинического иммуновоспалительного процесса в структурах кишечной стенки [117]. При этом отмечается локальное увеличение количества энтерохромаффинных клеток, интраэпителиальных лимфоцитов и тучных клеток, а при серологических исследованиях могут выявляться повышенные уровни провоспалительных цитокинов (что, однако, является предметом оживленных дискуссий) [117]. Некоторые исследователи склонны связывать повышение риска развития такого локального воспаления с воздействием неблагоприятных психоэмоциональных факторов у генетически предрасположенных к развитию СРК лиц [77]. При этом не отрицается и важная роль в развитии субклинического воспаления при СРК тех изменений кишечной микрофлоры, о которых сказано выше [77]. При обсуждении роли психоэмоциональных факторов в развитии клинических проявлений СРК, исследователи подчеркивают нередко более высокие, чем в общей популяции, уровни тревожности, которые демонстрируют такие больные, а также достаточно частые ассоциации СРК с такими стресс-зависимыми состояниями, как фибромиалгия и синдром хронической усталости [44; 147]. Иллюстрацией связи СРК с эмоциями считают известную ассоциацию функциональных кишечных расстройств с воздействием перенесенных в детском возрасте ситуаций психологического или физического насилия [136]. Связь СРК с психоэмоциональной сферой (включая склонность к депрессии, высокой и устойчивой тревожности, хронический психоэмоциональный стресс, а также, возможно, и манифестные психические заболевания) отражают, по мнению ряда авторов, и выявляемые у лиц с СРК изменения функции симпатической и гипоталамо-питуитарно-надпочечниковой систем [101]. С учетом длительно существующей сложной социально-экономической ситуации в Донбасском регионе, являющейся основой для персистирующего психоэмоционального стресса у нашего населения (страх, разлука с родственниками, неуверенность и другие факторы), роль обсуждаемых механизмов в развитии самых разных заболеваний

(не только СРК и СД 2 типа, но также сердечно-сосудистых, бронхо-легочных, других желудочно-кишечных и эндокринных, инфекционных и онкологических) несомненно значительно возрастает.

При обсуждении проблемы СРК, развивающегося у лиц с СД 2 типа, необходимо коснуться проблемы диабетической энтеропатии [13; 72]. Трактовка этого термина неоднозначна, общепринятого определения диабетической энтеропатии не существует. Несомненно, в развитии многих случаев СРК важную роль может играть диабетическая вегетативная нейропатия с формированием гастроинтестинальной вегетативной дисфункции, способствующей нарушениям кишечной моторики и висцеральной гиперчувствительности [9; 83]. В то же время, понятия СРК и диабетической энтеропатии не рассматриваются как тождественные [41; 127]. В отечественной практике термином «диабетическая энтеропатия» традиционно обозначают достаточно редкое осложнение СД (чаще 1 типа) в виде нарушения функции тонкого кишечника, проявляющееся выраженной диареей (10-15 раз в сутки), которая возникает преимущественно в вечернее или ночное время (ноктуральная диарея), а также после еды (постпрандиальная диарея) [13]. Однако, в англоязычной медицинской литературе о диабетической энтеропатии принято говорить при наличии у пациентов с диабетом любых признаков поражения кишечника (как тонкого, так и толстого) в отсутствие иных заболеваний, способных объяснить данную клиническую симптоматику [72]. Подобная более широкая трактовка термина, по мнению некоторых специалистов, сближает его с понятием СРК [122].

Самым значимым фактором патогенеза диабетической энтеропатии считают диабетическую вегетативную нейропатию, приводящую к гастроинтестинальной вегетативной дисфункции и, как следствие – к нарушениям кишечной моторики и к висцеральной гиперчувствительности [9; 72]. Механизмы поражения энтеральной нервной системы включают в себя, прежде всего, хроническую гипергликемию, оксидативный стресс, нейровоспаление и структурные изменения сосудов [122; 127]. Итогом патологического воздействия является повреждение интерстициальных клеток Кахаля и в конечном итоге – нарушение перистальтики

кишечника [122; 127]. Разнообразие, сложность и недостаточная изученность патогенетических механизмов, а также значительная вариабельность и неспецифичность клинических проявлений затрудняют постановку диагноза диабетической энтеропатии [72]. По мнению некоторых исследователей, она часто остаётся «недиагностированным осложнением» диабета [72]. Наиболее частыми упоминаемыми клиническими проявлениями диабетической энтеропатии являются запор, диарея и недержание кала; реже – абдоминальная боль [72; 127].

Стандартными критериями запора являются: дефекация с частотой менее 3 раз в неделю; уплотнённый, обезвоженный кал (типы 1 и 2 по Бристольской шкале); необходимость длительного, усиленного натуживания во время дефекации; ощущение неполного опорожнения кишечника после дефекации [106].

Причины запора весьма разнообразны и многочисленны, в связи с чем этот синдром очень распространён в общей популяции [15; 54]. По данным широкомасштабных популяционных исследований, признаки запора отмечаются у каждого восьмого опрошенного [54]. Данные о распространённости запора среди больных диабетом противоречивы: от 11-15 % до 60 %; при этом до 20 % пациентов вынуждены принимать слабительные препараты [131]. Запор у лиц с СД 2 типа нередко представлен в структуре клинических проявлений СРК [64; 131]. К факторам риска запоров у лиц с СД 2 типа относят высокий уровень гликированного гемоглобина, значительная длительность диабета, низкий индекс массы тела (ИМТ) и верифицированная нефропатия [64].

Как и при других гастроэнтерологических осложнениях диабета, ведущую роль в патогенезе запора играет диабетическая вегетативная нейропатия [64]. Исследования у лиц с диабетом демонстрируют замедление кишечного транзита в целом и толстокишечного транзита, в частности [122]. Предположительно, это способствует чрезмерной ферментации (брожению) субстрата в слепой и ободочной кишках и, как следствие – снижению сократимости кишечной стенки и запору [122]. Особенно значимым замедление транзита оказывается в восходящем отделе ободочной кишки, что связывают с увеличением количества медленных ретроградных перистальтических сокращений [122].

Одним из механизмов, обеспечивающих нормальную толстокишечную перистальтику, является гастроколический рефлекс [54]. Благодаря ему при попадании пищи в желудок возникает пропульсивная перистальтическая волна в ободочной кишке, что способствует продвижению каловых масс [54]. У больных диабетом гастроколический рефлекс снижен или полностью отсутствует [122]. Примечательно, что экспериментальные исследования на здоровых добровольцах также продемонстрировали угнетение у них данного рефлекса в условиях гипергликемии [64].

Диагностический поиск при наличии запора у лиц с СД 2 типа принципиально сходен с таковым в общей популяции [15]. Прежде всего, необходимо исключить органическую патологию, особенно у пожилых и/или при наличии симптомов тревоги (семейный анамнез колоректального рака, примесь крови в кале, пальпируемые опухолевидные образования в брюшной полости и т.д.) [15; 56]. С этой целью проводится фиброколоно- или ректосигмоидоскопия [14; 15; 56]. Пальцевое исследование прямой кишки может помочь в диагностике аноректальных причин запоров [14; 15; 56]. Также необходим тщательный анализ принимаемых больным препаратов, поскольку запор может быть лекарственно обусловленным (антихолинергические препараты, блокаторы кальциевых каналов, опиоиды и др.) [14; 15; 41; 106].

Лечение запора традиционно начинают с модифицирующих мероприятий, которые включают в себя адекватные диету (с достаточным содержанием нерастворимой клетчатки) и водно-питьевой режим (до 2 л жидкости в сутки при отсутствии противопоказаний; данная рекомендация может быть проблематичной у лиц с неудовлетворительным гликемическим контролем и полиурией), а также двигательную активность [14; 41; 106]. Необходимо обсудить с больным все факторы, способствующие формированию хронического запора, и разъяснить важность постоянного следования модифицирующим рекомендациям для его лечения и профилактики (по аналогии с важностью гликемического контроля). Улучшение гликемического контроля может способствовать разрешению запора путём нормализации гастроколического рефлекса [14; 41; 106]. Если запор является

проявлением гастроэнтерологических, неврологических или других эндокринологических заболеваний, требуется соответствующее лечение последних [106].

Медикаментозное лечение предполагает использование «традиционных» слабительных средств, которые в многочисленных исследованиях доказали свою эффективность и безопасность [14; 41; 106]. К ним относятся, прежде всего, секреторно-раздражающие (бисакодил, сенна, касторовое масло) и осмотические (полиэтиленгликоль/макроголь, лактулоза) препараты [14]. Последние могут быть более эффективными при запорах на фоне замедленного кишечного транзита. Относительно новыми препаратами в отечественной практике являются пруклоприд (селективный высокоаффинный агонист 5HT₄-серотониновых рецепторов; может также уменьшать симптоматику гастропареза); линаклотид (агонист рецепторов гуанилатциклазы-С; слабительное действие связано со стимуляцией кишечной секреции и ускорением кишечного транзита; снижает висцеральную чувствительность, поэтому эффективен и при СРК); лубипростон (активатор хлоридных каналов эпителиоцитов кишечника; стимулирует кишечную секрецию; продемонстрировал усиление пропульсивной активности тонкой кишки и сокращение времени кишечного транзита у пациентов с СД и запорами при 8-недельном применении) [41; 106].

Хроническая диарея наблюдается примерно у 16-22 % пациентов с диабетом (до 35 % по данным исследований, проведённых в специализированных центрах), что достоверно выше, чем в общей популяции (2-12%, в среднем 10%) [128]. Её причины и механизмы весьма разнообразны [128]. Важную роль в ее развитии играют СРК и вегетативная нейропатия, приводящая к нарушениям водно-электролитного транспорта и кишечной перистальтики [146]. Однако возможны и другие причины: сочетание СД с целиакией, лекарственно-индуцированная диарея (чаще всего на фоне приёма метформина, а также ингибиторов альфа-глюкозидазы), повреждение панкреатической паренхимы с развитием внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (панкреатогенный СД), синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки, инфекции и

инвазии, воспалительные заболевания кишечника, лактазная недостаточность [76; 128; 156]. В связи с этим в каждом случае диареи при диабете необходим соответствующий дифференциально-диагностический поиск [128].

К факторам риска диареи у лиц с СД 2 типа, помимо продолжительности диабета, относят мужской пол, высокий уровень гликированного гемоглобина и наличие диабетической вегетативной нейропатии [21; 28]. С последней тесно связан патогенез диабетической диареи [83]. Нарушения мигрирующего моторного комплекса, в норме обеспечивающего сокращения тонкого кишечника в межпищеварительный период, приводят к замедлению моторики [28; 83]. Повреждение симпатических нервов с нарушением адренергически индуцированной абсорбции электролитов и воды также играет важную роль в возникновении диареи [128].

Диабетическая диарея, как правило, водянистая, обильная, с императивным характером дефекаций [128]. Поскольку она является диагнозом исключения, эксперты считают целесообразным обследование больных с диареей на кишечные инфекции и инвазии, целиакию, воспалительные заболевания кишечника и микроскопический колит [128; 146]. Диарея, вызванная приёмом метформина, обычно не является ночной, возникает в начале лечения и прекращается после отмены препарата [82].

Лечение диабетической диареи рекомендуют начинать с оптимизации гликемического контроля и отмены препаратов с послабляющим эффектом [47; 128]. Стартовая медикаментозная терапия предполагает эмпирическое назначение «стандартных» противодиарейных средств (лоперамид, сульфат кодеина); при нарушении всасывания солей жёлчных кислот целесообразно использование холестирамина [28; 128]. Также могут быть полезны пробиотики или добавки с клетчаткой [47; 127]. В небольших исследованиях продемонстрировано уменьшение объёма стула при профузной диарее на фоне приёма альфа-2-агониста – клонидина [47; 128]. Последний способствует адренергической стимуляции кишечной абсорбции электролитов и всасыванию воды. Синтетический аналог соматостатина октреотид тоже может приводить к уменьшению симптомов

диабетической диареи [28; 47]. Однако вызываемое этим препаратом замедление тонкокишечной моторики повышает риск бактериального обсеменения тонкой кишки. Кроме того, являясь одновременно ингибитором инсулина и глюкагона, соматостатин у больных с СД 2 типа может вызывать гипо- и гипергликемические реакции [47].

Недержание кала, или непроизвольное отхождение каловых масс, при СД 2 типа, по-видимому, также является следствием вегетативной нейропатии [160]. Она включает в себя повреждение нервов, обеспечивающих нормальный тонус анальных сфинктеров, которые способствуют удержанию каловых масс в просвете кишки [83]. У больных с СД 2 типа может быть нарушен тонус внутреннего анального сфинктера в состоянии покоя и уменьшено ощущение растяжения прямой кишки [83]. Это в свою очередь может приводить к нарушению ректо-анального рефлекса, к расслаблению внутреннего анального сфинктера и, как следствие, к недержанию кала [83]. Дополнительным независимым фактором риска является гипергликемия [83; 160].

Распространённость этого состояния увеличивается с возрастом, составляет примерно 1 % в общей популяции и доходит до 20 % среди лиц с диабетом [160]. Недержание кала часто начинается с сопутствующей необильной диареи. Симптомы нередко возникают в ночное время. У части больных наблюдается и стеаторея [41]. Недержание кала, как правило, возникает у пациентов с длительным анамнезом СД 2 типа [41].

Дифференциально-диагностический поиск рекомендуют проводить с учётом альтернативных причин недержания кала, к которым относятся повреждение анального сфинктера в процессе родов или вследствие оперативного вмешательства; кишечные инфекции; собственно «первичная» диарея; патология слизистой оболочки толстого кишечника [160]. Пальцевое исследование прямой кишки позволяет оценить состояние анального сфинктера и определить наличие каловых масс, переполняющих прямую кишку [56]. Диарея требует культурального исследования кала [56]. Гибкая ректосигмоидоскопия верифицирует

воспалительные заболевания и другую органическую патологию ректосигмоидной зоны [14; 56].

Лечение традиционно начинается с улучшения контроля гликемии и назначения противодиарейных препаратов [28]. Лоперамид уменьшает количество эпизодов недержания кала и может быть достаточен при невыраженной симптоматике [41]. Холестирамин может уменьшить диарею и тем самым – симптоматику недержания кала [41]. Терапия с биологической обратной связью направлена на обучение больных лучшему осознанию и контролю аноректальных мышц. Этот метод способствует повышению силы анального сфинктера, улучшению координации мышц и сенсорного восприятия, что продемонстрировано в небольших нерандомизированных исследованиях у лиц с СД 2 типа [28]. При рефрактерном недержании кала клиническую симптоматику могут уменьшить имплантация устройства для стимуляции крестцового нерва и хирургическое вмешательство [160]. Однако эффективность этих методов лечения у больных СД 2 типа не исследовалась.

Абдоминальная боль – неспецифический и весьма распространённый симптом многих гастроэнтерологических заболеваний, в том числе ассоциированных с СД 2 типа [81; 143]. Она может быть проявлением СРК, диабетического гастропареза, целиакии, синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, НАЖБП, а также диабетической энтеропатии [13; 81; 143; 156; 170].

Одним из основных звеньев патогенеза боли при диабетической энтеропатии является вегетативная нейропатия [13; 83]. Гастроинтестинальная вегетативная дисфункция приводит, с одной стороны, к нарушениям кишечной моторики, а с другой стороны, к висцеральной гиперчувствительности [13; 83; 88]. Кишечная дисмоторика и висцеральная гипералгезия – два наиболее значимых звена в формировании болевого синдрома при диабетической энтеропатии [9; 13; 83; 127].

Дифференциально-диагностический поиск требует, прежде всего, тщательного сбора и детализации жалоб и данных анамнеза. Подробная характеристика болевого синдрома (локализация, иррадиация, интенсивность,

характер, длительность, динамика, провоцирующие и облегчающие факторы) в сочетании с данными объективного, лабораторного и инструментального обследования позволяют установить предварительный диагноз и назначить стартовую терапию [58]. Остро возникшая и/или интенсивная боль в животе, плохо купируемая традиционными анальгетиками, не характерна для диабетической энтеропатии и требует прежде всего исключения острой хирургической патологии [81]. У пожилых лиц с СД 2 типа сочетание невыраженной абдоминальной боли с симптомами тревоги может свидетельствовать о наличии онкопроцесса, в частности, колоректального рака, риск которого при СД 2 типа повышен на 26-30 % [139; 143].

У лиц с СД 2 типа лечение абдоминальной боли, связанной с СРК и диабетической энтеропатией, должно быть комплексным и проводиться в рамках мультидисциплинарного подхода с участием эндокринолога, гастроэнтеролога, нередко – психотерапевта [13; 127]. Привлечение последнего представляется необходимым, поскольку у лиц с СД 2 типа довольно часто присутствует так называемая «психиатрическая коморбидность», прежде всего, тревожность и депрессия [58; 138]. Эти состояния сами по себе могут быть причиной стойкого болевого абдоминального синдрома, резистентного к «традиционным» для гастроэнтерологической практики анальгетикам (холинолитики, миотропные спазмолитики) [58; 81; 101]. Поэтому рекомендуется проведение соответствующего активного скрининга, а при выявлении данных психиатрических расстройств – обязательное лечение антидепрессантами [58; 81; 101]. К ним относятся три- и тетрациклические антидепрессанты (амитриптилин, миртазапин), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, пароксетин, сертралин), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (милнаципран, десвенлафаксин) [81; 101]. Эти же препараты хорошо зарекомендовали себя в купировании абдоминальной боли, связанной с висцеральной гипералгезией [88; 132]. При нейропатическом характере боли могут быть эффективны габапентиноиды (прегабалин, габапентин) [13; 83].

Поскольку диарея и запор сами по себе нередко вызывают абдоминальную боль, коррекция нарушений стула является необходимой в рамках лечения болевого синдрома [143]. То же самое касается абдоминальной боли при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке [156]. Наконец, следует помнить об абдоминальной боли как побочном эффекте целого ряда медикаментов [88; 143].

В связи с тем, что количество исследований, посвящённых купированию абдоминальной боли при СРК и диабетической энтеропатии, ограничено, врачебный выбор тех или иных лекарственных средств является в большей степени эмпирическим [13; 58].

1.3 Выбор сахароснижающих препаратов у лиц с сочетанием синдрома раздраженного кишечника и сахарного диабета 2 типа

Особого внимания заслуживает рассмотрение вопросов выбора сахароснижающих лекарственных средств у лиц с сочетанием СД 2 типа и различных вариантов клинических проявлений СРК. В настоящее время для лечения больных с СД 2 типа клиницисты располагают широким спектром сахароснижающих (антигипергликемических) лекарственных препаратов [2; 26; 39; 47]. Ранее было распространено их подразделение на улучшающие инсулиночувствительность тканей, увеличивающие доступность инсулина и обладающие прочими механизмами действия. Сейчас в связи с появлением и утверждением в лечебной практике нескольких новых классов сахароснижающих препаратов, обладающих многообразными фармакологическими и клиническими свойствами, такое подразделение употребляется реже [2; 26; 47].

Метформин является единственным используемым сейчас представителем фармакологического класса бигуанидов [107]. Точный механизм его действия до сих пор является предметом дискуссии [28; 107]. Полагают, что он стимулирует АМФ-активируемую протеинкиназу, являющуюся сигнальной молекулой снижения внутриклеточных запасов энергии; это приводит к увеличению захвата глюкозы мышцами и к ингибированию глюконеогенеза в печени [28; 47; 107].

Метформин влияет на функцию митохондрий посредством воздействия на содержащийся в них фермент глицеролфосфат-дегидрогеназу [26; 28; 47; 107]. Возможно, что, оказывая прямые эффекты на слизистую оболочку кишечника, метформин может благоприятно изменять характер нейро-гормональных сигналов к головному мозгу и другим тканям [26; 28; 47]. Показана его способность позитивно воздействовать на состав микрофлоры кишечника [107]. Метформин увеличивает высвобождение ГПП-1 [26; 28; 47].

Метформин обладает доказанными в серьезных рандомизированных исследованиях благоприятными эффектами на сердечно-сосудистый прогноз у лиц с СД 2 типа (снижение риска инфаркта миокарда и общей смертности в исследовании UKPDS [96; 168]; подобные протективные эффекты были подтверждены и в других исследованиях [26; 28; 47]). Полагают, что в развитии этого позитивного влияния метформина на сердечно-сосудистый риск могут лежать не только сахароснижающие его свойства, но также и другие ассоциированные с применением этого препарата эффекты, включая умеренное снижение уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов, АД и концентраций прокоагулянтных факторов крови [26; 28; 47; 107]. Принимая во внимание удовлетворительную переносимость, безопасность, достаточную сахароснижающую эффективность и благоприятные эффекты на прогноз, метформин, несмотря на уже весьма длительный период применения в мировой практике, и сейчас продолжает рассматриваться как предпочтительный начальный сахароснижающий препарат для всех больных с СД 2 типа при отсутствии противопоказаний [2; 26; 47; 107].

Основным компонентом клинического эффекта метформина считают его способность уменьшать продукцию глюкозы в печени [26; 28; 47]. Кроме этого, он также способен улучшать инсулиночувствительность периферических тканей [26; 28; 47; 107]. Из-за относительно небольшой продолжительности действия, обычно рекомендуется его прием 2 раза в сутки; однако имеются и лекарственные формы с пролонгированным высвобождением, пригодные для однократного приема в течение суток [2; 26; 47].

Поскольку метформин не повышает уровни инсулина, его прием не ассоциирован со значимым увеличением риска развития гипогликемии [2; 26; 47]. Наиболее распространенными побочными эффектами препарата являются желудочно-кишечные, включая тошноту, боль или вздутие живота, диарею [2; 26; 47; 82]. Перечисленные побочные эффекты в части случаев ограничивают применение этого ценного во многих отношениях сахароснижающего препарата у тех лиц с СД 2 типа, которые имеют клинические проявления СРК [28; 127]. Показано, что желудочно-кишечный дискомфорт, особенно в начале лечения метформином, могут отмечать до 1/3 больных [47; 82]. Уменьшить его частоту и выраженность может начало приема с низкой дозы (500 мг) 1 раз в день во время еды, с последующим титрованием в течение нескольких недель до достижения эффективной дозировки [47; 82]. Применение форм метформина с пролонгированным высвобождением ассоциировано с меньшей частотой и выраженностью тошноты, боли и вздутия, однако с несколько более высокой частотой развития диареи [28; 82]. Вероятно, что именно вследствие развития клинически выраженных или субклинических желудочно-кишечных эффектов, прием метформина ассоциирован с меньшей частотой увеличения массы тела больных в процессе лечения в сравнении с рядом других классов сахароснижающих препаратов [28; 47; 82]; более того, его использование может сопровождаться умеренным снижением массы тела [26; 40; 47]. Как степень сахароснижающего эффекта метформина, так и частота его желудочно-кишечных побочных эффектов увеличиваются при возрастании дозы с 500 до 2000 мг/сут [28; 82]. Дополнительное повышение суточной дозы до максимальной – 2500 мг – обычно не дает дополнительного уменьшения уровней гликемии в сравнении с дозой 2000 мг/сут [2; 26; 47].

Вторым распространенным классом пероральных сахароснижающих препаратов являются средства, увеличивающие секрецию инсулина [26; 47]. Как и бигуаниды, этот класс препаратов используется в клинической практике уже на протяжении длительного времени [28]. К ним относятся два отдельных подкласса – препараты сульфонилмочевины и глиниды [75; 111]. Все находящиеся сейчас в

употреблении препараты, увеличивающие секрецию инсулина (в западной литературе для их обозначения принят термин «секретагоги» [61; 75]), связываются с сульфанилмочевинным рецептором-1 (SUR-1), представляющим собой субъединицу калиевого АТФ-зависимого канала мембраны β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы [28; 61; 111]. SUR-1 субъединица регулирует активность канала, и, связываясь с АТФ и АДФ функционирует как сенсор глюкозы и триггер секреции инсулина [28; 61]. Связывание с ней лекарственных препаратов приводит к закрытию канала, повышению внутриклеточных концентраций АТФ и снижению АДФ, это приводит к деполяризации мембраны β -клеток и открытию вольтаж-зависимых кальциевых каналов L-типа. Усиление потока кальция внутрь клетки стимулирует секрецию инсулина [26; 47; 61; 111].

Производные сульфанилмочевины используются в лечении СД 2 типа с 1950-х годов [28; 162]. Они достаточно эффективны в уменьшении уровней гликемии на ранних этапах развития диабета, когда функция β -клеток еще достаточно сохранна [28; 111]. Наиболее часто используются глимепирид и гликлазид длительного действия, несколько реже – глибенкламид и пролонгированный глипизид [2; 28; 111]. Эти препараты имеют достаточно большую продолжительность действия, позволяющую у большинства больных использовать их 1 раз в сутки [2; 26; 47]. Вследствие такого длительного блокирования SUR1, эти препараты обеспечивают в первую очередь уменьшение базальных уровней гликемии при малом влиянии на ее постпрандиальные величины [28; 47; 111]; риск развития гипогликемии у них несколько ниже, чем у представителя подкласса глинидов [28; 61; 111].

Основными недостатками производных сульфанилмочевины являются тенденция вызывать гипогликемию и склонность индуцировать умеренное увеличение массы тела [28; 40; 47; 111]. Кроме того, в сравнении с другими сахароснижающими средствами, при длительном применении они несколько быстрее снижают эффективность действия (особенно глибурид) [162]. Среди желудочно-кишечных побочных эффектов (важных для лиц с сочетанием СД 2 типа и СРК) представлены тошнота, рвота, абдоминальные боли, диарея [28; 47;

162]. Показано, однако, что перечисленные проявления на фоне использования препаратов сульфонилмочевины развиваются значительно менее часто, чем при использовании метформина [28; 162]; на этом основании некоторые исследователи считают эти лекарственные средства более подходящими для больных, у которых СД 2 типа комбинируется с СРК [28]. В пользу выбора препаратов сульфонилмочевины в подобных случаях также говорят их достаточно высокая сахароснижающая эффективность, повсеместная доступность и хорошее знакомство врачей широкой практики с этими лекарственными средствами [111; 162]. Следует отметить, что среди побочных эффектов этих препаратов также могут отмечаться развитие холестаза, желтухи, гепатита [28; 162].

Глиниды – отличный от производных сульфонилмочевины подкласс препаратов, усиливающих секрецию инсулина [61; 111]. Глиниды менее известны отечественным врачам широкой практики. В то же время это – достаточно перспективные лекарственные средства, обладающие рядом достоинств. Среди препаратов этого подкласса представлены репаглинид и натеглинид [61; 111]. Они имеют достаточно короткие периоды полувыведения и отличающуюся от препаратов сульфонилмочевины локализацию связывания с SUR1 [28; 47]. Вследствие быстрой абсорбции эти лекарственные средства обеспечивает развитие более быстрой, но и более кратковременной стимуляции секреции инсулина в сравнении с короткодействующими производными сульфонилмочевины [28; 40; 47]. В настоящее время они используются не слишком часто, что связано как с необходимостью нескольких приемов в течение дня, так с их более высокой стоимостью в сравнении с производными сульфонилмочевины, и с отсутствием прямых сравнительных исследований, которые бы продемонстрировали наличие у глинидов преимуществ в сравнении с новыми препаратами сульфонилмочевины [61; 111]. Среди побочных эффектов глинидов фигурируют диарея и абдоминальная боль, частота развития которых невелика и близка к таковой у препаратов сульфонилмочевины [61; 111]. Запоры при использовании этих препаратов развиваются редко [28; 61].

Следующим рассматриваемым классом сахароснижающих лекарственных средств являются тиазолидиндионы, которые в лечебной практике используются уже почти 30 лет [104]. Среди этих препаратов применяются два – пиоглитазон и розиглитазон, причем первый – более широко [28]. Эти лекарственные средства связываются с семейством ядерных транскрипционных факторов (именуемых пероксисомными пролифератор-активируемыми рецепторами – PPAR), изменяют их активность, следствием чего является развитие целого ряда биологических эффектов [28; 47; 104]. Их применение ассоциировано с медленным улучшением контроля гликемии (в течение нескольких недель-месяцев), параллельным улучшением инсулиночувствительности и снижением уровней свободных жирных кислот [46; 104; 109]. Хотя имеющиеся весьма обширные клинические данные свидетельствуют о достаточной печеночной безопасности тиазолидиндионов, в начале их применения требуется контроль параметров функции печени [26; 47]. Не рекомендуется назначение тиазолидиндионов лицам с активными гепатоцеллюлярными поражениями, а также с необъяснимым повышением сывороточных уровней аланинаминотрансферазы в 2,5 и более раз выше верхней границы нормы [2; 26; 47]. Отметим здесь, что пиоглитазон в нескольких серьезных исследованиях демонстрировал благоприятные эффекты в лечении неалкогольного стеатогепатита [46; 47].

Способность тиазолидиндионов улучшать инсулиночувствительность послужила основой для формирования гипотезы о наличии у них кардиоваскулярных протекторных эффектов [28; 46]. Эти предположения находили поддержку в исследованиях, демонстрировавших уменьшение под их влиянием толщины комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий, улучшение параметров эндотелиальной функции, уменьшение выраженности дислипидемии, снижение АД, улучшение фибринолитических и коагуляционных показателей крови [47; 109]. Однако проведенные серьезные рандомизированные клинические исследования не смогли убедительно подтвердить наличие явных кардио- и вазопротекторных эффектов у этого класса сахароснижающих лекарственных средств [46; 47]. Несмотря на наличие у тиазолидиндионов ряда привлекательных

свойств, ряд побочных эффектов, наблюдаемых при их применении, может быть предметом опасений [28]. В их числе: увеличение массы тела, задержка жидкости, повышение риска переломов костей, анемия [26; 28; 40; 47; 109]. Учитывая тематику настоящего исследования, отметим, что значимые желудочно-кишечные нарушения в число побочных эффектов тиазолидиндионов не входят [28; 46], в связи с чем препараты этого класса могут быть использованы у лиц с сочетанием СД 2 типа и СРК.

Ингибиторы α -глюкозидазы замедляют всасывание углеводов в тонком кишечнике (препятствуют расщеплению сложных углеводов на моносахариды в щеточной кайме эпителия кишечника) [48; 94]. В результате всасывание углеводов происходит дистальнее обычного и тормозится, что улучшает возможности контроля постпрандиальной гликемии при СД 2 типа [47; 48; 94]. Среди этих препаратов на отечественном фармацевтическом рынке присутствуют акарбоза и воглибоза [2; 28]. Применение ингибиторов α -глюкозидазы ограничивают такие факторы, как необходимость приема в начале каждой еды, частое возникновение вздутия живота и лишь умеренная степень сахароснижающего эффекта [28; 47; 109]. Также могут возникать диарея, абдоминальные боли, что ограничивает использование этого класса препаратов при сочетании СД 2 типа и СРК [28; 94]. Эти недостатки следует соотнести с такими достоинствами препаратов, как их способность снижать постпрандиальную гликемию без увеличения массы тела и без повышения риска гипогликемии [28; 40; 109]. Также имеются предварительные данные о возможном наличии у акарбозы благоприятного влияния на сердечно-сосудистый прогноз, что требует проверки в крупных исследованиях [47; 48; 94].

В современном лечении СД 2 типа в течение последних лет активно используется класс ингибиторов дипептидил-пептидазы-4 (иДПП-4) [12; 23; 70]. Известно, что глюкоза, принятая внутрь, оказывает более значительный эффект на секрецию инсулина, чем введенная внутривенно (при тех же уровнях гликемии в циркуляции) [28; 53]. Это обусловлено тем, что при контакте с нутриентами L-клетки кишечника секреторируют ГПП-1 [28; 53]; он связывается с рецепторами, что стимулирует секрецию инсулина (глюкозо-зависимым образом), ингибирует

избыточное образование глюкагона, замедляет опорожнение желудка, снижает аппетит и увеличивает чувство насыщения [28; 53]. Образованный ГПП-1 очень быстро (в течение 1-2 минут) инактивируется в плазме ферментом дипептидил-пептидазой-4 (ДПП-4) [28; 29; 47; 53]. Для блокирования эффектов ГПП-1 были предложены несколько успешных фармакологических подходов. Одним из них явилось создание вводимых парентерально агонистов рецепторов ГПП-1 [28; 29; 47]. Второй подход состоит в ингибировании фермента ДПП-4, это увеличивает содержание в крови эндогенно образованного ГПП-1 и других циркулирующих пептидов, что приводит к снижению гликемии [26; 29; 47; 109]. иДПП-4 приблизительно в 2 раза увеличивают тощачовые и постпрандиальные уровни ГПП-1 [12; 23; 70]. Это потенцирует глюкозо-зависимую секрецию инсулина и подавляет базальную и постпрандиальную секрецию глюкагона [12; 23; 70]. При этом, однако, ни чувство насыщения, ни скорость опорожнения желудка не изменяются [29]. Основным эффектом этого класса препаратов является снижение уровней глюкозы натощак, обеспечивающее уменьшение гликированного гемоглобина примерно на 0,5-1 % [28; 29; 70]. Эти препараты не оказывают влияния на массу тела и не способствуют гипогликемии, как при изолированном применении, так и в сочетании с метформином [28; 29; 47; 70].

Все лекарственные средства этого класса удовлетворительно переносятся (в западных руководствах применительно к их переносимости используется обозначение «remarkably well» [47] – «замечательно хорошая»), их профиль побочных эффектов близок к таковому у плацебо [2; 23; 26; 47]. Это же относится и к желудочно-кишечной переносимости этого класса препаратов – отсутствие значимых гастроинтестинальных побочных эффектов делает их возможным удачным выбором в лечении больных с сочетанием СД 2 типа и СРК [23], что однако требует дополнительного подтверждения. В постмаркетинговых исследованиях сообщалось о случаях панкреатита, ассоциированных с их приемом, ввиду чего иДПП-4 сейчас считаются противопоказанными лицам с деструктивным панкреатитом в анамнезе [148].

Отсутствие влияния на массу тела и риск гипогликемии, широкая доступность, удовлетворительная переносимость и легкость использования иДПП-4 обеспечивают этим препаратам достаточно большую популярность в лечении больных с СД 2 типа, включая лиц с наличием клинических проявлений СРК [23; 28; 109].

Наиболее новым классом среди сахароснижающих средств при СД 2 типа являются ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 (иНГЛТ-2), они применяются для лечения этих больных с 2013 г. [28; 71]. В основе их действия – влияние на почки, играющее центральную роль в регуляции выведения глюкозы и жидкости [28; 71; 109]. Блокируя транспортный протеин, обозначаемый как натрий-глюкозный ко-транспортер 2 и расположенный преимущественно в начальном отделе проксимального канальца нефрона, эти препараты вызывают глюкозурию и повышают натрийурез [26; 47; 109]. В силу этого они способны снижать как тощаковые, так и постпрандиальные уровни гликемии, а также обеспечивать умеренное снижение массы тела (вследствие выведения глюкозы) [26; 47; 109]; они также снижают АД (из-за стимуляции выведения натрия и уменьшения экстрацеллюлярного объема жидкости) [47]. Все уже имеющиеся на фармацевтическом рынке представители этого класса изучались в крупных рандомизированных исследованиях как в виде монотерапии, так в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами, а также с инсулином; результаты оказались весьма близкими для разных иНГЛТ-2 [69; 135; 157]. Было отмечено, что эти лекарственные средства имеют примерно такую же эффективность в снижении гликированного гемоглобина (уменьшая его на 0,5-1,0%), как и другие пероральные сахароснижающие препараты [47; 69; 71]. В исследованиях, продолжавшихся 26 недель, их прием сопровождался снижением массы тела на 2-3 кг [47; 69; 71]. Внедрение в широкую практику этого класса препаратов в настоящее время рассматривают как крупное достижение не только эндокринологии, но и всей клиники внутренних болезней в целом [26; 47; 109]. Это связано с тем, что во многочисленных масштабных исследованиях с современным протоколом эти препараты убедительно демонстрировали

улучшение сердечно-сосудистого [60; 69; 74; 157] и почечного [68; 69; 135] прогноза, что касалось как лиц с СД 2 типа, так и, что крайне важно, и лиц с хроническими поражениями сердца и почек, не имеющих диабета. В силу этих данных, иНГЛТ-2 в настоящее время вошли в качестве приоритетных сахароснижающих средств в современные рекомендации по лечению больных с СД 2 типа, причем их выбор как предпочтительных предусмотрен в особенности для лиц с сердечно-сосудистыми (особенно с хронической сердечной недостаточностью с низкой, но также и с промежуточной и сохранной фракцией выброса левого желудочка [74]) и почечными (с диабетической нефропатией [68]) нарушениями [2; 26; 47; 109]. Более того, эти препараты уже внесены и в рекомендации по лечению больных с хронической сердечной недостаточностью, где их использование предусмотрено в качестве средств, улучшающих сердечно-сосудистый прогноз и для лиц без диабета [28; 109]. Они также уже присутствуют в качестве полноправного компонента лечебной тактики в лечении больных с паренхиматозными заболеваниями почек, в том числе недиабетической природы [68]. Имеются достаточно представительные данные наличия у них также нейропротекторных свойств (в т. ч. при диабетической периферической полинейропатии, а также у постинсультных лиц [60; 121]) и гепатопротекторного потенциала (например, при НАЖБП [47; 67], часто ассоциированной с СД 2 типа). Перечисленные ценные органопротекторные эффекты, благоприятное влияние на прогноз, достаточно отчетливое сахароснижающее действие и удовлетворительная переносимость делают этот фармакологический класс одним из наиболее перспективных новых инструментов в самых различных сферах лечения лиц с СД 2 типа [26; 47]. В особенности отметим его удовлетворительную гастроинтестинальную переносимость (при приеме этих препаратов среди побочных эффектов нечасто отмечаются запоры [71]), что делает эти средства удачным выбором для лечения больных с СД 2 типа в комбинации с СРК [7]. В то же время, следует отметить, что специальные исследования эффективности и переносимости иНГЛТ-2 у этого контингента больных крайне немногочисленны, что требует дополнительного изучения этого вопроса [7]. Отметим, что среди

других побочных эффектов иНГЛТ-2 нередким является учащение мочеиспускания (связь с глюкозурией), могут быть относительно нечастые эпизоды инфекций мочеполовых путей, а также дегидратация [2; 26; 47; 71; 109]. Урогенитальные инфекции обычно имеют дрожжевую природу, развиваются у 10-15 % женщин (повышение риска в 5 раз в сравнении с теми, кто не принимает иНГЛТ-2) и могут рецидивировать [47; 109].

Кроме пероральных препаратов, обычно с действующими веществами относительно невысокой молекулярной массы, среди сахароснижающих средств имеются несколько классов более высокомолекулярных соединений, требующих для достижения эффекта иных путей введения. В настоящее время большинство из них преимущественно используется в виде подкожных инъекций. Наиболее часто среди таких средств применяются различные препараты инсулина [2; 26; 71; 134]. Подкожные инъекции инсулинов используются для восполнения недостатка эндогенной продукции инсулина как в базальном, так и в постпрандиальном состоянии [2; 26; 47; 134]. Практически все используемые сейчас инсулины являются либо человеческими, синтезированными с помощью технологий рекомбинантной ДНК, либо аналогами молекулы человеческого инсулина [2; 26; 47; 50; 71]. Различные имеющиеся варианты инсулинов имеют существенные отличия по фармакокинетике, что позволяет выделять группы ультракороткого, короткого, среднего по продолжительности и длительного действия [26; 28; 47; 50]. Это подразделение имеет и большое клиническое значение. Профиль действия всех вариантов инсулинов зависит от вводимой дозы: чем она выше – тем пиковое действие наступает позднее и тем дольше длится эффект [28; 50; 71]. Не вдаваясь в детали характеристики множества присутствующих на фармацевтическом рынке препаратов и аналогов инсулина, отметим здесь лишь то, что у лиц с СД 2 типа они находят достаточно широкое использование – преимущественно при снижении эффективности неинсулиновых сахароснижающих средств на определенных этапах развития заболевания [2; 26; 47; 50; 134]. Наиболее распространенным побочным эффектом инсулинов является гипогликемия, для новых вариантов аналогов инсулина этот эффект регистрируется менее часто [50; 134]. Желудочно-

кишечные побочные эффекты не являются проблемой при использовании препаратов инсулина [28; 50; 134].

Последним из рассматриваемых в настоящем обзоре литературы классом сахароснижающих средств, также используемых в основном для парентерального введения, являются агонисты рецепторов ГПП-1 (арГПП-1) [1; 17]. Наряду с иНГЛТ-2, арГПП-1 – новый класс, который помимо эффективного снижения гликемии способен значительно улучшать сердечно-сосудистый прогноз у лиц с СД 2 типа и сопутствующей хронической ИБС [1; 17; 125]. арГПП-1 являются гомологами или аналогами человеческого ГПП-1, используются самим больным в виде подкожных инъекций. Как и препараты / аналоги инсулина, арГПП-1 подразделяются на 2 группы: короткодействующие (эксенатид, ликсизенатид) и длительнодействующие (дулаглутид, семаглутид) [71; 85]. Как и сам ГПП-1, эти препараты потенцируют секрецию инсулина в ответ на повышение уровней гликемии, подавляют постпрандиальную секрецию глюкагона, замедляют опорожнение желудка и усиливает чувство насыщения [1; 28; 85]. Они обеспечивают уменьшение уровней гликированного гемоглобина примерно на 1 %, преимущественно за счет уменьшения постпрандиальной гликемии [1; 17; 47]; эти препараты также способствуют умеренному снижению массы тела (на 2-4 кг) [47]. При длительном их использовании развиваются умеренное снижение АД и липидемии [1; 17; 109]. Проблемой при применении этих ценных в органопротекторном отношении препаратов могут явиться их гастроинтестинальные побочные эффекты. Наиболее частым среди них является тошнота, развивающаяся почти у половины больных, она обычно не очень выражена, развивается в начале лечения и часто со временем ослабевает [1; 97; 149]. Тошнота приводит к отмене лечения примерно у 5 % больных [47]. Несколько реже представлены диарея, рвота, запор, абдоминальные боли [97; 149]. Более часто эти проявления представлены в начале лечения, затем они обычно ослабевают в течение нескольких дней или недель [47; 149]. Чаше эти эффекты также наблюдаются при использовании короткодействующих арГПП-1 в сравнении с длительнодействующими. Эти побочные эффекты позволяют ряду

авторов высказывать сомнения в возможности использования арГПП-1 у лиц с СД 2 типа, исходно имеющих желудочно-кишечные заболевания, в т. ч. СРК [1; 149]. Литературные источники, где приводятся данные о применении арГПП-1 у лиц с подобными комбинациями весьма немногочисленны и противоречивы. В постмаркетинговых исследованиях для препаратов этого класса было заподозрено повышение риска развития панкреатита. Причинная связь пока остается неустановленной, полагают возможной роль связанного с уменьшением массы тела повышения моторики желчного пузыря (при наличии сопутствующего калькулеза это может приводить к развитию билиарного панкреатита). В этой связи, применение арГПП-1 не рекомендуется лицам с желчнокаменной болезнью и эпизодами панкреатита в анамнезе [42; 144].

Подводя итог, можно констатировать высокую медицинскую и социальную значимость проблем СД 2 типа, СРК и их комбинации [14; 26; 28; 41; 47]. Оба состояния представлены в общей популяции с высокой частотой, нередко сочетаются между собой, что является важным фактором, ухудшающим качество жизни больных [8; 18; 30; 33]. Проблема СРК, характеризующегося как функциональное заболевание кишечника и «нарушение оси микробиота – кишечник – мозг», остается недостаточно разработанной во многих аспектах, в том числе в отношении сочетания с СД 2 типа [14; 55; 159]. Недостаточно изучены вопросы патогенеза СРК у лиц с СД 2 типа, включая роль провоспалительных факторов, связь кишечных проявлений со степенью выраженности гипергликемии, давностью диабета, наличием и характером микро- и макрососудистых осложнений СД 2 типа. Не установлены критерии прогнозирования течения СРК у лиц с СД 2 типа. Отсутствует согласованная точка зрения на эффективность и безопасность использования разных сахароснижающих средств у обсуждаемой категории больных. Не определены подходы к выбору оптимальных сахароснижающих препаратов при сочетании СД 2 типа с различными вариантами СРК (включая протекающие преимущественно с диареей, запорами, а также смешанные) [39]. Все это позволяет констатировать актуальность изучения проблемы сочетания СД 2 типа и СРК, предпринятого в настоящей работе.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Методы исследования

Под проспективным наблюдением находились 107 больных с СРК в сочетании с СД 2 типа, среди которых были 42 мужчины и 65 женщин в возрасте от 36 до 66 лет (в среднем $48,9 \pm 9,4$ лет). Продолжительность наблюдения за этими больными 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 устанавливали на основании Римских критериев IV пересмотра [35; 95]; при этом учитывали наличие абдоминальной боли, возникающей в среднем по меньшей мере один раз в неделю в течение последних 3-х месяцев (при начале симптомов в течение не менее 6 месяцев до момента установления диагноза), в сочетании с изменениями частоты стула, формы каловых масс и / или уменьшением или усилением абдоминальной боли, связанным с актом дефекации; наличие вздутия живота рассматривали как одно из проявлений СРК, но не считали его обязательным для установления этого диагноза. Наряду с перечисленными клиническими характеристиками для установления диагноза СРК, в соответствии с отечественными и международными рекомендациями, считали необходимым исключение органических поражений кишечника [14; 41]. Учитывали такие «симптомы тревоги», как снижение массы тела, начало симптоматики в пожилом возрасте, появление клинических проявлений по ночам, наличие онкологических и воспалительных заболеваний кишечника у кровных родственников, устойчивая абдоминальная боль, прогрессирующий характер течения клинических проявлений, лихорадка, гепатомегалия, спленомегалия и другие выявляемые изменения внутренних органов, анемия, лейкоцитоз, ускорение СОЭ, стеаторея, полифекалия, скрытая кровь в кале, изменения биохимических параметров крови [14; 41]. При наличии этих клинико-лабораторных нарушений в большинстве случаев из дальнейшего участия в настоящей работе больных исключали; возможность продолжения наблюдения сохраняли лишь за теми, у кого на

основании выполнявшихся дополнительных углубленных исследований, включая колоноскопию и биопсию (проведены в 54 случаях), исключались состояния, которые могут протекать под маской СРК, в т. ч. хронические воспалительные заболевания кишечника, опухолевые процессы, микроскопический колит, целиакия (антитела к глиадину и тканевой трансглутаминазе оценивались в 33 наблюдениях) и другие поражения [14; 41; 56]. Таким образом, у всех включенных в настоящую работу 159 больных с СРК (107 в сочетании с СД 2 типа и 52 – без диабета) органические поражения кишечника были исключены; во всех случаях, как предусмотрено действующими рекомендациями, СРК рассматривали в качестве диагноза исключения [14].

Диагноз СД 2 типа, а также его микрососудистых осложнений (диабетических ретинопатии, нефропатии, нейропатии) устанавливали на основании рекомендаций Российской Ассоциации Эндокринологов [2; 26]. Диагностику коморбидных сердечно-сосудистых нарушений осуществляли в соответствии с рекомендациями экспертов Российского Кардиологического Общества.

У всех больных с СРК оценивали жалобы и анамнез, проводили стандартное объективное исследование. При анализе жалоб обращали особое внимание на наличие и особенности таких клинических проявлений СРК, как диарея (выраженность, связь с временем суток, приемом пищи), запоры, абдоминальная боль (с установлением ее локализации, интенсивности, характера, связи с эмоциональными факторами, приемом пищи, актом дефекации), вздутие, также учитывали жалобы со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, включая тошноту, рвоту, чувство раннего переполнения в эпигастрии, отрыжку кислым [14; 41].

Степень выраженности клинических проявлений СРК устанавливали по опроснику GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale). Шкала GSRS, предложенная шведскими специалистами Svedlung J. и соавт. в 1988 г., является достаточно валидизированной для широкой гастроэнтерологической практики и находит применение для оценки желудочно-кишечной симптоматики и качества

жизни больных при разных патологических состояниях, в том числе при СРК [28; 56]. Ее надежность и чувствительность признана как зарубежными, так и отечественными экспертами [26; 56]. Шкала содержит 15 вопросов, отвечая на каждый из них, больной выбирает баллы от 1 до 7; при этом баллу 1 соответствует отсутствие данного клинического проявления, баллу 2 – минимальная его выраженность (минимальный дискомфорт), баллу 3 – небольшой дискомфорт, баллу 4 – умеренный дискомфорт, баллу 5 – выраженный (от умеренного до сильного), баллу 6 – сильный дискомфорт, баллу 7 – очень сильный дискомфорт. Предлагаемые вопросы сгруппированы в 5 отдельных шкал (кластеров), а именно: абдоминальная боль (вопросы 1, 4 и 5), синдром гастроэзофагеального рефлюкса (вопросы 2 и 3), диспептический синдром (вопросы 6, 7, 8 и 9), диарейный синдром (вопросы 11, 12, 14), синдром запора (вопросы 10, 13, 15). Посиндромный подсчет баллов по шкале GSRS, а также суммарная их оценка (максимальное количество баллов по всем вопросам составляет 105) могут использоваться и в динамике, для оценки эффективности различных лечебных подходов, применяемых в гастроэнтерологической практике. При опросе по шкале GSRS больному задаются вопросы о том, насколько сильно его беспокоили в течение прошедшей недели такие проявления, как: (1) боль в верхней части живота или под ложечкой (учитывая все виды болей); (2) изжога; (3) отрыжка с кислым или горьким привкусом; (4) боли в животе натошак, сопровождающиеся желанием поест; (5) тошнота, возможно в сочетании с болью в животе; (6) урчание в животе; (7) ощущение распираания, переполнения, вздутия в животе; (8) отрыжка воздухом; (9) отхождение газов через кишечник с уменьшением чувства вздутия живота; (10) запоры; (11) учащение стула; (12) неоформленный (кашицеобразный, размягченный, разжиженный) стул; (13) жесткий (крепкий, твердый) стул; (14) потребность безотлагательно опорожнить кишечник, которой было трудно управлять; (15) ощущение того, что кишечник в ходе дефекации не опорожняется полностью. В настоящей работе шкалу GSRS использовали как для оценки симптоматики СРК в начале наблюдения, так и в динамике, для оценки результатов

используемых лечебных программ. Общий балл по шкале GSRS подсчитывали путем суммации баллов по отдельным клиническим проявлениям.

Подробно оценивали характер стула, для чего использовали выделение форм стула по Бристольской шкале. На основании характера изменений стула, в соответствии с Рекомендациями Ивашкина В.Т. и соавт., 2022 г. [14], выделяли варианты СРК: СРК с запором (СРК-З), СРК с диареей (СРК-Д), смешанный вариант СРК (СРК-М), а также неклассифицируемый вариант СРК (СРК-Н). При этом к СРК-З относили случаи, когда более 25 % случаев дефекации характеризовались как 1-2 по Бристольской шкале, и менее 25 % случаев дефекации – как 6-7 по этой шкале. СРК-Д констатировали, если больной сообщал о том, что у него более 25 % случаев дефекации относились к формам стула 6-7 по Бристольской шкале, а к формам 1-2 по этой шкале – менее 25 % случаев дефекаций. К СРК-М относили случаи, когда у больных формы стула 1-2 и 6-7 имелись более чем в 25 % случаев каждая. СРК-Н устанавливали, если у больного имелись диагностические Римские критерии СРК IV пересмотра, но клинические данные не позволяли отнести его к какому-либо из представленных выше трех вариантов СРК [14; 95].

У всех обследуемых лиц выполняли стандартные общеклинические и биохимические лабораторные исследования. Забор венозной крови для исследований производили натощак (≥ 12 ч без приема пищи), больных инструктировали воздерживаться от физического и эмоционального перенапряжения в течение 12 часов и от курения – в течение 3-х часов до исследования. Определение уровней HbA1C, общего холестерина, холестерина ЛПНП и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов, креатинина, мочевой кислоты, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, гамма-глутамил транспептидазы (ГГТ), билирубина (включая общий, прямой и непрямой) выполняли фотометрическим методом с помощью анализатора биохимического фотометрического кинетического АБхФк – 02 – «НПП-ТМ» (Би Ан) и наборов производства Россия и Молдова. Также у всех обследованных лиц определяли содержание в сыворотке крови фруктозамина

(кинетический метод, тест-система «Фруктозамин-UTS», ООО «Эйлитон», Россия), С-пептида (непрямой 2-ступенчатый хемилюминесцентный иммуноанализ – CLIA, DiaSorin, Италия), инсулина (иммунохимический метод с электрохемилюминесцентной детекцией – ECLIA, Roche Diagnostics, Швейцария), ГПП-1 (иммуоферментный анализ, Peninsula Laboratories, США).

Индексы базальной инсулинорезистентности (НОМА-IR) и функции бета-клеток поджелудочной железы (глюкотоксичности) (НОМА-В) оценивали с помощью метода НОМА (homeostasis model assessment) и подсчета индексов НОМА-IR и НОМА-В. При этом использовали формулы [28]:

$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/л)}}{22,5}$$

$$\text{НОМА-В} = \frac{20 \times \text{инсулин натощак (мкЕд/л)}}{\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} - 3,5}$$

С целью исключения наличия целиакии у 33-х больных по общепринятым методикам оценивали уровни антител к глиадину и тканевой трансглутаминазе.

54-м больным для исключения наличия органических поражений кишечника, в соответствии со стандартными требованиями [14; 41; 56], выполняли фиброколоноскопию (колоноскоп «Olympus» CF-20L, Япония, врач Сибилёв А.В.) с биопсией из макроскопически неизмененных участков слизистой оболочки дистального отдела подвздошной кишки, купола слепой кишки, а также сигмовидного отдела толстой кишки. Подготовку к исследованию проводили с помощью раствора полиэтиленгликоля (Макрогол) в стандартном объеме 4 литра. Больным рекомендовали прием раствора полиэтиленгликоля в два приема: 3 литра накануне вечером и 1 литр раствора утром в день исследования. Дробное питье лучше переносилось и лучше очищало кишечник. Прием пищи прекращали в 10 часов вечера накануне исследования. Исследование проводили в положении больного лежа на левом боку со слегка подтянутыми к животу ногами. После осмотра и пальпации области заднего прохода в прямую кишку медленно вводили

колоноскоп. Конец колоноскопа смазывали гелем, содержащим местный анестетик, который обеспечивал гладкое скольжение при продвижении его через анальный канал. Для облегчения введения колоноскопа больного просили натужиться, как при акте дефекации. В ходе фиброколоноскопии определяли состояние слизистой оболочки толстой кишки и терминального отдела подвздошной кишки. Материал для гистологического исследования слизистой оболочки кишечника получали с помощью биопсийных щипцов. Биоптат помещали в 20% раствор формалина с целью фиксации материала. Через 24 часа производили промывку фиксированного материала в проточной воде. После этого выполняли обезвоживание материала в ряде спиртовых растворов (50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 96 %, абсолютный спирт). Обезвоженный материал пропитывали целлоидином в течение 7 дней. Затем из полученных целлоидиновых блоков с помощью микротомного ножа производили срезы нужной толщины. Препараты окрашивали гематоксилином/эозином и альциановым синим.

Всем больным в соответствии со стандартным протоколом выполняли ультразвуковые исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Процедуру проводили натощак, использовали ультразвуковые аппараты «Phillips HDI 5000», с использованием конвексного датчика с частотой 2-5 МГц, «GE LOGIQ V2» с использованием линейного датчика с частотой 10-12 МГц (врачи Пылаева Е.А., Совпель Я.А.). В ходе исследования по общепринятой методике оценивали состояние желчного пузыря, поджелудочной железы, печени, вне- и внутрипеченочных желчных протоков, почек, воротной вены.

Для выявления наличия и особенностей коморбидных факторов в добавление к перечисленным выше исследованиям выполняли осмотры больных специалистами смежного профиля (кардиолог, нефролог, офтальмолог, хирург). Учитывая важную роль диабетической нейропатии в развитии функциональных нарушений кишечника при СД 2 типа (диабетической энтеропатии, СРК), проводили осмотры невролога. При необходимости по общепринятым методикам выполняли соответствующие дополнительные клинико-лабораторные и

инструментальные исследования (определение альбуминурии, офтальмоскопия, оптическая когерентная томография, оценка разных видов чувствительности и др.); стадии коморбидных поражений устанавливались на основании общепринятых классификаций. Всем больным в соответствии со стандартными рекомендациями выполняли эзофагогастродуоденоскопию (аппарат Olympus, врач Глазков Р.Г.), электрокардиографические (электрокардиограф двенадцатиканальный «ЮКАРД-200», врач Деревянко Н.Я.) и эхокардиографические исследования (аппарат диагностический ультразвуковой «Voluson 730 Pro» с каналом доплера, врач Грицкевич О.С.), ультразвуковые исследования брахиоцефальных артерий, оценивали вазореактивность плечевой артерии (ПА) в пробе с реактивной гиперемией (РГ) (GE LOGIQ V2 с использованием линейного датчика с частотой 6-13 МГц, врач Совпель Я.А.).

В соответствии с целью и задачами настоящей работы, в ней выполнено проспективное исследование эффективности и безопасности сахароснижающих препаратов у лиц с СРК и СД 2 типа. Критериями включения в это исследование явились: возраст от 30 до 70 лет, наличие клинических проявлений СРК, соответствующих Римским критериям его диагностики IV пересмотра, наличие СД 2 типа с уровнями HbA1C $\geq 7\%$, использование стандартных немедикаментозных и медикаментозных лечебных подходов, направленных на контроль клинических проявлений СРК, а также немедикаментозных подходов для контроля СД 2 типа, отсутствие общепринятых противопоказаний к назначению применяемых сахароснижающих средств, удовлетворительная приверженность к лечению на предыдущих этапах наблюдения, наличие информированного согласия больных.

Критериями исключения из исследования были: наличие клинико-лабораторных и инструментальных данных об органических заболеваниях кишечника, соответствующих «симптомам тревоги» из отечественных и международных рекомендаций (которые были представлены выше), тяжелое течение диабетических макро- и микрососудистых осложнений (включая выраженную, тяжелую и далеко зашедшую ретинопатию, нефропатию с уровнями скорости клубочковой фильтрации < 30 мл/мин, тяжелую периферическую

нейропатию, в т. ч. с выраженными проявлениями диабетической стопы – Wagner > 2 степени, хроническую сердечную недостаточность III-IV функциональных классов, перенесенный в течение последних 2 месяцев острый коронарный синдром / инфаркт миокарда либо инсульт, неконтролируемую артериальную гипертензию, тяжелые нарушения ритма или проводимости), злокачественные новообразования, невозможность регулярных посещений врача, наличие в анамнезе алкоголизма, наркомании, психических расстройств.

Все 107 больных с сочетанием СРК и СД 2 типа удовлетворяли перечисленным выше критериям включения, у всех этих лиц отсутствовали критерии исключения, с учетом чего все они вошли в исследование эффективности и безопасности сахароснижающих препаратов. Протокол этого исследования (одобренного локальной комиссией по биоэтике ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России протокол № 1 от 08 февраля 2024 г.) схематично представлен на рисунке.

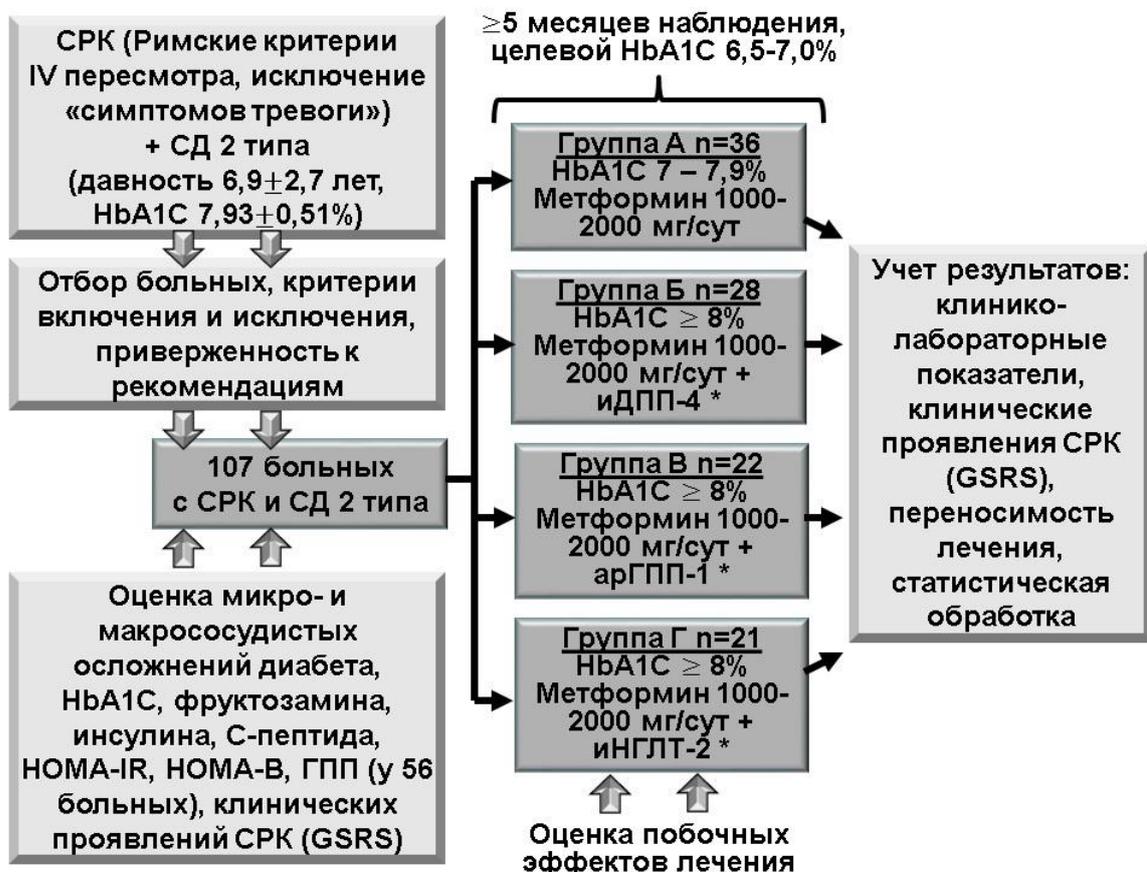


Рисунок 2.1 – Схема протокола исследования эффективности и безопасности сахароснижающих препаратов у лиц с СРК и СД 2 типа

Как видно из этого рисунка, после учета критериев включения и исключения, а также сведений о приверженности к врачебным рекомендациям по данным анамнеза, у всех больных оценивали клинико-лабораторные показатели, определяли особенности клинических проявлений СРК (включая их выраженность по шкале GSRS), а также особенности диабета (в т. ч. его давность, степень компенсации, стандартные метаболические индексы, наличие и выраженность микро- и макрососудистых осложнений).

Все больные получали полноценные и соответствующие современным рекомендациям по лечению как СРК, так и СД 2 типа, советы по изменениям образа жизни, включая режим питания, физической активности, отказ от курения и др. С учетом индивидуальных особенностей клинической картины, назначали лечебные подходы, направленные на коррекцию таких проявлений СРК, как диарея, запоры, абдоминальная боль, вздутие и др. Лицам, имевшим диабетические макро- и микрососудистые осложнения, назначали адекватную и предусмотренную отечественными и международными рекомендациями органопротекторную терапию, включая использование гипотензивных, гиполипидемических, антитромботических и иных необходимых классов лекарственных препаратов. Соответствующую органопротекторную терапию в полном объеме проводили также больным, еще не имевшим диабетических сосудистых и почечных осложнений, но относящимся к категориям высокого и очень высокого риска их развития.

Всех больных наблюдали проспективно. Выбор сахароснижающих средств зависел от исходных уровней HbA1C, также учитывались особенности клинической картины СРК и СД 2 типа и индивидуальные предпочтения больных. При этом группу А (36 человек – 33,6 % от общего количества лиц с СРК и СД 2 типа) составили больные с исходными уровнями HbA1C 7,0-7,9 %, у которых в качестве сахароснижающего лечения использовали монотерапию метформином в дозах 1000-2000 мг/сут (предпочтение отдавали формам с пролонгированным высвобождением препарата). В группу Б вошли 28 (26,1 % от общего количества) больных с начальным уровнем HbA1C \geq 8,0 %, им назначали комбинацию

метформина (в тех же дозах) с представителем иДПП-4 – саксаглиптином в стандартной дозе 5 мг/сут. Группу В составили 22 больных (20,6 %) с начальным уровнем $HbA1C \geq 8,0$ %, которым назначали комбинацию метформина (в тех же дозах) 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). И наконец, в группу Г входил 21 (19,0 %) 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. Целевыми уровнями $HbA1C$ в процессе лечения во всех группах считали величины 6,5-7,0 %. Продолжительность наблюдения составила не менее 5 месяцев. В ходе лечения предусматривались визиты больных к врачу (через 2 недели от начала, затем – ежемесячно) с целью подбора дозировок препаратов и оценки их переносимости. При завершении наблюдения вновь выполняли определение клинико-лабораторных параметров, клинических проявлений СРК и СД 2 типа, оценивали эффективность и безопасность лечения, проводили статистическую обработку результатов.

В случае развития или нарастания на фоне проводимого сахароснижающего лечения таких клинических проявлений СРК, как тошнота, отрыжка, вздутие, диарея, запор, абдоминальная боль, старались их преодолеть дополнительной оптимизацией лечения, направленного на контроль этих изменений. Для этого наряду с усилением рекомендаций по изменению образа жизни (стандартных для СРК) использовали регуляторы моторики (тримебутин), пробиотики различного состава (линекс, лактофитрум, энтерол, хилак-форте и др.), антисекреторные препараты (ингибиторы протонной помпы), ферментные средства, слабительные, а также препараты для контроля психоэмоционального статуса (противотревожные, в части случаев – антидепрессанты, среди которых в основном – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина). При необходимости временно уменьшали дозу метформина, а при недостаточной эффективности этой меры – и дозы других сахароснижающих средств (с осторожностью, при тщательном контроле и самоконтроле гликемии).

Результаты сахароснижающего лечения сопоставляли с исходными клинико-лабораторными и инструментальными показателями больных. С целью установления критериев эффективности сахароснижающей терапии среди завершивших исследование больных были отобраны такие, у которых лечение оказалось более эффективным и безопасным. В эту группу относили лиц, у которых на фоне лечения: (1) отмечалось отчетливое благоприятное воздействие на клинические проявления СРК (со снижением суммарного балла по шкале GSRS $>$ медианы (Me) от исходного); (2) имела место благоприятная динамика $HbA1C$ ($> Me$), индексов НОМА-IR ($> Me$) и НОМА-B ($> Me$); и (3) отсутствовало развитие гастроэзофагеальных побочных эффектов значительной выраженности (т.е. максимальное повышение суммарного балла GSRS $< Me$).

Для упорядочения сбора клинико-лабораторных и инструментальных данных и унификации процесса наблюдения за больными была разработана формализованная карта пациента, утвержденная, как и весь протокол исследования, локальной комиссией по биоэтике (см. рисунок 2.2).

| | | | |
|---|--|---|--|
| Анкетные данные: ФИО _____ N истории болезни _____ Возраст _____ Пол _____ Диагноз _____ Индекс массы тела _____ | | СРК, особенности: Жалобы _____ Анамнез _____ Боль в животе, характер, сколько раз в нед _____ Связь с дефекацией _____ «Симптомы тревоги» (снижение массы тела и др) _____ Форма стула (Бристольская шкала) _____ Баллы по опроснику GSRS _____ Препараты, используемые для контроля СРК _____ | |
| СД 2 типа, особенности: Давность _____ $HbA1C$ _____ Сахароснижающие препараты ранее _____ Ретинопатия _____ Нефропатия _____ Нейропатия _____ С/с заболевания _____ | | Общеклинические и биохимические: Гемоглобин _____ Глюкоза, креатинин, билирубин, липиды, трансаминазы _____ _____ | |
| ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ: | | | |
| Критерии включения: _____ _____ | | Препараты, дозы, длительность: Метформин _____ ИДПП-4 (саксаглиптин) _____ арГПП-1 (лираглутид, эксенатид) _____ иНГЛТ-2 (дапаглифлозин) _____ | |
| Критерии исключения: _____ _____ | | Оценка эффективности лечения : Глюкоза, $HbA1C$ _____ ИМТ _____ Клинические проявления СРК _____ Баллы по опроснику GSRS _____ | |
| | | Оценка побочных эффектов: Название _____ Привел к отмене / снижению дозы _____ | |

Рисунок 2.2 – Схема формализованной карты истории болезни больного с СРК в сочетании с СД 2 типа

Эта карта наряду со стандартными разделами, такими как анкетные данные, анамнез, результаты проведенных исследований в динамике, включала также данные проспективного наблюдения за больными в процессе оценки эффективности и безопасности использования различных сахароснижающих лекарственных препаратов. В последующем данные из формализованных карт переносились в электронные таблицы Microsoft Excel 2016, которые затем использовались для математической обработки результатов.

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 непрерывных значений при парных сравнениях в случае нормального распределения признаков использовали t-критерий Стьюдента, а в случае распределения, отличающегося от нормального – непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для определения критериев прогнозирования клинических проявлений СРК при его сочетании с СД 2 типа, а также для установления критериев эффективности и безопасности сахароснижающей терапии у больных с сочетанием СРК и СД 2 типа применяли критерий ϕ – угловое преобразование Фишера с сопоставлением выборок по процентным долям и построением таблиц сопряженности, а также критерий χ^2 (хи-квадрат Пирсона). Достоверность различий во всех случаях устанавливали при величинах $p < 0,05$.

2.2 Характеристика больных

Под наблюдением находились 107 больных с СРК в сочетании с СД 2 типа, контрольные группы составили 52 больных с СРК без диабета и 50 практически здоровых лиц. Наличие СРК во всех случаях устанавливали как «диагноз исключения». Продолжительность наблюдения за больными составила $10,4 \pm 2,7$

месяцев. В таблице 2.1 показана характеристика обследованных лиц по полу и возрасту.

Таблица 2.1 – Характеристика обследованных лиц по полу и возрасту, абсолютное количество и (в скобках) процент от общего количества в группе

| Показатели | Больные с СРК и СД 2 типа | Больные с СРК без диабета | Здоровые |
|---------------------|------------------------------|------------------------------|------------|
| Всего обследованных | 107 (100,0) | 52 (100,0) | 50 (100,0) |
| Мужчины | 42 (39,3) | 21 (40,4) | 19 (38,0) |
| Женщины | 65 (60,7) | 31 (59,6) | 31 (62,0) |
| Возраст 36-45 лет | 29 (27,1) | 21 (40,4) | 18 (36,0) |
| Возраст 46-55 лет | 51 (47,7) | 20 (38,5) | 21 (42,0) |
| Возраст 56-66 лет | 27 (25,2) | 11 (21,1) | 11 (22,0) |

Примечание. Статистически значимые различия между группами по полу и возрасту отсутствуют, $p > 0,05$.

Как видно из этой таблицы, среди больных с СРК и СД 2 типа доля мужчин составила 39,3 %, женщин – 60,7 %, что существенно не отличалось от распределения по полу в группах как с СРК без диабета (соответственно, 40,4 % и 59,6 %), так и практически здоровых лиц (соответственно, 38,0 % и 62,0 %), $p > 0,05$.

При анализе в возрастных подгруппах отмечено, что среди больных с СРК и СД 2 типа лица в возрасте 36-45 лет составили 27,1 %, в возрасте 46-55 лет – 47,7 %, и в возрасте 56-66 лет – 25,2 %. В группах лиц с СРК без диабета и здоровых более низкими оказались доли тех, кто был в возрасте 36-45 лет (соответственно 40,4 % и 36,0 %) и ниже – тех, кто относился к возрасту 46-55 лет (соответственно 38,5 % и 42,0 %); в то же время достоверных отличий в распределении по возрасту между обследованными группами установлено не было, $p > 0,05$.

Средние значения давности клинических проявлений СРК (по данным анамнеза больных) в группе лиц с СД 2 типа оказались статистически значимо больше ($18,4 \pm 3,4$ месяца), чем среди тех, у кого диабет отсутствовал ($10,6 \pm 2,2$

месяца), $p < 0,05$. Общая клинико-лабораторная характеристика обследованных лиц представлена в таблице 2.2. Как видно из представленной таблицы, выделенные группы не имели статистически значимых отличий в средних величинах возраста, а также уровнях билирубина, все $p > 0,05$. Средний возраст больных с СРК с СД 2 типа составил $48,9 \pm 9,4$ лет; лица с СРК без диабета оказались в среднем несколько младше ($43,7 \pm 6,8$ лет), как и здоровые лица ($45,4 \pm 7,2$ лет), однако различия между группами степени статистической достоверности не достигли, $p > 0,05$. В то же время, по другим вошедшим в эту таблицу параметрам отчетливые различия между группами имелись. Так, средние значения ИМТ в обеих группах лиц с СРК ($32,5 \pm 2,3$ кг/м² при СД 2 типа и $29,6 \pm 2,1$ кг/м² – без диабета) оказались достоверно выше, чем у здоровых ($27,4 \pm 1,7$ кг/м²), кроме того, величина этого показателя у больных с СРК и СД 2 типа также значимо превосходила таковую у лиц с СРК без диабета, $p < 0,05$. Обращают на себя внимание отмеченные многочисленные отличия между группами лиц с СД 2 типа и без него по величинам параметров азотемии, урикемии, липидемии, а также печеночных ферментов, что может отражать наличие у части больных с диабетом таких ассоциированных коморбидных состояний, как диабетическая нефропатия, атеросклеротические сердечно-сосудистые нарушения, НАЖБП.

Таблица 2.2 – 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 | $48,9 \pm 9,4$ | $43,7 \pm 6,8$ | $45,4 \pm 7,2$ |
| Индекс массы тела, 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 | $0,89 \pm 0,16$ * ** | $1,09 \pm 0,19$ | $1,12 \pm 0,13$ |

Продолжение таблицы 2.2

| | | | |
|----------------------------|---------------|--------------|-------------|
| Триглицериды, ммоль/л | 1,67 ± 0,23 * | 1,47 ± 0,28 | 1,29 ± 0,21 |
| АСТ, Ед/л | 30,3 ± 4,6 * | 27,6 ± 5,4 | 24,3 ± 4,4 |
| АЛТ, Ед/л | 31,2 ± 5,3 * | 28,9 ± 5,4 | 25,6 ± 5,1 |
| Щелочная фосфатаза, Ме/л | 68,6 ± 8,9 * | 57,2 ± 8,5 | 51,2 ± 9,3 |
| ГГТ, Ед/л | 39,3 ± 6,0 * | 32,4 ± 5,1 | 30,6 ± 4,3 |
| Билирубин общий, мкмоль/л | 15,85 ± 2,41 | 14,63 ± 2,34 | 12,4 ± 2,23 |
| Билирубин прямой, мкмоль/л | 3,21 ± 0,53 | 2,55 ± 0,61 | 2,47 ± 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, $p < 0,05$.

Так, среди больных с СРК и СД 2 типа в сравнении с лицами с СРК без диабета и со здоровыми достоверно выше оказались средние уровни креатинина сыворотки крови (соответственно $127,3 \pm 15,6$ против $111,3 \pm 14,1$ и $106,5 \pm 13,2$ мкмоль/л), мочевой кислоты ($362,5 \pm 53,7$ против $334,1 \pm 51,4$ и $302,3 \pm 43,5$ ммоль/л), общего холестерина ($6,23 \pm 0,57$ против $5,36 \pm 0,51$ и $5,29 \pm 0,43$ ммоль/л) и холестерина ЛПНП ($4,49 \pm 0,37$ против $3,76 \pm 0,31$ и $3,63 \pm 0,27$ ммоль/л), при этом отчетливо ниже были концентрации холестерина ЛПВП ($0,89 \pm 0,16$ против $1,09 \pm 0,19$ и $1,12 \pm 0,13$ ммоль/л), все $p < 0,05$. Кроме того, у больных с СРК с СД 2 типа статистически значимо выше в сравнении со здоровыми были уровни триглицеридов ($1,67 \pm 0,23$ против $1,29 \pm 0,21$ ммоль/л), АСТ ($30,3 \pm 4,6$ против $24,3 \pm 4,4$ ммоль/л), АЛТ ($31,2 \pm 5,3$ против $25,6 \pm 5,1$ ммоль/л), щелочной фосфатазы ($68,6 \pm 8,9$ против $51,2 \pm 9,3$ Ме/л) и гамма-глутамил транспептидазы (ГГТ) ($39,3 \pm 6,0$ против $30,6 \pm 4,3$ ммоль/л), $p < 0,05$.

Не лишено интереса, что больные с СРК без диабета по ряду изученных показателей занимали «промежуточное» положение по отношению к лицам двух других групп (см. табл. 2.2). Так, у них выше в сравнении со здоровыми, но ниже в сравнении с больными с СРК с СД 2 типа оказались уровни мочевой кислоты, триглицеридов и печеночных показателей; в части случаев различия по этим

параметрам достигали степени статистической достоверности, в других – просматривались лишь в виде тенденции. Эти биохимические особенности могут быть связаны с тем, что среди лиц с СРК без диабета могли присутствовать такие, у которых общепринятые критерии диагностики СД 2 типа отсутствовали, но имелась предрасположенность к развитию диабета («предиабет») и сопряженных с ним метаболических изменений.

В таблице 2.3 показаны некоторые данные эзофагогастродуоденоскопии и ультразвукового исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства у больных с СРК, как с СД 2 типа, так и без диабета.

Таблица 2.3 – Некоторые результаты эзофагогастродуоденоскопии и ультразвукового исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства у больных с СРК, абсолютное количество и (в скобках) процент от общего количества в группе

| Показатели | СРК с СД 2 типа (n = 107) | СРК без диабета (n = 52) |
|--|------------------------------|-----------------------------|
| <i>Данные эзофагогастродуоденоскопии:</i> | | |
| • поверхностный гастрит / дуоденит | 38 (35,5)* | 12(23,1) |
| • эрозии слизистой желудка | 6 (5,6) | 3 (5,7) |
| • эрозии слизистой 12-перстной кишки | 11 (10,3) | 5 (9,6) |
| <i>Данные ультразвукового исследования:</i> | | |
| • утолщение стенки желчного пузыря | 26 (24,3) | 10(19,2) |
| • дискинезия желчного пузыря | 31 (28,9)* | 9 (17,3) |
| • стеатоз печени | 37 (34,6)* | 6 (11,5) |
| • уплотнение паренхимы поджелудочной железы | 41 (38,3)* | 13(25,0) |
| • расширение вирсунгова протока | 14 (13,1)* | 3 (5,7) |
| • дилатация чашечно-лоханочной системы почек | 32 (29,9)* | 5 (9,6) |
| • увеличение размера почек | 28 (26,2)* | 2 (3,8) |
| • нефроптоз | 14 (13,1) | 6 (11,5) |

Примечание. * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$

Как видно из этой таблицы, группы больных с СРК с СД 2 типа и СРК без диабета статистически значимо не различались в отношении долей лиц с эрозиями слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, $p > 0,05$. Доля лиц, имевших поверхностный гастрит / дуоденит оказалась отчетливо выше среди больных с СД 2 типа в сравнении с лицами без диабета (35,5 % против 23,1 %), $p < 0,05$. Эти группы не отличались значимо также по распространенности таких признаков, как утолщение стенки желчного пузыря и нефроптоз. В то же время, по целому ряду особенностей, выявляемых при ультразвуковом исследовании, различия между этими группами имели место, что, вероятно, отражает наличие у лиц с СД 2 типа ассоциированных с ним в ряде случаев структурных изменений поджелудочной железы, а также НАЖБП и диабетической нефропатии.

Так, у лиц с СРК и СД 2 типа в сравнении с больными СРК без диабета достоверно более высокими оказались доли тех, у кого регистрировались дискинезия желчного пузыря (28,9 % против 17,3 %), стеатоз печени (34,6 % против 11,5 %), уплотнение паренхимы поджелудочной железы (38,3 % против 25,0 %) и расширение вирсунгова протока (13,1 % против 5,7 %), а также дилатация чашечно-лоханочной системы почек (29,9 % против 9,6 %) и увеличение их размера (26,2 % против 3,8 %), все $p < 0,05$.

Далее охарактеризованы особенности диабета и ассоциированных с ним макро-и микрососудистых осложнений у больных с сочетанием СРК и СД 2 типа. Общая характеристика СД 2 типа и его коморбидностей представлена в таблице 2.4.

Как видно из этой таблицы, наблюдавшаяся когорта больных с сочетанием СРК и СД 2 типа характеризовалась развернутым течением диабета, причем у многих больных были представлены разнообразные коморбидные состояния. Так, давность диабета ≥ 7 лет имела место в 54,2 % случаев; средняя продолжительность СД 2 типа от момента его диагностики составила $6,9 \pm 2,7$ лет.

Таблица 2.4 – Общая характеристика диабета и ассоциированных с ним коморбидностей у лиц с СРК и СД 2 типа, абсолютное количество больных и процент от их общего количества в группе

| Показатели | Количество больных | |
|---|--------------------|-------|
| | Абсолютное | % |
| Всего больных с СРК и СД 2 типа | 107 | 100,0 |
| Давность диабета ≥ 7 лет | 58 | 54,2 |
| HbA1C $\geq 8,0\%$ | 71 | 66,3 |
| Артериальная гипертония | 52 | 48,6 |
| Хроническая ишемическая болезнь сердца | 45 | 42,1 |
| Перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе | 28 | 26,2 |
| Фибрилляция предсердий | 13 | 12,1 |
| Хроническая сердечная недостаточность | 19 | 17,8 |
| Диабетическая нефропатия | 35 | 32,7 |
| Диабетическая ретинопатия | 32 | 29,9 |
| Диабетическая полинейропатия | 24 | 22,4 |
| Перенесенный мозговой инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе | 18 | 16,8 |
| Диабетическая стопа | 11 | 10,3 |
| НАЖБП | 37 | 34,6 |
| Гипотиреоз | 22 | 20,6 |

Уровни HbA1C $\geq 8,0\%$ имелись у 66,3% больных, что свидетельствует о недостаточном внимании к достижению и поддержанию гликемического контроля у многих больных на предыдущих этапах лечения. Косвенным свидетельством этого может служить и довольно высокая для лиц в среднем возрасте около 50 лет с умеренной средней давностью СД 2 типа частота сердечно-сосудистых и иных нарушений, выявленных у этих больных. Суммарно какие-либо кроме СРК и СД 2 типа коморбидные состояния (из перечисленных в таблице 2.4) имелись у

большинства больных (84 человека – 78,5 % от их общего количества). В 48,6 % наблюдениях была представлена артериальная гипертония (преимущественно относящаяся ко 2 степени и II стадии), в 42,1 % имелась хроническая ишемическая болезнь сердца (26,2 % больных переносили ранее инфаркты миокарда, а 26 человек – 24,3 % были стентированы). Различные формы фибрилляции предсердий были представлены в 12,1 % случаев, хроническая сердечная недостаточность – в 17,8 % (в том числе ПА стадии в 13 случаях и ПБ стадии – в 6 случаях). В 32,7 % наблюдений имелась диабетическая нефропатия (уровни скорости клубочковой фильтрации составляли > 60 мл/мин в 82 случаях, были в пределах 30-60 мл/мин в 18 и 20-30 мл/мин в 7 случаях). Диабетическая ретинопатия была у 29,9 % больных (в том числе у 11 она характеризовалась как пролиферативная). Диабетическая периферическая полинейропатия отмечалась в 22,4 % наблюдений, перенесенные мозговые инсульты или транзиторные ишемические атаки в анамнезе фиксировались в 16,8 %, клинические проявления диабетической стопы имелись в 10,3 %, гипотиреоз был представлен в 20,6 % наблюдений.

Таблица 2.5 показывает доли лиц с различными структурно-функциональными сердечно-сосудистыми нарушениями, выявляемыми по данным эхокардиографического исследования, ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий и пробы с реактивной гиперемией среди трех групп обследованных, включая больных с СРК с СД 2 типа, СРК без диабета и здоровых лиц. Как видно из этой таблицы, больные с СРК с СД 2 типа демонстрировали отличия в сравнении с другими группами по всем представленным в этой таблице показателям, что отражает высокую распространенность среди лиц с диабетом как артериальной гипертонии, так и атеросклеротических сердечно-сосудистых поражений. При этом среди больных с СРК с СД 2 типа по сравнению с лицами с СРК без диабета и здоровыми не только были статистически значимо более высокими доли лиц с гипертрофией ЛЖ и с диастолической его дисфункцией, но эти нарушения были и более значительными по степени выраженности. Систолическая дисфункция ЛЖ с уровнями его ФВ менее 40 % у лиц с СРК с СД 2 типа была в 12,1 % случаев, значительное утолщение комплекса интима-медиа

общей сонной артерии отмечено в 30,8% наблюдений; в двух других группах эти нарушения не были отмечены ни у одного из больных. Значительно более высокими среди больных с диабетом в сравнении с двумя другими группами оказались и доли лиц с наличием атеросклеротических бляшек в общих сонных артериях и с отсутствием нормального ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, все $p < 0,05$.

Таблица 2.5 – Структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы у обследованных лиц, абсолютное количество больных и процент от их общего количества в группе

| Показатели | СРК с СД 2 типа (n=107) * | СРК без диабета (n=52) | Здоровые (n=50) |
|---|------------------------------|---------------------------|--------------------|
| Гипертрофия ЛЖ: всего | 46 (43,0) | 11 (21,1) | 2 (4,0) |
| • концентрическая | 39 (36,4) | 10 (19,2) | 2 (4,0) |
| • эксцентрическая | 7 (6,6) | 1 (1,9) | - |
| • умеренная | 34 (31,8) | 11 (21,1) | 2 (4,0) |
| • выраженная | 12 (11,2) | - | - |
| Диастолическая дисфункция ЛЖ: | | | |
| • всего | 53 (49,5) | 13 (25,0) | 3 (6,0) |
| • I тип | 39 (36,4) | 13 (25,0) - | 3 (6,0) |
| • II тип | 10 (9,3) | - | - |
| • III тип | 4 (3,8) | - | - |
| Систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ < 40%) | 13 (12,1) | - | - |
| Толщина КИМ общей сонной артерии $\geq 1,0$ мм | 33 (30,8) | - | - |
| Атеросклеротические бляшки в общих сонных артериях | 45 (42,1) | 14 (26,9) | 12 (24,0) |
| Отсутствие нормального ответа ПА в пробе с РГ [#] | 71 (66,3) | 16 (30,8) | 10 (20,0) |

Примечания: * – различия по всем показателям между группой СРК с СД 2 типа и другими группами достоверны, $p < 0,05$; # – нет прироста ее диаметра более чем на 10% в сравнении с исходной величиной.

Завершая изложение характеристики обследованных лиц, можно следующим образом суммировать материал данной главы.

- Группы больных с СРК с СД 2 типа, СРК без диабета и здоровых лиц существенно не различались в распределении по половым и возрастным группам, а также в средних значениях возраста.

- В то же время, больные с СРК и СД 2 типа, в сравнении с обеими контрольными группами имели более высокие значения 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 (атеросклероз, нефропатия, стеатоз печени).

- У больных СРК при наличии СД 2 типа в сравнении с его отсутствием более высокими были доли лиц с такими ультразвуковыми особенностями, как стеатоз печени, уплотнение паренхимы поджелудочной железы, расширение вирсунгова протока, дилатация чашечно-лоханочной системы почек, увеличение размера почек.

- Больные с СРК с СД 2 типа характеризовались развернутым течением диабета, причем у многих больных были представлены разнообразные коморбидные состояния, спектр и выраженность которых соответствовали значениям, ожидаемым при достаточно значимой давности диабета и нередко отсутствию должного внимания к контролю гипергликемии на предыдущих этапах.

ГЛАВА 3

КЛИНИЧЕСКИЕ, ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

3.1 Характеристика жалоб больных и вариантов СРК

Сравнительная характеристика жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта, которые предъявляли лица с СРК, включая больных как с СД 2 типа, так и без диабета, вошедшие в данное исследование, представлена в таблице 3.1.

Клиническая картина СРК у лиц с СД 2 типа в сравнении с больными без диабета характеризовалась более высокой распространенностью как диареи, так и запоров, абдоминальной боли и вздутия, а также более значительной выраженностью диареи, более высокими долями ночной и постпрандиальной диареи, большей выраженностью запоров и интенсивностью абдоминальной боли, отчетливо более высокой частотой связи абдоминальной боли с эмоциональным фактором, приемом пищи и с актом дефекации.

Таблица 3.1 – Сравнительная характеристика жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта у лиц с СРК, абсолютное количество и (в скобках) процент от общего количества в группе

| Жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта | СРК с СД 2 типа (n = 107) | СРК без диабета (n = 52) |
|--|---------------------------|--------------------------|
| Тошнота / рвота | 24 (22,4) * | 8 (15,4) |
| Изжога | 21 (19,6) * | 5 (9,6) |
| Чувство раннего переполнения | 19 (17,7) | 8 (15,4) |
| Отрыжка кислым | 14 (13,1) | 7 (13,4) |
| Диарея: всего | 91 (85,0) * | 38 (73,0) |
| • < 25% дефекаций | 29 (27,1) * | 5 (9,6) |
| • ≥ 25% дефекаций | 62 (57,9) | 33 (63,4) |
| • ночная | 14 (13,1) * | 3 (5,8) |
| • постпрандиальная | 21 (19,6) * | 4 (7,6) |

Продолжение таблицы 3.1

| | | |
|--------------------------------------|-------------|-----------|
| Запоры: всего | 61 (57,0) * | 25 (48,1) |
| • < 25% дефекаций | 12 (11,2) | 6 (11,5) |
| • ≥ 25% дефекаций | 49 (45,8) * | 19 (36,6) |
| Абдоминальная боль: всего | 68 (63,5) * | 27 (51,9) |
| • по локализации: правый фланк | 11 (10,3) | 6 (11,5) |
| ➤ преимущественно левый фланк | 14 (13,1) | 5 (9,6) |
| ➤ мезогастрий | 14 (13,1) | 7 (13,5) |
| ➤ диффузная | 29 (27,0) * | 9 (17,3) |
| • по интенсивности: < 15 баллов GSRS | 21 (19,6) * | 20 (38,4) |
| • ≥ 15 баллов GSRS | 47 (43,9) * | 7 (13,5) |
| • связана с эмоциями | 48 (44,9) * | 13 (25,0) |
| • связана с приемом пищи | 28 (26,1) * | 6 (11,5) |
| • связана с дефекацией | 43 (40,2) * | 10 (19,2) |
| Вздутие | 84 (78,5) * | 28 (53,8) |

Примечание. * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$

Так, в целом диарея была представлена среди лиц с СРК с СД 2 типа в 85,0 % наблюдений, среди больных с СРК без диабета – в 73,0 %; диарея, составляющая < 25% всех актов дефекации, соответственно, в 27,1 % и 9,6 %; ночная диарея – в 13,1% и 5,8%; постпрандиальная диарея – в 19,6% и 7,6%, все $p < 0,05$. Доли лиц с запорами среди больных с СД 2 типа составляли в целом 57,0%, среди лиц без диабета – 48,1 %; лиц с запорами, представленными в ≥25% всех актов дефекации, соответственно 45,8 % и 36,6 %, также $p < 0,05$. Общая доля лиц с абдоминальной болью составила среди больных с диабетом 63,5 %, без диабета – 51,9 %, $p < 0,05$. Абдоминальная боль при наличии диабета в сравнении с его отсутствием чаще имела диффузный характер (27,0 % против 17,3 %), более значительную выраженность (43,9 % против 13,5 %), связь с эмоциональными факторами (44,9 % против 25,0 %), с приемом пищи (26,1 % против 11,5 %), с актом дефекации (40,2 % против 19,2 %), все $p < 0,05$. Здесь отметим весьма высокую долю лиц, которые в обеих группах демонстрировали связь абдоминальной боли с эмоциональными

переживаниями (особенно у лиц с СД 2 типа), во многих этих случаях больные отмечали и связь начала клинических проявлений СРК с тяжелыми психоэмоциональными стрессами; все это может быть объяснено сложной социально-политической обстановкой в условиях затяжного многолетнего вооруженного противостояния в нашем регионе. Доля лиц со вздутием среди больных с СРК и СД 2 типа составила 78,5 % против 53,8 % среди больных СРК без диабета, $p < 0,05$.

На рисунке 3.1 представлено подразделение на варианты СРК среди больных с СД 2 типа и без диабета.

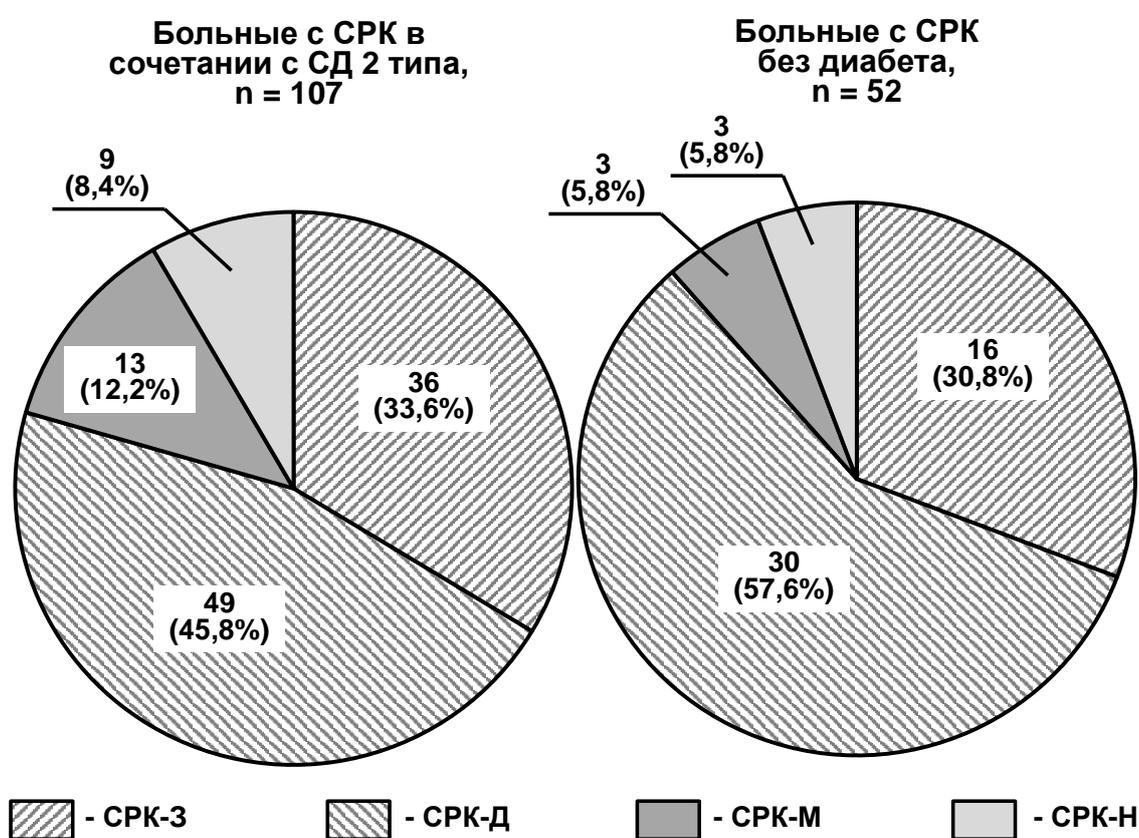


Рисунок 3.1 – Варианты СРК среди больных с СД 2 типа и без диабета, абсолютное количество и (в скобках) процент от общего количества в группе

Примечание. Различия в распределении на варианты СРК между группами лиц с наличием и отсутствием диабета достоверны, $p < 0,05$.

У лиц как с СД 2 типа, так и без диабета наиболее распространенным вариантом был СРК-Д (соответственно 45,8 % и 57,6 % случаев), несколько реже был представлен СРК-З (соответственно 33,6 % и 30,8 %), существенно меньшими были доли лиц с СРК-М (соответственно 12,2 % и 5,8 %) и с СРК-Н (соответственно

8,4 % и 5,8 %). При сравнении этих групп отмечено, что среди лиц с СРК с СД 2 типа отчетливо выше, чем у больных с СРК без диабета оказались доли тех, кто имел варианты СРК-Д и СРК-М (различия в распределении вариантов СРК между группами с диабетом и без него были достоверными, $p < 0,05$).

Проведен анализ особенностей жалоб больных в зависимости от вариантов СРК. При этом было отмечено, что лица с СРК в сочетании с СД 2 типа, в сравнении с теми, у кого был СРК без диабета, как в целом, так и при отдельных вариантах СРК демонстрировали более высокие доли больных с ночной и постпрандиальной диареей, а также с абдоминальной болью выраженной степени и связанной с эмоциональными факторами, приемом пищи и с актом дефекации, что представлено на рисунках 3.2-3.6. Существенно, что в отличие от СРК без диабета больные с СРК с СД 2 типа демонстрировали различия долей лиц с разными особенностями абдоминальной боли, которые зависели от варианта СРК (так, некоторые из этих особенностей оказались более частыми при СРК-Д в сравнении с СРК-З, другие имели обратную тенденцию).

На рисунке 3.2 показаны доли больных с СРК-Д с СД 2 типа и без него, которые указывали на наличие у них ночной диареи и диареи, имеющей связь с приемом пищи. Как видно из этого рисунка, процент таких больных оказался достоверно более высоким среди лиц, имевших СРК с СД 2 типа в сравнении с теми, у кого СРК не сочетался с диабетом: соответственно, ночная диарея при наличии СД 2 типа – в 24,5 % случаев, при отсутствии диабета – в 10,0 %, постпрандиальная диарея – в 36,7 % и в 13,3 % наблюдений, все $p < 0,05$.

Рисунок 3.3 демонстрирует сравнение долей больных, указывающих на выраженный характер абдоминальной боли, между группами лиц с СД 2 типа и без диабета, как в целом, так и по отдельным вариантам СРК.

Как видно из этого рисунка, процент тех, у кого имелась выраженная абдоминальная боль, оказался выше у больных СРК с диабетом в сравнении с СРК без диабета, что прослеживалось как для СРК в целом, так и для всех его вариантов. Так, подобная зависимость отмечена и для СРК в целом (с выраженной абдоминальной болью 43,9 % больных с диабетом и лишь 13,5 % – без диабета),

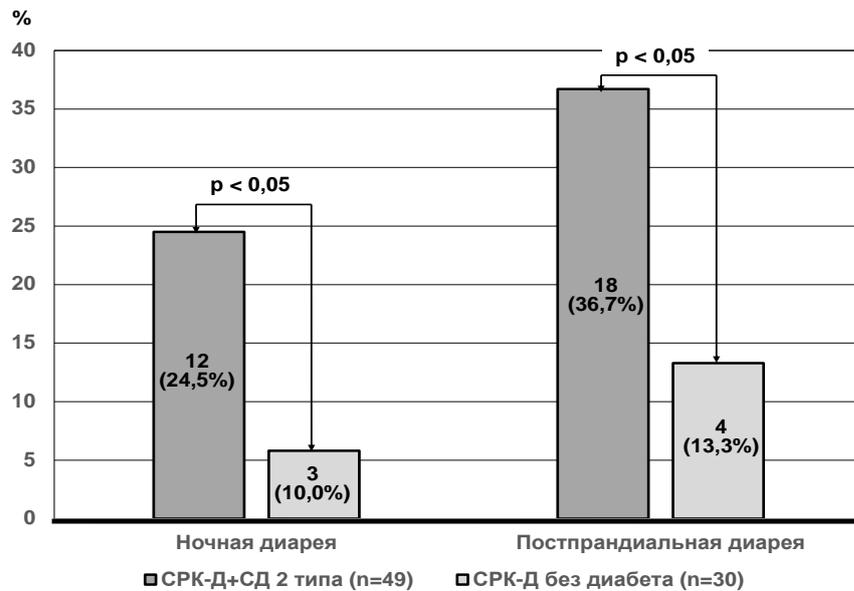


Рисунок 3.2 – Доли лиц с CRP-D с СД 2 типа и без него (в целом и по вариантам CRP), имеющие ночную и постпрандиальную диарею (абс., % от общего количества в группе)

Примечание. Стрелки указывают достоверность различий, $p < 0,05$.

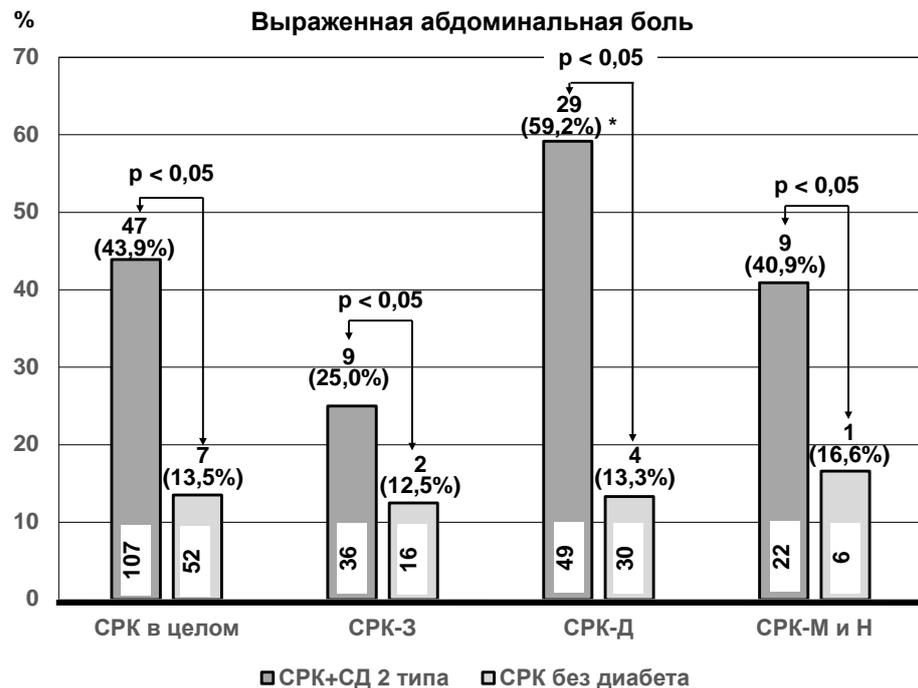


Рисунок 3.3 – Доли лиц с CRP с СД 2 типа и без него (в целом и по вариантам CRP), сообщающих о выраженной абдоминальной боли (абс., % от общего количества в группе)

Примечания: внизу каждого столбика указаны абсолютные количества больных в группах; стрелки указывают достоверность различий, $p < 0,05$;

* – различия между долями больных с выраженной абдоминальной болью между группами лиц с СД 2 типа с CRP-D и CRP-3 достоверны, $p < 0,05$.

и для СРК-З (соответственно, 25,0 % и 12,5 %), и для СРК-Д (59,2 % и 13,3 %) и для СРК-М и СРК-Н (40,9 % и 16,6 %), все $p < 0,05$. Отметим также, что среди лиц с СД 2 типа доля лиц с выраженной абдоминальной болью оказалась достоверно выше при наличии СРК-Д в сравнении с СРК-З; при отсутствии диабета подобного отличия в зависимости от вариантов СРК отмечено не было.

На рисунке 3.4 представлены данные сравнения долей лиц, которые указывали на связь имеющихся у них абдоминальных болей с эмоциональными факторами.

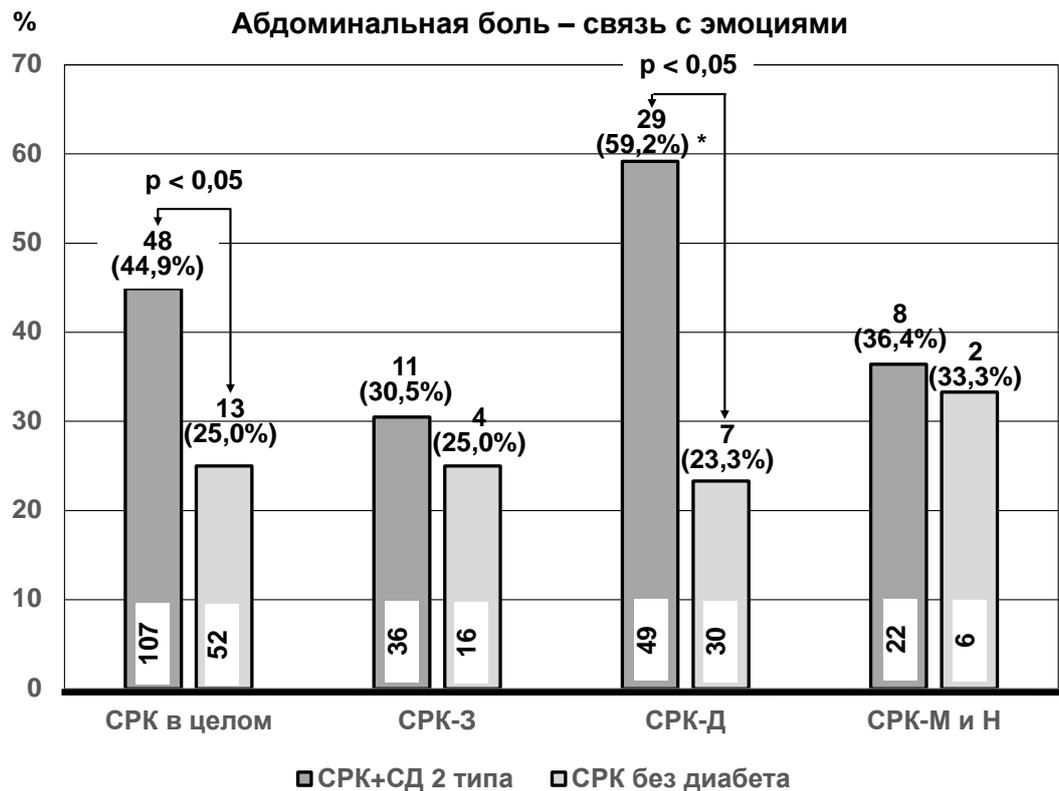


Рисунок 3.4 – Доли лиц с СРК с СД 2 типа и без него (в целом и по вариантам СРК), имеющих связь абдоминальной боли с эмоциями

Примечания: обозначения как на рисунке 3.3. * – различия между долями лиц, имеющих связь абдоминальной боли с эмоциями, между группами лиц с СД 2 типа с СРК-Д и СРК-З достоверны, $p < 0,05$.

Здесь, как и для выраженности абдоминальной боли, можно констатировать более высокие доли лиц, имеющих связь абдоминальной боли с эмоциями, у больных с СД 2 типа в сравнении с лицами без диабета. Отчетливой эта разница оказалась между группами с СРК в целом (44,9 % у лиц с СД 2 типа против 25,0 % – без диабета) и с СРК-Д (59,2 % против 23,3 %, соответственно), $p < 0,05$. При других вариантах СРК подобной разницы в зависимости от наличия или отсутствия

у них диабета не имелось, $p > 0,05$. Также существенно, что связь абдоминальной боли с эмоциями оказалась более частой у больных с СД 2 типа, имевших СРК-Д в сравнении с теми, у кого были диабет и СРК-З, $p < 0,05$. Среди лиц без диабета таких различий между вариантами СРК установлено не было.

Рисунок 3.5 иллюстрирует данные сравнительного анализа долей лиц с СРК в зависимости от наличия или отсутствия у них диабета, которые указывали на связь абдоминальной боли с приемом пищи.

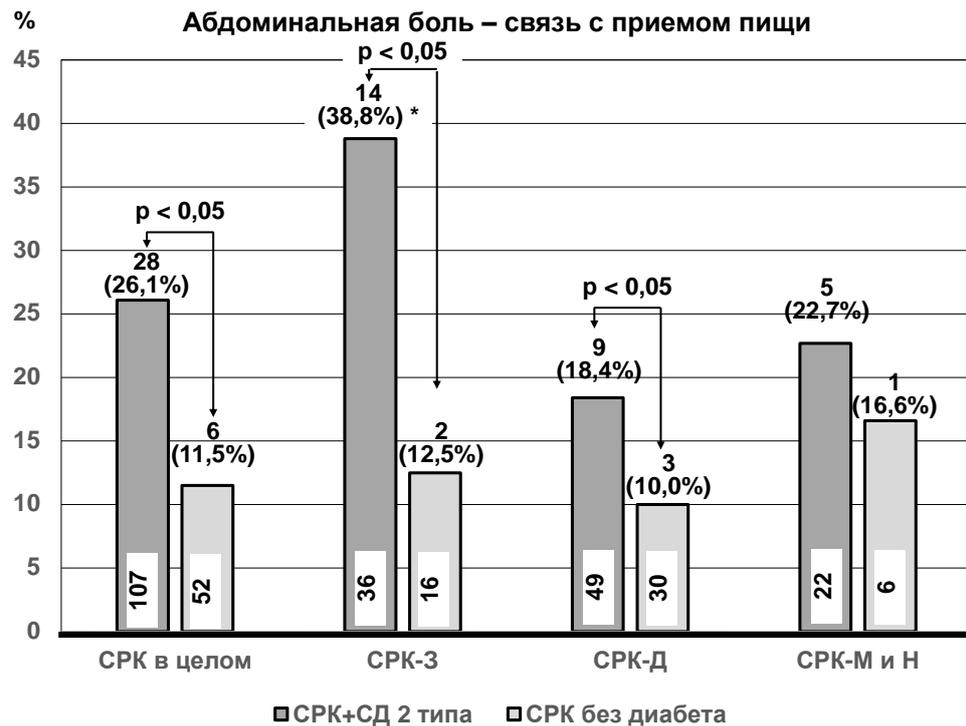


Рисунок 3.5 – Доли лиц с СРК с СД 2 типа и без него (в целом и по вариантам СРК), имеющих связь абдоминальной боли с приемом пищи

Примечания: обозначения как на рисунке 3.3. * – различия между долями лиц, имеющих связь абдоминальной боли с приемом пищи между группами лиц с СД 2 типа с СРК-Д и СРК-З достоверны, $p < 0,05$.

Отмечено, что доля больных с наличием этой клинической особенности оказалась достоверно выше при наличии СД 2 типа, что определялось как для групп с СРК в целом (26,1 % у лиц с диабетом и 11,5 % – без него), так и в подгруппах с СРК-З (соответственно, 38,8 % и 12,5 %) и с СРК-Д (соответственно, 18,4 % и 10,0 %), $p < 0,05$. Подобная же ситуация имела место и среди больных с СРК-М и СРК-Н, однако она степени статистической значимости не достигла, $p > 0,05$, вероятно, ввиду относительно малочисленности входивших в эти подгруппы

больных. В качестве особенности также можно отметить то, что среди больных с СД 2 типа доля лиц со связью абдоминальной боли с приемом пищи оказалась более высокой у тех, кто имел СРК-З в сравнении с имевшими СРК-Д, $p < 0,05$, в то время как среди больных без диабета подобные различия между вариантами СРК проследить не удалось.

На рисунке 3.6 показаны доли лиц с СРК с СД 2 типа и без него, имеющие связь абдоминальной боли с актом дефекации, с выделением разных вариантов СРК.

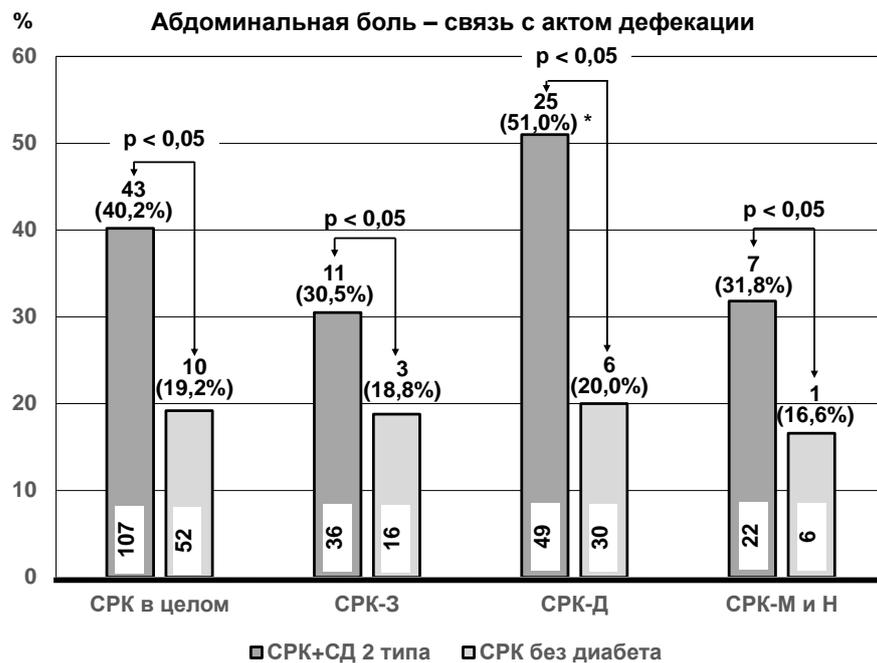


Рисунок 3.6 – Доли лиц с СРК с СД 2 типа и без него (в целом и по вариантам СРК), имеющих связь абдоминальной боли с актом дефекации

Примечания: обозначения как на рисунке 3.3. * – различия между долями лиц, имеющих связь абдоминальной боли с дефекацией, между группами лиц с СД 2 типа с СРК-Д и СРК-З достоверны, $p < 0,05$

Обращает на себя внимание более высокие доли больных, сообщавших о связи возникновения абдоминальной боли с актом дефекации, среди лиц с СРК, имевших СД 2 типа в сравнении с теми больными с СРК, кто диабета не имел. При этом различия были достоверными при сравнении как групп с диабетом и без него в целом, так и в пределах отдельных вариантов СРК. Так, на связь абдоминальной боли с актом дефекации указывали 40,2 % больных с СРК с СД 2 типа в целом против 19,2 % лиц с СРК без диабета; для больных с СРК-З соответствующие

величины составили 30,5 % и 18,8 %; для тех, у кого был СРК-Д – 51,0 % и 20,0 %; и наконец, для имевших СРК-М и СРК-Н – 31,8 % и 16,6 %, все $p < 0,05$. Примечательно, что лишь среди больных с СРК с СД2 типа имелись достоверные отличия долей лиц, имевших связь абдоминальной боли с актом дефекации, между группами с СРК-Д и СРК-З ($p < 0,05$), а среди больных с СРК без диабета подобные различия отсутствовали и доли этого клинического проявления распределялись между больными с разными вариантами СРК равномерно, $p > 0,05$.

3.2 Оценка клинической картины СРК по шкале GSRS

Таблица 3.2 демонстрирует средние величины баллов по шкале GSRS (как в целом, так и по отдельным синдромам) для здоровых лиц, больных СРК без диабета и с его наличием, а также для лиц с СРК с СД 2 типа, имевших разные варианты СРК. Как и ожидалось, уровни баллов GSRS в группах больных с СРК по всем представленным в этой таблице параметрам значительно превосходили таковые в группе здоровых лиц. Существенной является и достоверно более высокая выраженность клинических проявлений у лиц с СРК в сочетании с СД 2 типа в сравнении с больными без диабета.

Так, у больных с СД 2 типа значительно выше, чем у лиц с СРК без диабета и тем более в сравнении со здоровыми, оказались средние значения баллов по шкале GSRS для абдоминальной боли (соответственно, $14,8 \pm 3,2$ против $11,7 \pm 2,4$ и против $3,6 \pm 0,6$ баллов), диарейного синдрома ($15,9 \pm 3,7$ против $12,4 \pm 2,9$ и против $3,7 \pm 0,4$ баллов), синдрома запора ($14,3 \pm 2,9$ против $11,9 \pm 2,5$ и против $3,3 \pm 0,3$ баллов), диспептического синдрома ($16,2 \pm 3,6$ против $13,2 \pm 2,7$ и против $4,5 \pm 0,9$ баллов), синдрома гастроэзофагеального рефлюкса ($6,1 \pm 0,9$ против $4,5 \pm 0,7$ и против $2,3 \pm 0,3$ баллов), а также суммарного балла по этой шкале ($66,8 \pm 11,7$ против $51,2 \pm 7,3$ и против $16,9 \pm 3,4$ баллов), все $p < 0,05$

Таблица 3.2 – Баллы по шкале GSRS у обследованных лиц, среднее \pm стандартное отклонение

| Параметры | Здоровые (n=50) | СРК без СД (n=52) | СРК + СД 2 типа | | | |
|--|--------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------------------|---------------------|
| | | | Всего (n=107) | СРК-Д (n=49) | СРК-З (n=36) | СРК-М и Н (n=22) |
| Абдоминальная боль | 3,6 \pm 0,6 | 11,7 \pm 2,4 * | 14,8 \pm 3,2 * ** | 15,4 \pm 3,6 # ## | 14,2 \pm 3,5 | 14,3 \pm 3,3 |
| Диарейный синдром | 3,7 \pm 0,4 | 12,4 \pm 2,9 * | 15,9 \pm 3,7 * ** | 18,4 \pm 4,1 # ## | 12,4 \pm 3,6 ## | 14,3 \pm 3,4 |
| Синдром запора | 3,3 \pm 0,3 | 11,9 \pm 2,5 * | 14,3 \pm 2,9 * ** | 9,2 \pm 2,5 # ## | 18,1 \pm 3,2 ## | 12,2 \pm 2,3 |
| Диспептический синдром | 4,5 \pm 0,9 | 13,2 \pm 2,7 * | 16,2 \pm 3,6 * ** | 15,8 \pm 3,8 | 16,7 \pm 3,7 | 16,3 \pm 3,9 |
| Синдром гастроэзофаге-ального рефлюкса | 2,3 \pm 0,3 | 4,5 \pm 0,7 * | 6,1 \pm 0,9 * ** | 6,0 \pm 0,8 | 6,3 \pm 0,7 | 6,2 \pm 0,8 |
| Всего баллов GSRS | 16,9 \pm 3,4 | 51,2 \pm 7,3 * | 66,8 \pm 11,7 * ** | 62,3 \pm 10,6 # ## | 65,1 \pm 9,5 ## | 60,3 \pm 8,4 |

Примечания: * – различия между группами СРК с СД 2 типа в целом и СРК без диабета, с одной стороны, и здоровыми, с другой стороны, достоверны, $p < 0,05$; ** – различия между группами СРК с СД 2 типа в целом и СРК без диабета достоверны, $p < 0,05$; # – различия между группами СРК-Д и СРК-З достоверны, $p < 0,05$; ## – различия между группами СРК-Д и СРК-З, с одной стороны, и группами СРК-М и Н, с другой стороны, достоверны, $p < 0,05$.

При сопоставлении отдельных вариантов СРК у лиц, имевших СД 2 типа, не выявлено значимых отличий по средним величинам баллов шкалы GSRS для диспептического синдрома и синдрома гастроэзофагеального рефлюкса, $p > 0,05$. В то же время, по другим показателям, вошедшим в таблицу 3.2, отличия между вариантами СРК имелись. Среди лиц с СРК-Д в сравнении с СРК-З оказались достоверно выше уровни баллов для абдоминальной боли ($15,4 \pm 3,6$ против $14,2 \pm 3,5$) и диарейного синдрома ($18,4 \pm 4,1$ против $12,4 \pm 3,6$), но у них ниже были величины баллов для запора ($9,2 \pm 2,5$ против $18,1 \pm 3,2$) и суммарного балла GSRS ($62,3 \pm 10,6$ против $65,1 \pm 9,5$), все $p < 0,05$. У больных с СРК-М и СРК-Н баллы для абдоминальной боли ($14,3 \pm 3,3$) были ниже, чем при СРК-Д, но значимо не отличались от таковых при СРК-З, баллы по диарейному синдрому ($14,3 \pm 3,4$) были ниже, чем при СРК-Д, но выше, чем при СРК-З, баллы по синдрому запора ($12,2 \pm 2,3$) оказались выше, чем при СРК-Д, но ниже, чем при СРК-З, и наконец, общий балл GSRS ($60,3 \pm 8,4$) у этих лиц был наименьшим в сравнении с двумя другими вариантами СРК, $p < 0,05$.

3.3 Оценка данных анамнеза

Особенности анамнеза у больных с СРК с СД 2 типа в сравнении с СРК при отсутствии диабета иллюстрирует таблица 3.3. Отметим, что в обеих группах весьма высокими оказались доли больных, которые вели малоподвижный образ жизни (таких оказалось более $2/3$ в каждой из групп), имели избыточную массу тела, ожирение или метаболический синдром (их было не менее $3/4$ от общего количества), часто имели хронический психоэмоциональный стресс (более $1/2$). В дебюте СРК у многих были представлены острый тяжелый психоэмоциональный стресс (около $1/3$ случаев), острые гастроинтестинальные инфекции (также около $1/3$), несколько реже отмечались прием антибактериальных средств (не менее $1/5$) и НПВП ($1/6$ часть наблюдений).

Обратим внимание на существенную распространенность у изученного контингента больных таких особенностей анамнеза, как курение (около $1/3$), перенесенная в течение последних 3 лет инфекция COVID-19 (также примерно у

1/3), гипотиреоз (1/6-1/5 случаев) и наличие в семейном анамнезе длительных периодов неустойчивости стула или абдоминальной боли у родственников 1-ой степени родства (около 1/4).

Таблица 3.3 – Данные анамнеза у больных с СРК с СД 2 типа и СРК без диабета, абсолютное количество и (в скобках) процент от общего количества в группе

| Данные анамнеза | СРК с СД 2 типа (n = 107) | СРК без диабета (n = 52) |
|---|------------------------------|-----------------------------|
| Малоподвижный образ жизни | 96 (89,7) * | 36 (69,2) |
| Избыточная масса тела, ожирение, метаболический синдром | 88 (82,2) * | 39 (75,0) |
| Хронический психоэмоциональный стресс | 76 (71,0) * | 31 (59,6) |
| Острый тяжелый психоэмоциональный стресс в дебюте СРК | 49 (45,8) * | 14 (21,1) |
| Повышенная тревожность | 69 (64,4) * | 27 (51,9) |
| Перенесенная острая гастроинтестинальная инфекция в дебюте СРК | 41 (38,3) | 22 (42,3) |
| Применение в дебюте СРК антибиотиков | 23 (21,4) | 15 (28,8) |
| Применение в дебюте СРК НПВП | 20 (18,6) | 8 (15,4) |
| Курение | 43 (40,2) | 17 (32,7) |
| Хроническая обструктивная болезнь легких | 27 (25,2) | 10 (19,2) |
| Гипотиреоз | 22 (20,6) * | 7 (13,4) |
| Перенесенный COVID-19 в течение последних 3 лет | 46 (43,0) * | 11 (21,1) |
| Длительные периоды неустойчивости стула или абдоминальной боли у родственников 1-ой степени родства | 24 (22,4) | 13 (25,0) |
| Ожирение у родственников 1 степени родства | 62 (57,9) * | 19 (36,5) |
| СД 2 типа у родственников 1 степени родства | 34 (31,8) * | 9 (17,3) |

Примечание. * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

При сравнении групп с СД 2 типа и без диабета между собой, между ними не отмечено различий в частоте острых гастроинтестинальных инфекций в дебюте СРК, а также приема антибактериальных средств и НПВП, непосредственно предшествовавших развертыванию клинической картины кишечных нарушений. Также не различались между группами и доли лиц, у которых в анамнезе были

представлены курение, хроническая обструктивная болезнь легких, а также длительные периоды неустойчивости стула или абдоминальной боли у родственников 1-ой степени родства в семейном анамнезе, все $p > 0,05$.

В то же время, среди больных с СРК с СД 2 типа в сравнении с лицами с СРК без диабета статистически значимо более высокими оказались доли тех, кто вел малоподвижный образ жизни (89,7 % против 69,2 %), имел избыточную массу тела, ожирение или метаболический синдром (82,2 % против 75,0 %), у кого в анамнезе были представлены психоэмоциональные проблемы, включая хронический психоэмоциональный стресс (71,0 % против 59,6 %), острый тяжелый психоэмоциональный стресс в дебюте СРК (45,8 % против 21,1 %) и повышенную тревожность (64,4 % против 51,9 %), кто имел гипотиреоз (20,6 % против 13,4 %), переносил в течение последних 3-х лет инфекцию COVID-19 (43,0 % против 21,1 %), имел в семейном анамнезе у родственников 1-ой степени родства ожирение (57,9 % против 36,5 %) и СД 2 типа (31,8 % против 17,3 %), все $p < 0,05$.

Представилось важным оценить особенности анамнеза у лиц с СД 2 типа, имевших разные варианты СРК; некоторые из этих данных представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Данные анамнеза у лиц с СД 2 типа при разных вариантах СРК, абсолютное количество и (в скобках) процент от общего количества в группе

| Показатели | СРК-3 (n=36) | СРК-Д (n=49) | СРК-М и Н (n=22) |
|---|-----------------|------------------|---------------------|
| Малоподвижный образ жизни | 34 (94,4) | 42 (85,7) | 20 (90,9) |
| Хронический психоэмоциональный стресс | 25 (69,4) | 35 (71,4) | 16 (72,7) |
| Острый тяжелый психоэмоциональный стресс в дебюте СРК | 14 (38,8) | 24 (48,9) * | 11 (50,0) * |
| Острая гастроинтестинальная инфекция в дебюте СРК | 7 (19,4) | 25 (51,0)* ** | 9 (40,9) * |
| Антибиотики в дебюте СРК | 6 (16,6) | 14 (28,6) * | 6 (27,3) * |
| НПВП в дебюте СРК | 2 (5,6) | 13 (26,5) * | 5 (22,7) * |
| Курение | 19 (52,7) | 16 (32,6) * | 8 (36,4) * |
| Гипотиреоз | 13 (36,1) | 6 (12,2) * | 3 (13,6) * |

Продолжение таблицы 3.4

| | | | |
|--|-----------|------------------|------------|
| Перенесенный COVID-19 в течение последних 3 лет | 7 (19,4) | 30 (61,2)* ** | 9 (40,9) * |
| Длительные периоды неустойчивости стула /абдоминальной боли у родственников 1 ст родства | 3 (8,3) | 16 (32,6)* ** | 5 (22,7) * |
| Ожирение у родственников 1 степени родства | 22 (61,1) | 27 (55,1) | 13 (59,1) |
| СД 2 типа у родственников 1 степени родства | 11 (30,6) | 16 (32,6) | 8 (36,4) |

Примечания: * – различия в сравнении с группой здоровых лиц достоверны, $p < 0,05$; ** – различия между группами лиц с СРК с СД 2 типа и СРК без диабета достоверны, $p < 0,05$

Как видно из этой таблицы, выделенные в ней группы больных с разными вариантами СРК достоверно не различались по величинам долей лиц с малоподвижным образом жизни, хроническим психоэмоциональным стрессом, а также с наличием в семейном анамнезе данных об ожирении и СД 2 типа у родственников 1-ой степени родства, все $p > 0,05$. Однако по другим особенностям анамнеза, варианты СРК отчетливые различия демонстрировали.

Так, у лиц с СРК-Д, а также с СРК-М и СРК-Н статистически значимо выше, чем при СРК-З, оказались доли больных, у которых в дебюте кишечных нарушений были представлены острый тяжелый психоэмоциональный стресс (соответственно, 48,9 % и 50,0 % против 38,8 % случаев), острая гастроинтестинальная инфекция (51,0 % и 40,9 % против 19,4 %), прием антибиотиков (28,6 % и 27,3 % против 16,6 %) и НПВП (26,5 % и 22,7 % против 5,6 %), все $p < 0,05$.

В группах СРК-Д и СРК-М и СРК-Н также были выше, чем при СРК-З, доли лиц, ранее переносивших инфекцию COVID-19 (61,2 % и 40,9 % против 19,4 %) и имевших длительные периоды неустойчивости стула или абдоминальной боли у родственников 1-ой степени родства (32,6 % и 22,7 % против 8,3 %), $p < 0,05$. В то же время, у лиц с СРК-З достоверно выше, чем при других вариантах СРК, были доли лиц, имевших в анамнезе курение (соответственно 52,7 % против 32,6 % и 36,4 %) и гипотиреоз (36,1 % против 12,2 % и 13,6 %), $p < 0,05$. Отметим, что

больные с СРК-М и СРК-Н в отношении анализируемых данных анамнеза нередко представляли промежуточное отношение между лицами с СРК-Д и СРК-М.

3.4 Клинико-лабораторная и инструментальная характеристика больных

Средние значения ИМТ у лиц с СРК и СД 2 типа ($33,7 \pm 6,4$ кг/м²) оказались статистически значимо выше, чем у больных с СРК без диабета ($31,2 \pm 6,0$ кг/м²), $p < 0,05$. Представилось важным оценить особенности этого показателя при отдельных вариантах СРК и сопоставить эти данные с таковыми у лиц с наличием и отсутствием СД 2 типа. Средние значения ИМТ среди больных с СРК с СД 2 типа оказались наиболее высокими у лиц с клиническим вариантом СРК-3 ($37,5 \pm 5,3$ кг/м²), ниже они были при СРК-М и СРК-Н ($34,3 \pm 5,7$ кг/м², группы объединены ввиду относительной малочисленности), и еще ниже – при СРК-Д ($30,6 \pm 6,1$ кг/м²), различия между всеми этими тремя значениями достоверны, $p < 0,05$. Подобных различий между средними значениями ИМТ для отдельных вариантов СРК у лиц без диабета установлено не было.

Распределение больных с СРК с СД 2 типа по вариантам СРК и значениям ИМТ представлено на рисунке 3.7. Примечательно, что выявленные для больных с СРК с диабетом различия в распределении уровней ИМТ по вариантам СРК не присутствовали у больных с СРК без диабета, $p > 0,05$.

При рассмотрении распределения индивидуальных значений ИМТ в пределах каждого из вариантов СРК при его сочетании с СД 2 типа, были отмечены статистически достоверно более высокие доли лиц с уровнями этого показателя ≥ 35 кг/м² при СРК-3 (61,1%) в сравнении с СРК-М и СРК-Н (45,4%) и особенно СРК-Д (12,9%), $p < 0,05$. Если среди больных с диабетом, имевших вариант СРК-3, доля лиц с ИМТ < 30 кг/м², составила лишь 18,5%, то среди больных с вариантом СРК-Д – 46,9%, $p < 0,05$.

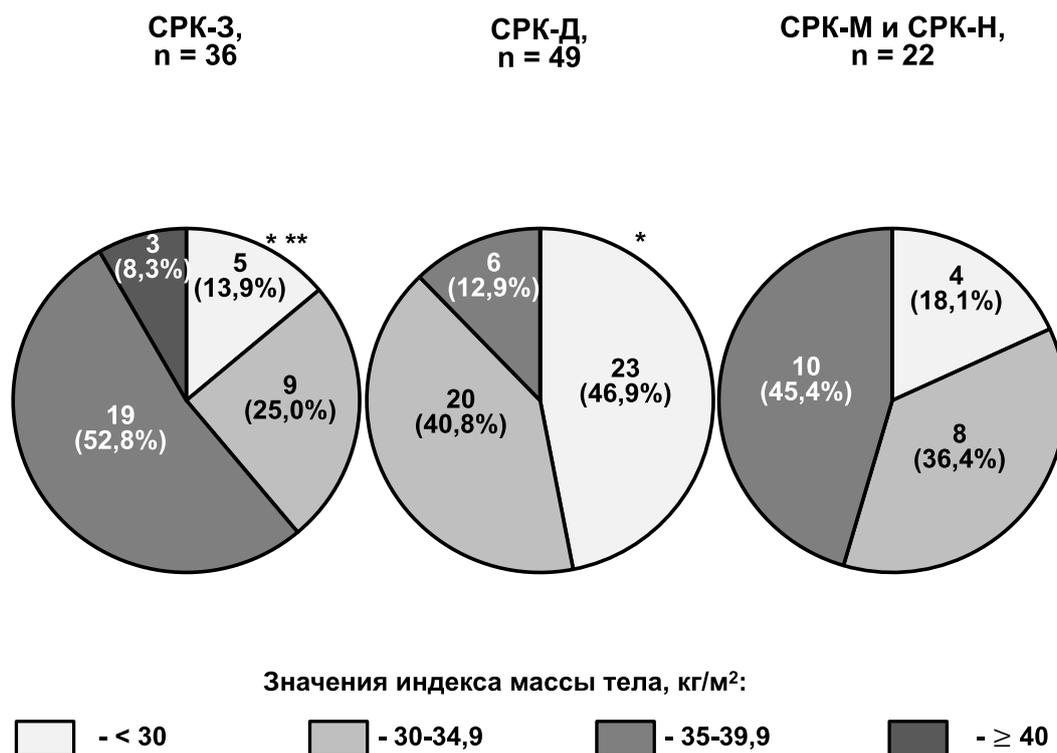


Рисунок 3.7 – Распределение индивидуальных значений ИМТ у лиц с СД 2 типа, имевших различные варианты СРК, абсолютное количество и (в скобках) процент от общего количества в группе

Примечания: * – различия в распределении величин ИМТ в сравнении с группой СРК-М и СРК-Н достоверны, $p < 0,05$; ** – различия в распределении величин ИМТ в сравнении с группой СРК-Д достоверны, $p < 0,05$.

Данные гликемии, уровней фруктозамина, инсулина, С-пептида, ГПП-1 и метаболических индексов у обследованных лиц показаны в таблице 3.5.

Ожидается, что у больных с СРК с СД 2 типа достоверно выше в сравнении с лицами с СРК без диабета и со здоровыми были уровни гликемии (соответственно $8,59 \pm 1,26$ против $4,88 \pm 0,71$ и $4,63 \pm 0,61$ ммоль/л) и HbA1C ($7,86 \pm 0,49$ против $6,62 \pm 0,34$ и $6,34 \pm 0,29$ %), все $p < 0,05$.

Также вполне объяснимым, с учетом особенностей подразделения больных на группы, было и выявление у больных с СРК и СД 2 типа в сравнении с теми, у кого СРК с диабетом не сочетался, а также со здоровыми лицами, более высоких уровней индекса резистентности НОМА-IR ($5,34 \pm 1,29$ против $3,15 \pm 0,85$ и $2,31 \pm 0,71$) и существенно более низких величин индекса глюкозотоксичности НОМА-В ($59,6 \pm 16,4$ против $73,8 \pm 23,4$ и $88,5 \pm 25,3$), $p < 0,05$.

Таблица 3.5 – Данные гликемии, уровней фруктозамина, инсулина, С-пептида, ГПП-1 и метаболических индексов у обследованных лиц, среднее \pm стандартное отклонение

| Параметры | Здоровые (n=50) | СРК без диабета (n=52) | СРК + СД 2 типа | | | |
|--------------------------|--------------------|------------------------------|-----------------------|----------------------|--------------------|---------------------|
| | | | Всего (n=107) | СРК-Д (n=49) | СРК-3 (n=36) | СРК-М и Н (n=22) |
| НbA1С, % | 6,34 \pm 0,29 | 6,62 \pm 0,34 | 7,86 \pm 0,49 * ** | 7,38 \pm 0,47 # ## | 8,31 \pm 0,43 ## | 8,19 \pm 0,36 |
| Глюкоза, ммоль/л | 4,63 \pm 0,61 | 4,88 \pm 0,71 | 8,59 \pm 1,26 * ** | 8,30 \pm 0,96 # ## | 8,93 \pm 1,13 ## | 8,67 \pm 1,09 |
| Фруктозамин, мкмоль/л | 237,5 \pm 29,4 | 241,3 \pm 35,2 | 374,3 \pm 83,2 * ** | 369,5 \pm 79,6 | 375,9 \pm 83,1 | 376,8 \pm 78,4 |
| Инсулин, мкЕд/мл | 4,8 \pm 2,5 | 5,9 \pm 1,3 | 19,6 \pm 8,3 * ** | 17,3 \pm 7,8 # ## | 21,6 \pm 9,1 | 20,9 \pm 8,9 |
| С-пептид, нг/мл | 2,2 \pm 0,6 | 2,6 \pm 0,5 | 4,9 \pm 2,1 * ** | 4,8 \pm 2,2 | 4,9 \pm 2,0 | 5,0 \pm 2,3 |
| ГПП-1, пг/мл | 7,52 \pm 1,63 | 7,60 \pm 1,81 | 5,31 \pm 2,14 * ** | 5,83 \pm 2,51 # ## | 4,24 \pm 1,86 ## | 5,32 \pm 2,37 |
| Индекс НОМА-IR | 2,31 \pm 0,71 | 3,15 \pm 0,85 | 5,34 \pm 1,29 * ** | 4,85 \pm 1,18 # ## | 5,93 \pm 1,13 ## | 5,46 \pm 0,88 |
| Индекс НОМА-B | 88,5 \pm 25,3 | 73,8 \pm 23,4 * | 59,6 \pm 16,4 * ** | 68,1 \pm 12,6 # ## | 51,3 \pm 9,7 | 54,3 \pm 8,6 |

Примечания: * – различия между группами СРК с СД 2 типа в целом и СРК без диабета, с одной стороны, и здоровыми, с другой стороны, достоверны, $p < 0,05$; ** – различия между группами СРК с СД 2 типа в целом и СРК без диабета достоверны, $p < 0,05$; # – различия между группами СРК-Д и СРК-3 достоверны, $p < 0,05$; ## - различия между группами СРК-Д и СРК-3, с одной стороны, и группами СРК-М и Н, с другой стороны, достоверны, $p < 0,05$.

В группе больных с СРК и СД 2 типа достоверно выше, чем у лиц с СРК без диабета и здоровых, также оказались средние величины фруктозамина ($374,3 \pm 83,2$ против $241,3 \pm 35,2$ и $237,5 \pm 29,4$ мкмоль/л), инсулина ($19,6 \pm 8,3$ против $5,9 \pm 1,3$ и $4,8 \pm 2,5$ мкЕд/мл) и С-пептида ($4,9 \pm 2,1$ против $2,6 \pm 0,5$ и $2,2 \pm 0,6$ нг/мл), но статистически значимо ниже уровни ГПП-1 ($5,31 \pm 2,14$ против $7,60 \pm 1,81$ и $7,52 \pm 1,63$ пг/мл), все различия между группами лиц с СД 2 типа и без диабета достоверны, $p < 0,05$.

Среди больных с СД 2 типа из представленных в таблице 3.5 показателей лишь уровни фруктозамина и С-пептида не демонстрировали значимых отличий в зависимости от варианта СРК, $p > 0,05$; для других параметров достоверные различия между вариантами СРК были установлены. Так, у больных с СРК-Д в сравнении с СРК-З, а также СРК-М и СРК-Н достоверно ниже оказались уровни HbA1C (соответственно $7,38 \pm 0,47$ против $8,31 \pm 0,43$ и $8,19 \pm 0,36$ %), глюкозы крови ($8,30 \pm 0,96$ против $8,93 \pm 1,13$ и $8,67 \pm 0,09$ ммоль/л), инсулина ($17,3 \pm 7,8$ против $21,6 \pm 9,1$ и $20,9 \pm 8,9$ мкЕд/мл) и индекса НОМА-IR ($4,85 \pm 1,18$ против $5,93 \pm 1,13$ и $5,46 \pm 0,88$), но были существенно более высокими уровни ГПП-1 ($5,83 \pm 2,51$ против $4,24 \pm 1,86$ и $5,32 \pm 2,37$ пг/мл) и значения индекса НОМА-В ($68,1 \pm 12,6$ против $51,3 \pm 9,7$ и $54,3 \pm 8,6$), все $p < 0,05$. Кроме того, у больных с СРК-З в сравнении с лицами с СРК-М и СРК-Н достоверно выше были величины HbA1C, глюкозы и индекса НОМА-IR, но ниже – концентрации ГПП-1, $p < 0,05$.

Таблица 3.6 представляет результаты фиброколоноскопии с биопсией слизистой толстой кишки, эти исследования были выполнены у 54 больных с СРК (включая 30 лиц с СД 2 типа и 24 – без диабета). Во всех случаях показаниями к их проведению явилась необходимость исключения органических поражений кишечника в процессе дифференциальной диагностики СРК.

Как видно из этой таблицы, в подавляющем большинстве случаев у обследованных лиц имела место нормальная макроскопическая картина слизистой кишечника (73,3 % случаев в группе СРК с СД 2 типа и 58,3 % – в группе СРК без диабета) при отсутствии гистологических отклонений от нормы (соответственно, 63,3 % и 62,9 %), причем между группами с диабетом и без него различий в

особенностях макро- и микроскопической картины слизистой толстого кишечника выявлено не было, все $p > 0,05$.

Таблица 3.6 – Результаты фиброколоноскопии с биопсией слизистой толстой кишки у 54 больных с СРК, абсолютное количество и (в скобках) процент от общего количества в группе

| Показатели | СРК с СД 2 типа (n = 30) | СРК без диабета (n = 24) |
|---|--------------------------------|--------------------------------|
| <i>Данные фиброколоноскопии:</i> | | |
| • нормальная картина слизистой кишечника | 22 (73,3) | 14 (58,3) |
| • очаговая сглаженность сосудистого рисунка | 6 (20,0) | 4 (16,7) |
| • умеренная гиперемия слизистой кишечника | 5 (16,7) | 7 (29,2) |
| • поверхностные катаральные изменения | 3 (10,0) | 4 (16,7) |
| • незначительная отечность и наложения слизи | 2 (6,7) | 5 (20,8) |
| • внутренние геморроидальные узлы в rectum | 9 (30,0) | 10 (41,7) |
| • болевой синдром во время процедуры | 17 (56,7) * | 7 (29,2) |
| <i>Данные гистологического исследования:</i> | | |
| • нормальная морфологическая картина | 19 (63,3) | 17 (62,9) |
| • дистрофия отдельных эпителиоцитов | 5 (16,7) | 5 (20,8) |
| • гиперплазия бокаловидных клеток | 8 (26,6) | 6 (25,0) |
| • незначительный отек слизистой | 8 (26,6) | 8 (33,3) |
| • увеличение диаметра капилляров | 4 (13,3) | 3 (12,5) |
| • укорочение и расширение крипт | 3 (10,0) | 5 (20,8) |
| • незначительная клеточная инфильтрация | 2 (6,7) | 3 (12,5) |
| • увеличение фибробластов стромы | 6 (20,0) | 7 (29,2) |

Примечание. * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

Среди особенностей по данным фиброколоноскопии можно отметить выявление у небольшой части больных очаговой сглаженности сосудистого рисунка слизистой, умеренной ее гиперемии, поверхностных катаральных

изменений, незначительной отечности с наложениями слизи. У ряда больных в обеих группах в ходе исследования выявлялись внутренние геморроидальные узлы в прямой кишке.

Из гистологических особенностей можно отметить небольшие по выраженности дистрофические изменения клеток эпителия слизистой, гиперплазию бокаловидных клеток, небольшой отек слизистой, увеличение диаметра капилляров, укорочение и расширение крипт, небольшие клеточную инфильтрацию и увеличение количества фибробластов стромы. Все перечисленные как макро-, так и микроскопические изменения слизистой, выявленные у обследованных больных, могут присутствовать при СРК и характеризуются авторитетными источниками как неспецифические [14; 56]. Единственным отличием в ходе этих исследований между группами явилась более высокая доля лиц с болевым синдромом в ходе проведения процедуры фиброколоноскопии среди лиц с СД 2 типа в сравнении с больными без диабета (56,7 % против 29,2 %), $p < 0,05$.

В завершение настоящей главы ее материал можно обобщить следующим образом.

- В клинической картине СРК в сочетании с СД 2 типа в сравнении с СРК без диабета более высокой оказалась распространенность диареи, запоров, абдоминальной боли и вздутия, также была более значительной выраженность диареи, более высокими – доли лиц с ночной и постпрандиальной диареей, большую выраженность имели запоры и абдоминальная боль, отчетливо более высокой была частота связи абдоминальной боли с эмоциональным фактором, приемом пищи и с актом дефекации.

- Среди больных с СД 2 типа СРК-Д был представлен почти в половине случаев, треть наблюдений составили лица с СРК-З, около 1/5 приходилось на долю СРК-М и СРК-Н. В сравнении с группой больных с СРК без диабета, лица с СД 2 типа отчетливо чаще имели варианты СРК-Д и СРК-М.

- Лица с СД 2 типа в сравнении с больными без диабета при различных вариантах СРК демонстрировали статистически значимо более высокие доли тех,

у кого имели место ночная и постпрандиальная диарея, а также абдоминальная боль выраженной степени и связанная с эмоциональными факторами, приемом пищи и с актом дефекации.

- Уровни баллов по отдельным синдромам шкалы GSRS, а также по их сумме у лиц с СРК были отчетливо выше в сравнении со здоровыми, а при СРК с СД 2 типа – достоверно выше в сравнении с СРК без диабета. Среди лиц с СД 2 типа те, кто имел СРК-Д, в сравнении с имевшими СРК-З, демонстрировали достоверно более высокие уровни баллов для абдоминальной боли и синдрома диареи, но более низкие величины баллов для синдрома запора и суммарного балла GSRS.

- Анамнестические особенности больных с СРК с СД 2 типа в сравнении с СРК без диабета включали более высокие доли лиц, ведущих малоподвижный образ жизни, имеющих избыточную массу тела, ожирение и метаболический синдром, с хроническим психоэмоциональным стрессом и повышенной тревожностью, с гипотиреозом, с перенесенной инфекцией COVID-19 в течение последних 3-х лет, а также имеющих в семейном анамнезе родственников 1-ой степени родства с ожирением или СД 2 типа. Среди больных с диабетом у лиц с СРК-Д, а также с СРК-М и СРК-Н в сравнении с СРК-З выше оказались доли тех, кто имел в дебюте СРК острый тяжелый психоэмоциональный стресс, острую гастроинтестинальную инфекцию, прием антибиотиков или НПВП, а также переносивших ранее инфекцию COVID-19, но ниже оказались доли куривших и имевших гипотиреоз.

- Уровни ИМТ у больных с СРК и СД 2 типа были отчетливо выше, чем при СРК без диабета. Наиболее высокие уровни этого показателя имели место при СРК-З в сравнении с СРК-М и СРК-Н, и особенно СРК-Д.

- У больных с СРК и СД 2 типа достоверно выше в сравнении с лицами с СРК без диабета и со здоровыми были уровни гликемии, HbA1C, индекса НОМА-IR, фруктозамина, инсулина и С-пептида, но статистически значимо ниже уровни ГПП-1 и индекса НОМА-В. Среди больных с диабетом при СРК-Д в сравнении с СРК-З, а также СРК-М и СРК-Н достоверно ниже были уровни HbA1C, глюкозы

крови, инсулина и индекса НОМА-IR, но были существенно более высокими уровни ГПП-1 и значения индекса НОМА-В.

- Данные фиброколоноскопии и гистологического исследования биоптатов слизистой толстого кишечника между группами больных с СРК с диабетом и без такового практически не различались.

ГЛАВА 4

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**4.1 Клинико-лабораторные и инструментальные сопоставления в зависимости от выраженности синдрома запора**

С целью выполнения таких сопоставлений, среди больных с СРК и СД 2 типа были выделены лица, имевшие и не имевшие значительную выраженность запоров (соответственно ≥ 15 баллов по шкале GSRS и < 15 баллов по этой шкале), диареи (≥ 15 баллов и < 15 GSRS) и абдоминальной боли (также ≥ 15 баллов и < 15 GSRS); анализ выполняли отдельно для каждого из этих клинических проявлений СРК; данные сопоставляли с исходными клинико-лабораторными и инструментальными особенностями больных.

На рисунках 4.1 и 4.2 представлены доли лиц с различными клинико-лабораторными особенностями среди больных с СРК с СД 2 типа, имеющих различную степень выраженности запоров по шкале GSRS.

Как видно из этих рисунков, между группами больных с баллами запоров < 15 и ≥ 15 не было статистически значимых отличий в долях лиц с уровнями HbA1C ≥ 8 %, концентрациями триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л, холестерина ЛПНП $\geq 4,0$ ммоль/л, с наличием диабетической периферической полинейропатии и НАЖБП, все $p > 0,05$.

В то же время, доли других представленных на рисунках 4.1 и 4.2 показателей демонстрировали существенные различия при разной степени выраженности запоров по шкале GSRS. Так, при выраженности запоров ≥ 15 баллов по этой шкале в сравнении с их меньшей степенью выраженности достоверно выше оказались доли тех, у кого давность СД 2 типа составляла не менее 7 лет (соответственно, 73,9 % против 39,3 %), у кого ИМТ составлял ≥ 35 кг/м² (56,5 % против 19,7 %), кто вел малоподвижный образ жизни (95,6 % против 85,2 %), имел уровни индексов

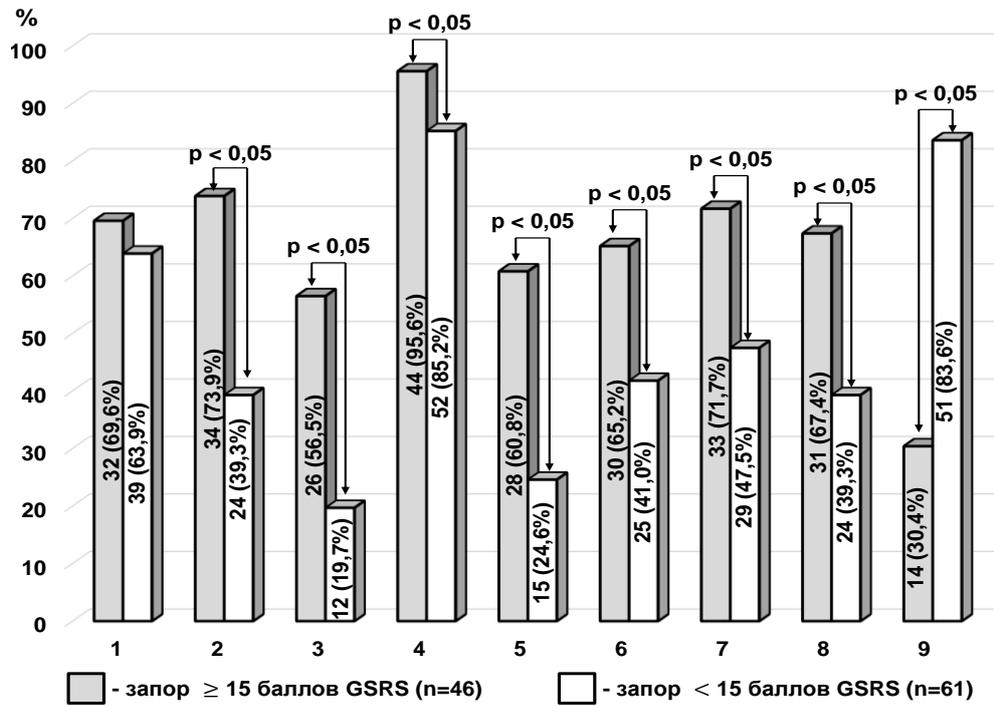


Рисунок 4.1 – Доли лиц с различными клинико-лабораторными особенностями у лиц с СРК и СД 2 типа с разной степенью выраженности запоров (начало)

Примечания: 1 – HbA1C ≥ 8 %; 2 – давность СД ≥ 7 лет; 3 – ИМТ ≥ 35 кг/м²; 4 – малоподвижный образ жизни; 5 – НОМА-IR ≥ 5; 6 – НОМА-В < 60; 7 – ожирение у родственников; 8 – инсулин ≥ 20 мкЕд/мл; 9 – ГПП-1 ≥ 5,0 пг/мл. Достоверные различия указаны стрелками, p < 0,05

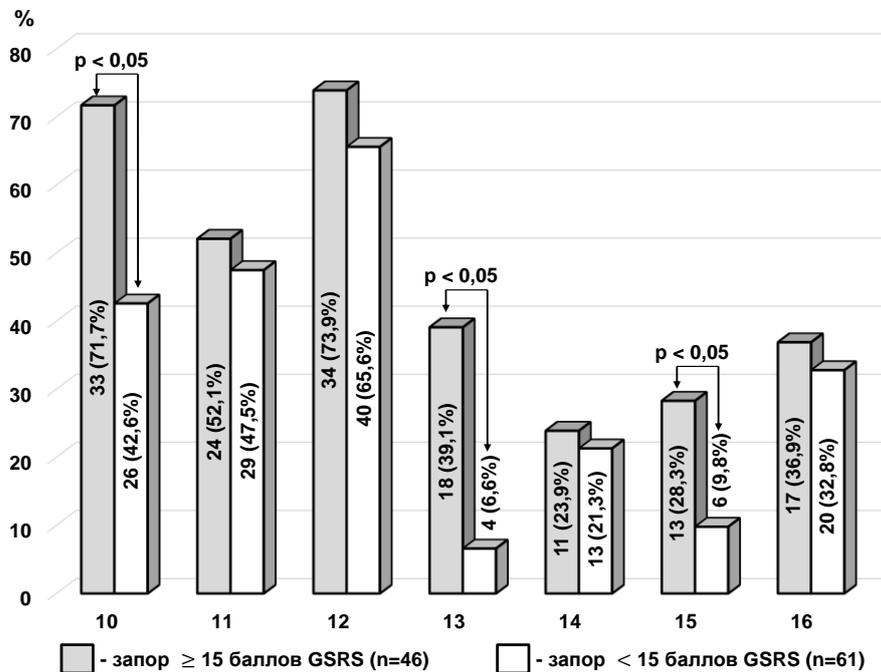


Рисунок 4.2 – Доли лиц с различными клинико-лабораторными особенностями у лиц с СРК и СД 2 типа с разной степенью выраженности запоров (окончание)

Примечания: 10 – мочевая кислота ≥ 350 мкмоль/л; 11 – триглицериды ≥ 1,7 ммоль/л; 12 – холестерин ЛПНП ≥ 4,0 ммоль/л; 13 – гипотиреоз; 14 – диабетическая полинейропатия; 15 – перенесенный инсульт; 16 – НАЖБП. Достоверные различия указаны стрелками, p < 0,05

НОМА-IR ≥ 5 (60,8 % против 24,6%) и НОМА-B < 60 (65,2 % против 41,0 %), имел в семейном анамнезе указание на ожирение у родственников 1-ой степени родства (71,7 % против 47,5 %), с уровнями в крови инсулина ≥ 20 мкЕд/мл (67,4 % против 39,3 %), мочевой кислоты ≥ 350 мкмоль/л (71,7 % против 42,6 %), а также тех, кто имел гипотиреоз (39,1 % против 6,6 %) и перенесенный ранее инсульт или транзиторную ишемическую атаку (28,3 % против 9,8 %), но достоверно ниже была доля тех, у кого уровни ГПП-1 составляли $\geq 5,0$ пг/мл (30,4 % против 83,6 %), все $p < 0,05$. При этом обратим внимание на то, что если зависимость выраженности запоров от таких показателей, как давность диабета, ожирение (в т. ч. в семье), малоподвижный образ жизни, гипотиреоз и перенесенные мозговые катастрофы является достаточно известной, то установленные связи между выраженностью запоров и концентрациями в крови мочевой кислоты, инсулина и ГПП-1 представляются новыми и важными факторами, которые могут давать дополнительную информацию о патофизиологии клинических проявлений СРК при СД 2 типа.

4.2 Клинико-лабораторные и инструментальные сопоставления в зависимости от выраженности синдрома диареи

Рисунки 4.3 и 4.4 демонстрируют сравнение долей лиц с различными клинико-лабораторными особенностями среди больных с СРК, имеющих различную степень выраженности диареи. Как показано на этих рисунках, между группами больных с баллами диареи < 15 и ≥ 15 по шкале GSRS не было статистически значимых отличий в долях лиц с ИМТ ≥ 35 кг/м², с индексом НОМА-B < 60 , с ожирением у родственников 1-ой степени родства, с концентрациями инсулина ≥ 20 мкЕд/мл, мочевой кислоты ≥ 350 мкмоль/л, с наличием гипотиреоза, диабетической периферической полинейропатии и с указаниями в анамнезе на перенесенные мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку, все $p > 0,05$. При этом достоверные различия в долях лиц с другими приведенными на этих рисунках показателями в зависимости от степени выраженности диареи имели место.

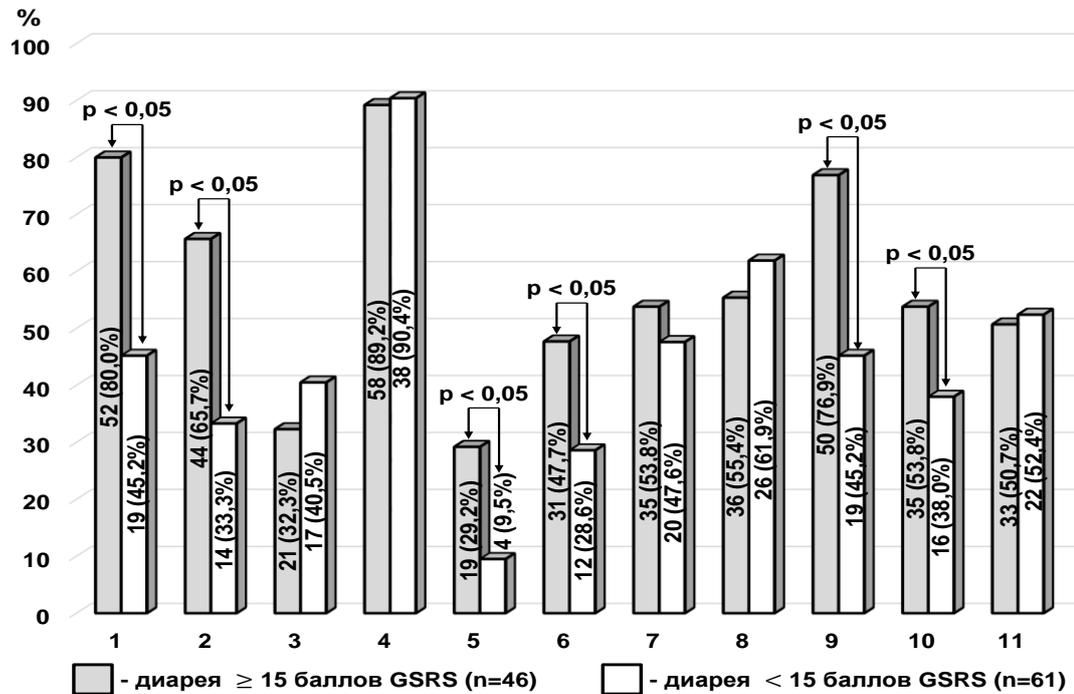


Рисунок 4.3 – Доли лиц с различными клинико-лабораторными особенностями при СРК с разной выраженностью диареи (*начало*)

Примечания: 1 – HbA1C ≥ 8%; 2 – давность СД ≥ 7 лет; 3 – ИМТ ≥ 35 кг/м²; 4 – малоподвижный образ жизни; 5 – прием антибиотиков в дебюте СРК; 6 – НОМА-IR ≥ 5; 7 – НОМА-В < 60; 8 – ожирение у родственников; 9 – фруктозамин ≥ 350 мкмоль/л; 10 – С-пептид ≥ 5 нг/мл; 11 – инсулин ≥ 20 мкЕд/мл. Достоверные различия указаны стрелками, $p < 0,05$

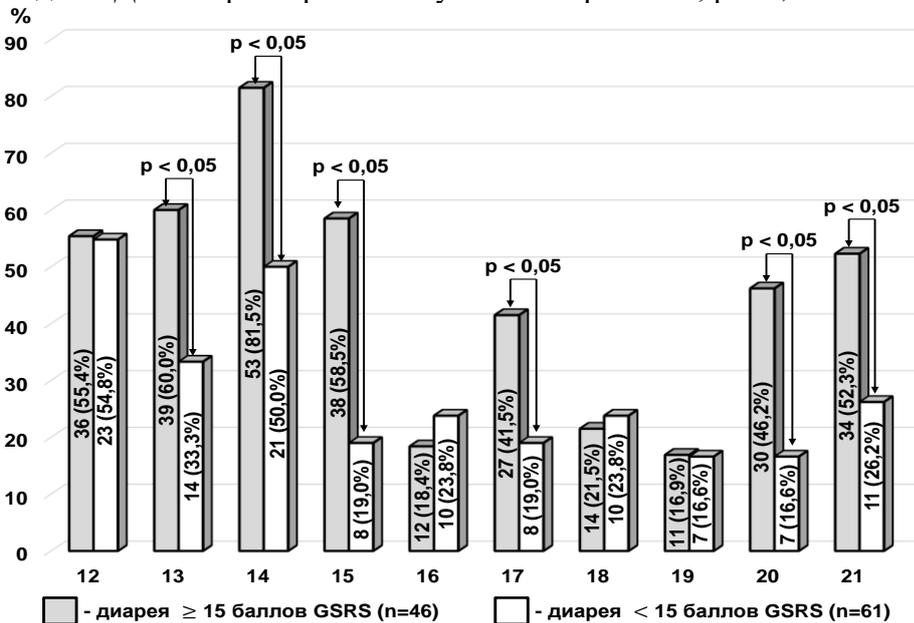


Рисунок 4.4 – Доли лиц с различными клинико-лабораторными особенностями при СРК с разной выраженностью диареи (*окончание*)

Примечания: 12 – мочевая кислота ≥ 350 мкмоль/л; 13 – триглицериды ≥ 1,7 ммоль/л; 14 – холестерин ЛПНП ≥ 4,0 ммоль/л; 15 – перенесенный COVID-19; 16 – гипотиреоз; 17 – диабетическая нефропатия; 18 – диабетическая полинейропатия; 19 – перенесенный инсульт; 20 – НАЖБП; 21 – хроническая ИБС. Достоверные различия указаны стрелками, $p < 0,05$

У больных с СРК и СД 2 типа, имевших выраженность диареи ≥ 15 баллов по шкале GSRS, в сравнении с ее меньшей выраженностью статистически значимо выше были доли лиц с уровнями HbA1C $\geq 8\%$ (соответственно, 80,0 % против 45,2 %), с давностью диабета ≥ 7 лет (65,7 % против 33,3 %), с указаниями на прием антибиотиков в дебюте СРК (29,2 % против 9,5 %), с величиной индекса НОМА-IR ≥ 5 (47,7 % против 28,6 %), с концентрациями фруктозамина ≥ 350 мкмоль/л (76,9 % против 45,2 %) и С-пептида ≥ 5 нг/мл (53,8 % против 38,0 %), с уровнями триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л (60,0 % против 33,3 %) и холестерина ЛПНП $\geq 4,0$ ммоль/л (81,5 % против 50,0 %), с анамнестическими данными о перенесенной в течение последних 3-х лет инфекции COVID-19 (58,5 % против 19,0 %), с диабетической нефропатией (41,5 % против 19,0 %), НАЖБП (46,2 % против 16,6 %) и с хронической ишемической болезнью сердца (52,3 % против 26,2 %), все $p < 0,05$. С нашей точки зрения, обращают на себя внимание в качестве относительно новых данные о связи диареи при СРК с СД 2 типа с перенесенной ранее инфекцией COVID-19, с диабетической нефропатией, НАЖБП, гиперлипидемией и хронической ИБС.

Представилось важным оценить возможные связи клинико-лабораторных и инструментальных показателей больных с СРК с СД 2 типа с такими особенностями диарейного синдрома, как ночная и постпрандиальная диарея. Автор отдает себе отчет в том, что ночную диарею эксперты относят к «симптомам тревоги» и при дифференциальной диагностике СРК у таких лиц рекомендуют тщательное исключение органических поражений желудочно-кишечного тракта. У всех этих больных такое детальное исследование (включавшее в том числе и фиброколоноскопию с биопсией слизистой толстого кишечника) было выполнено и органическая патология кишечника была исключена. Ввиду этого, ночную (а также и постпрандиальную) диарею у таких лиц рассматривали как проявление в рамках СРК диабетической энтеропатии с наличием вегетативной диабетической полинейропатии.

Оценка особенностей больных с ночной и постпрандиальной диареей выполнена среди 49 больных с СД 2 типа, имевших вариант СРК-Д. Среди них лиц

с ночной диареей было 12, с постпрандиальной – 18; ввиду относительной малочисленности каждой из этих групп для последующего анализа они были объединены. При этом количество больных, имевших ночную и / или постпрандиальную диарею (в части случаев они были представлены в сочетании), составило 26, в оставшихся 23 случаях этих проявлений у лиц с СРК-Д с СД 2 типа не имелось.

Сравнительная оценка этих групп представлена в таблицах 4.1 и 4.2.

Таблица 4.1 – Клинико-лабораторные данные больных с СРК-Д и СД 2 типа в зависимости от наличия или отсутствия ночной и / или постпрандиальной диареи, среднее \pm стандартное отклонение

| Показатели | Ночная / постпрандиальная диарея | |
|--------------------------------------|----------------------------------|------------------|
| | Есть, n = 26 | Нет, n = 22 |
| Возраст, лет | 46,5 \pm 8,9 | 48,7 \pm 9,3 |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 30,4 \pm 6,0 | 30,8 \pm 5,7 |
| НЬА1С, % | 7,68 \pm 0,42 * | 7,04 \pm 0,38 |
| Давность СД 2 типа, лет | 8,7 \pm 1,9 * | 5,1 \pm 1,7 |
| Индекс НОМА-IR | 5,54 \pm 1,12 * | 4,07 \pm 0,94 |
| Индекс НОМА-B | 62,3 \pm 10,3 * | 74,6 \pm 11,1 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,85 \pm 0,22 * | 1,59 \pm 0,24 |
| Холестерин ЛПНП, ммоль/л | 4,73 \pm 0,36 * | 4,36 \pm 0,35 |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 396,1 \pm 43,7 * | 330,3 \pm 49,4 |
| Фруктозамин, мкмоль/л | 388,1 \pm 65,7 * | 350,9 \pm 71,3 |
| Инсулин, мкЕд/мл | 17,6 \pm 7,4 | 17,0 \pm 7,2 |
| С-пептид, нг/мл | 4,9 \pm 2,0 | 4,7 \pm 2,1 |
| ГПП-1, пг/мл | 5,80 \pm 2,44 | 5,87 \pm 2,39 |
| Толщина КИМ общей сонной артерии, мм | 1,14 \pm 0,11 * | 0,65 \pm 0,14 |

Примечание: * – различия между группами достоверны, p < 0,05.

Как видно из этих таблиц, между группами больных с СРК-Д, у которых в структуре клинических проявлений были представлены или отсутствовали ночная и / или постпрандиальная диарея, не было значимых отличий по средним

величинам возраста, ИМТ, уровней инсулина, С-пептида и ГПП-1, $p > 0,05$. Кроме того, между этими группами не было отмечено и различий в долях тех, кто имел в дебюте СРК острый тяжелый психоэмоциональный стресс, острую гастроинтестинальную инфекцию и применение НПВП, а также тех, у кого была представлена диабетическая нефропатия, все $p > 0,05$.

Таблица 4.2 – Доли лиц с наличием различных клинических и инструментальных особенностей среди больных с СРК-Д и СД 2 типа в зависимости от наличия или отсутствия ночной и / или постпрандиальной диареи, абсолютное количество и (в скобках) процент от общего количества в группе

| Показатели | Ночная / постпрандиальная диарея | |
|--|----------------------------------|-------------|
| | Есть, n = 26 | Нет, n = 22 |
| Острый тяжелый психоэмоциональный стресс в дебюте СРК | 14 (53,8) | 10 (43,5) |
| Перенесенная острая гастроинтестинальная инфекция в дебюте СРК | 13 (50,0) | 12 (52,2) |
| Применение в дебюте СРК антибиотиков | 11 (42,3) * | 3 (13,0) |
| Применение в дебюте СРК НПВП | 7 (26,9) | 6 (26,1) |
| Курение | 13 (50,0) * | 3 (13,0) |
| Перенесенная инфекция COVID-19 в течение последних 3-х лет | 24 (92,3) * | 6 (26,1) |
| Диабетическая полинейропатия | 9 (34,6) * | 2 (8,7) |
| Диабетическая нефропатия | 8 (30,8) | 9 (39,1) |
| НАЖБП | 13 (50,0) * | 5 (21,7) |
| Стеатоз печени при ультразвуковом абдоминальном исследовании | 16 (61,5) * | 3 (13,0) |
| Нарушение вазодилататорного ответа ПА в пробе с РГ | 23 (88,4) * | 11 (47,8) |

Примечание. * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

Обращает на себя внимание, что эти группы статистически значимо различались по ряду других параметров, включая уровни гликемии (HbA1C, фруктозамин), давность СД 2 типа, метаболические индексы (НОМА-IR, НОМА-В), значения липидемии и урикемии; у них также достоверно разнились доли лиц с

приемом антибиотиков в дебюте СРК. Представляют важность и данные о связи ночной / постпрандиальной диареи с перенесенной ранее инфекцией COVID-19 (разница в долях оказалась весьма значительной – более чем в 3 раза), с курением (также разница долей в 3 раза), с НАЖБП (разница в 3-4 раза), а также со структурно-функциональными сосудистыми изменениями (толщина КИМ общих сонных артерий и реакция ПА в пробе с РГ).

Среди лиц с СД 2 типа и СРК-Д, имевших ночную и / или постпрандиальную диарею, в сравнении с теми, у кого такие проявления отсутствовали, статистически значимо оказались средние величины HbA1C (соответственно, $7,68 \pm 0,42$ против $7,04 \pm 0,38\%$), давности диабета ($8,7 \pm 1,9$ против $5,1 \pm 1,7$ лет), индекса НОМА-IR ($5,54 \pm 1,12$ против $4,07 \pm 0,94$ лет), уровней триглицеридов ($1,85 \pm 0,22$ против $1,59 \pm 0,24$ ммоль/л), холестерина ЛПНП ($4,73 \pm 0,36$ против $4,36 \pm 0,35$ ммоль/л), $p < 0.05$.

Также у них были достоверно выше концентрации мочевой кислоты ($396,1 \pm 43,7$ против $330,3 \pm 49,4$ мкмоль/л), фруктозамина ($388,1 \pm 65,7$ против $350,9 \pm 71,3$ мкмоль/л), а также величины толщины КИМ общей сонной артерии ($1,14 \pm 0,11$ против $0,65 \pm 0,14$ мм), но достоверно ниже – уровни индекса НОМА-В ($62,3 \pm 10,3$ против $74,6 \pm 11,1$), все $p < 0,05$.

Кроме того, среди больных с СД 2 типа и СРК-Д, у кого в клинической картине были представлены ночная и/или постпрандиальная диарея, в сравнении с группой таких лиц, у которых эти особенности отсутствовали (см. табл. 4.2) достоверно более высокими оказались доли лиц, у которых в дебюте СРК имел место прием антибиотиков (42,3 % против 13,0 %), курящих (50,0 % против 13,0 %), переносивших в течение последних 3-х лет инфекцию COVID-19 (92,3 % против 26,1 %), имевших диабетическую периферическую полинейропатию (34,6 % против 8,7 %), НАЖБП (50,0 % против 21,7 %), имевших ультразвуковые признаки стеатоза печени (61,5 % против 13,0 %) и демонстрировавших нарушение вазодилататорного ответа ПА в пробе с РГ (88,4 % против 47,8 %), все $p < 0,05$.

4.3 Клинико-лабораторные и инструментальные сопоставления в зависимости от выраженности абдоминальной боли

Взаимосвязь с целым рядом анализируемых клинико-лабораторных особенностей была выявлена у больных с СРК с СД 2 типа и для степени выраженности абдоминальной боли, что показано на рисунках 4.5 и 4.6. Между группами больных с баллами абдоминальной боли < 15 и ≥ 15 по шкале GSRS не было статистически значимых отличий в долях лиц с ИМТ ≥ 35 кг/м², с малоподвижным образом жизни, с приемом антибиотиков в дебюте СРК, с уровнями триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л, с гипотиреозом, а также с диабетической нефропатией, все $p > 0,05$.

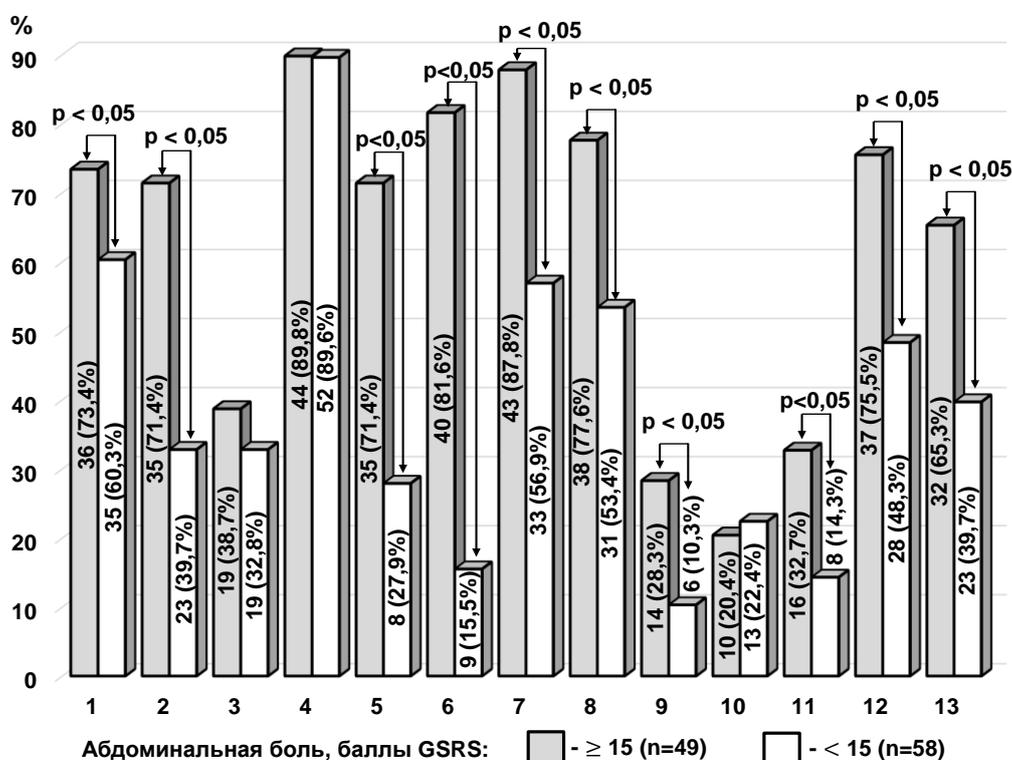


Рисунок 4.5 – Доли лиц с различными клинико-лабораторными особенностями СРК с разной выраженностью абдоминальной боли (начало)

Примечания: 1 – HbA1C $\geq 8\%$; 2 – давность СД ≥ 7 лет; 3 – ИМТ ≥ 35 кг/м²; 4 – малоподвижный образ жизни; 5 – курение; 6 – острый тяжелый психоэмоциональный стресс в дебюте СРК; 7 – хронический психоэмоциональный стресс; 8 – повышенная тревожность; 9 – прием НПВП в дебюте СРК; 10 – прием антибиотиков в дебюте СРК; 11 – абдоминальная боль у родственников; 12 – ГПП-1 $\geq 5,0$ пг/мл; 13 – инсулин ≥ 20 мкЕд/мл. Достоверные различия указаны стрелками, $p < 0,05$

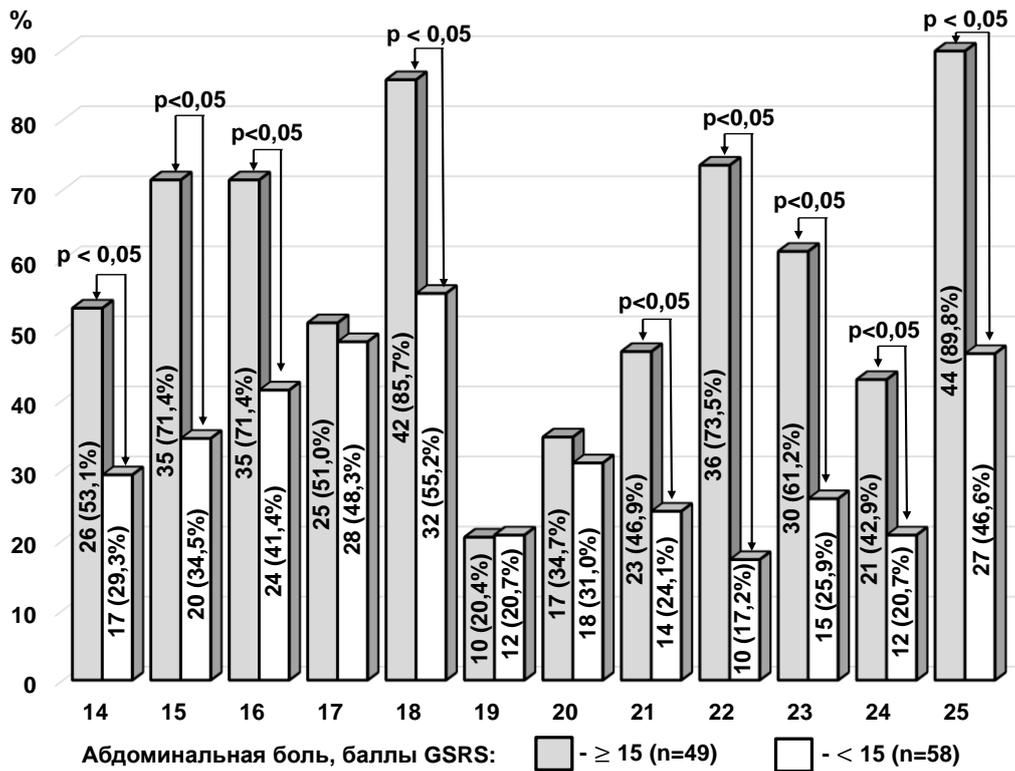


Рисунок 4.6 – Доли лиц с различными клинико-лабораторными особенностями СРК с разной выраженностью абдоминальной боли (окончание)

Примечания: 14 – НОМА-IR ≥ 5 ; 15 – НОМА-B < 60 ; 16 – мочевая кислота ≥ 350 мкмоль/л; 17 – триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л; 18 – холестерин ЛПНП $\geq 4,0$ ммоль/л; 19 – гипотиреоз; 20 – диабетическая нефропатия; 21 – НАЖБП; 22 – перенесенный COVID-19; 23 – хроническая ИБС; 24 – толщина КИМ общей сонной артерии ≥ 1 мм; 25 – нарушение вазодилаторного ответа ПА в пробе с РГ. Достоверные различия указаны стрелками, $p < 0,05$

В то же время, доли лиц с другими приведенными на этих рисунках показателями статистически значимо различались в зависимости от степени выраженности абдоминальной боли. В особенности отметим ее связь с курением, с психоэмоциональными факторами в дебюте СРК и в последующем, с приемом НПВП в дебюте СРК, с данными семейного анамнеза о длительных периодах неустойчивости стула или абдоминальной боли у родственников 1-ой степени родства, с уровнями ГПП-1 и инсулина, с гиперурикемией, гиперлипидемией, хронической ИБС, а также с утолщением КИМ общей сонной артерии и нарушением вазодилаторного ответа ПА в пробе с РГ.

Так, у больных с СРК с СД 2 типа, имевших выраженность абдоминальной боли ≥ 15 баллов по шкале GSRs в сравнении с ее меньшей выраженностью статистически значимо выше были доли лиц с уровнями HbA1C $\geq 8\%$

(соответственно, 73,4 % против 60,3 %), с давностью диабета ≥ 7 лет (71,4 % против 39,7 %), куривших (71,4 % против 27,9 %), имевших в дебюте СРК острый тяжелый психоэмоциональный стресс (такой, как утрата близкого человека, ранение, разлука с близкими и др. – 81,6 % против 15,5 %), $p < 0,05$.

Кроме того, при более высокой выраженности абдоминальной боли в сравнении с ее меньшей выраженностью выше были доли лиц, живущих в условиях хронического психоэмоционального стресса (например, в районах, близких к линии боевого соприкосновения и др. – 87,8 % против 56,9 %), имеющих повышенную тревожность (77,6 % против 53,4 %), принимавших в дебюте СРК НПВП (28,3 % против 10,3 %), $p < 0,05$.

Также при более высокой выраженности абдоминальной боли в сравнении с ее меньшей выраженностью достоверно выше были доли лиц, имевших в семейном анамнезе данные о длительных периодах неустойчивости стула или абдоминальной боли у родственников 1-ой степени родства (32,7 % против 14,3 %), с содержанием в крови ГПП-1 $\geq 5,0$ пг/мл (75,5 % против 48,3 %) и инсулина ≥ 20 мкЕд/мл (65,3 % против 39,7 %), с уровнями индексов НОМА-IR ≥ 5 (53,1 % против 29,3 %) и НОМА-B < 60 (71,4 % против 34,5 %), с концентрацией в крови мочевой кислоты ≥ 350 мкмоль/л (71,4 % против 41,4 %) и холестерина ЛПНП $\geq 4,0$ ммоль/л (85,7 % против 55,2 %), имевших НАЖБП (46,9 % против 24,1 %), перенесенную в течение последних 3-х лет инфекцию COVID-19 (73,5 % против 17,2 %), имевших хроническую ИБС (61,2 % против 25,9 %), а также с толщиной КИМ общей сонной артерии ≥ 1 мм (42,9 % против 20,7 %) и с нарушением вазодилататорного ответа ПА в пробе с РГ (89,8 % против 46,6 %), все $p < 0,05$.

Выполнена оценка связи клинико-лабораторных и инструментальных показателей больных с СРК с СД 2 типа с такими особенностями абдоминальной боли, как ее связь с эмоциями, приемом пищи и актом дефекации, что представлено в таблицах 4.3 и 4.4.

Таблица 4.3 – Клинико-лабораторные данные больных с СРК с СД 2 типа в зависимости от наличия или отсутствия у них связи абдоминальной боли с эмоциями, приемом пищи и актом дефекации, среднее \pm стандартное отклонение

| Показатели | Связь боли с эмоциями | | Связь с приемом пищи | | Связь с дефекацией | |
|--|-----------------------|------------------|----------------------|------------------|--------------------|------------------|
| | Есть (n=48) | Нет (n=59) | Есть (n=48) | Нет (n=59) | Есть (n=48) | Нет(n=59) |
| Возраст, лет | 53,2 \pm 9,1 * | 45,4 \pm 8,6 | 54,8 \pm 8,9 * | 46,8 \pm 9,1 | 52,8 \pm 9,3 * | 46,3 \pm 7,9 |
| ИМТ, кг/м ² | 33,1 \pm 2,2 | 32,0 \pm 2,4 | 34,2 \pm 2,1 | 31,6 \pm 2,3 | 32,9 \pm 1,7 | 32,2 \pm 2,1 |
| НьА1С, % | 7,92 \pm 0,46 | 7,82 \pm 0,45 | 7,97 \pm 0,51 | 7,81 \pm 0,44 | 7,94 \pm 0,45 | 7,79 \pm 0,53 |
| Давность СД 2 типа, лет | 8,06 \pm 2,02 * | 6,51 \pm 1,90 | 8,93 \pm 1,69 * | 6,58 \pm 2,14 | 8,53 \pm 1,81 * | 6,33 \pm 2,29 |
| Индекс НОМА-IR | 5,38 \pm 1,26 | 5,31 \pm 1,27 | 5,48 \pm 1,28 | 5,29 \pm 1,25 | 5,76 \pm 1,18 * | 5,06 \pm 1,24 |
| Индекс НОМА-В | 50,6 \pm 15,3 * | 66,9 \pm 14,2 | 56,5 \pm 16,1 | 60,7 \pm 15,4 | 50,4 \pm 15,9 * | 65,8 \pm 16,1 |
| Систолическое АД, мм рт. ст. | 145,3 \pm 19,7 * | 129,7 \pm 20,1 | 148,4 \pm 22,2 * | 132,6 \pm 20,4 | 146,9 \pm 20,3 * | 129,8 \pm 22,2 |
| Креатинин, мкмоль/л | 142,2 \pm 15,1 * | 115,2 \pm 14,1 | 156,0 \pm 14,7 * | 117,1 \pm 13,2 | 150,5 \pm 14,9 * | 111,7 \pm 14,8 |
| Фруктозамин, мкмоль/л | 378,6 \pm 81,4 | 371,5 \pm 82,6 | 380,9 \pm 82,8 | 372,5 \pm 84,1 | 376,4 \pm 81,9 | 372,7 \pm 80,7 |
| Инсулин, мкЕд/мл | 23,5 \pm 8,0 * | 16,4 \pm 7,9 | 24,4 \pm 8,3 * | 17,9 \pm 8,1 | 21,5 \pm 8,3 | 18,3 \pm 8,2 |
| С-пептид, нг/мл | 5,0 \pm 2,0 | 4,8 \pm 2,2 | 5,5 \pm 1,6 * | 4,7 \pm 1,7 | 5,3 \pm 1,8 * | 4,6 \pm 1,8 |
| ГПП-1, пг/мл | 5,56 \pm 1,84 * | 5,11 \pm 1,65 | 5,71 \pm 1,89 * | 5,17 \pm 1,83 | 5,68 \pm 1,83 * | 5,06 \pm 1,72 |
| Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ² | 145,2 \pm 37,2 * | 122,5 \pm 33,1 | 149,4 \pm 36,4 * | 126,8 \pm 35,2 | 150,3 \pm 35,7 * | 120,9 \pm 37,6 |

Примечание. * – различия между группами с наличием и отсутствием признака достоверны, $p < 0,05$.

Как видно из таблицы 4.3, между больными с СРК с СД 2 типа, имевшими связь абдоминальной боли с эмоциями, приемом пищи и актом дефекации, и не имевшими такой связи, не было отмечено различий в средних величинах ИМТ, уровней HbA1C и фруктозамина, все $p > 0,05$.

Кроме того, не выявлено различий между группами с наличием или отсутствием связи абдоминальной боли с эмоциями по средним величинам индекса НОМА-IR и концентраций С-пептида, между группами с наличием или отсутствием связи абдоминальной боли с приемом пищи по уровням индексов НОМА-IR и НОМА-В, между группами с наличием или отсутствием связи абдоминальной боли с актом дефекации по содержанию в крови инсулина, также $p > 0,05$.

В то же время, ряд существенных отличий в зависимости от особенностей абдоминального болевого синдрома был установлен. Обращают на себя внимание отмеченные различия особенностей абдоминальной боли от возраста больных, давности диабета, и, в особенности, от уровней АД, креатинина крови и значений индекса массы миокарда ЛЖ. Последние три особенности могут отражать возможное патофизиологическое единство гастроэнтерологических и сердечно-сосудистых нарушений при СД 2 типа, с формированием микрососудистых нарушений стенки кишечника, в основе которых могут быть процессы эндотелиальной дисфункции сосудов различного калибра, инсулинорезистентности и сопряженной с ними активацией протромботических, провоспалительных и рост-индуцирующих факторов. Установленные различия уровней инсулина, С-пептида и ГПП-1 у лиц с разными особенностями абдоминальной боли могут трактоваться как связанные с воздействием диабетического метаболического окружения на ноцицептивные механизмы и на вегетативные процессы, обеспечивающие моторику кишечника.

У больных, имеющих связь абдоминальной боли с эмоциями в сравнении с теми, у кого такая связь отсутствовала, статистически значимо выше оказались средние значения возраста ($53,2 \pm 9,1$ против $45,4 \pm 8,6$ лет), давности СД 2 типа ($8,06 \pm 2,02$ против $6,51 \pm 1,90$ лет), систолического АД ($145,3 \pm 19,7$ против $129,7$

$\pm 20,1$ мм рт. ст.), уровни креатинина крови ($142,2 \pm 15,1$ против $115,2 \pm 14,1$ мкмоль/л), инсулина ($23,5 \pm 8,0$ против $16,4 \pm 7,9$ мкЕд/мл), ГПП-1 ($5,56 \pm 1,84$ против $5,11 \pm 1,65$ пг/мл) и значения индекса массы миокарда ЛЖ ($145,2 \pm 37,2$ против $122,5 \pm 33,1$ г/м²), но достоверно ниже – уровни индекса НОМА-В ($50,6 \pm 15,3$ против $66,9 \pm 14,2$), все $p < 0,05$.

У лиц, которые демонстрировали связь абдоминальной боли с приемом пищи в сравнении с теми, у кого этой особенности клинической картины СРК не имелось, достоверно выше были средние значения возраста ($54,8 \pm 8,9$ против $46,8 \pm 9,1$ лет), давности СД 2 типа ($8,93 \pm 1,69$ против $6,58 \pm 2,14$ лет), уровней систолического АД ($148,4 \pm 22,2$ против $132,6 \pm 20,4$ мм рт.ст.), концентраций креатинина крови ($156,0 \pm 14,7$ против $117,1 \pm 13,2$ мкмоль/л), инсулина ($24,4 \pm 8,3$ против $17,9 \pm 8,1$ мкЕд/мл), С-пептида ($5,5 \pm 1,6$ против $4,7 \pm 1,7$ нг/мл), ГПП-1 ($5,71 \pm 1,89$ против $5,17 \pm 1,83$ пг/мл) и значения индекса массы миокарда ЛЖ ($149,4 \pm 36,4$ против $126,8 \pm 35,2$ г/м²), также все $p < 0,05$.

И, наконец, при наличии связи абдоминальной боли с актом дефекации в сравнении отсутствием этой клинической особенности достоверно выше были средние значения возраста ($52,8 \pm 9,3$ против $46,3 \pm 7,9$ лет), давности СД 2 типа ($8,53 \pm 1,81$ против $6,33 \pm 2,29$ лет), индекса НОМА-IR ($5,76 \pm 1,18$ против $5,06 \pm 1,24$), уровней систолического АД ($146,9 \pm 20,3$ против $129,8 \pm 22,2$ мм рт. ст.), концентраций С-пептида ($5,3 \pm 1,8$ против $4,6 \pm 1,8$ нг/мл), ГПП-1 ($5,68 \pm 1,83$ против $5,06 \pm 1,72$ пг/мл) и величины индекса массы миокарда ЛЖ ($150,3 \pm 35,7$ против $120,9 \pm 37,6$ г/м²), но отчетливо ниже – уровни индекса НОМА-В ($50,4 \pm 15,9$ против $65,8 \pm 16,1$), также все $p < 0,05$.

В таблице 4.4 представлено сравнение долей лиц с разными клинико-лабораторными и инструментальными особенностями среди больных с СРК с СД 2 типа в зависимости от наличия или отсутствия у них связи абдоминальной боли с эмоциями, приемом пищи и актом дефекации.

Таблица 4.4 – Доли лиц с разными клинико-лабораторными и инструментальными особенностями среди больных с СРК с СД 2 типа в зависимости от наличия или отсутствия у них связи абдоминальной боли с эмоциями, приемом пищи и актом дефекации, абсолютное количество и (в скобках) процент от общего количества в группе

| Показатели | Связь с эмоциями | | Связь с приемом пищи | | Связь с дефекацией | |
|--|------------------|------------|----------------------|------------|--------------------|-----------|
| | Да (n=48) | Нет (n=59) | Да (n=48) | Нет (n=59) | Да (n=48) | Нет(n=59) |
| Психоэмоциональный стресс в дебюте СРК | 31 (64,6)* | 18 (30,5) | 19 (67,9) * | 30 (38,0) | 24 (55,8) * | 25 (39,1) |
| Гастроинтестинальная инфекция в дебюте | 26 (54,2)* | 15 (25,4) | 11 (39,2) | 30 (38,4) | 21 (48,8) * | 20 (31,3) |
| Антибиотики в дебюте СРК | 11 (22,9) | 12 (20,3) | 7 (25,0) | 14 (17,7) | 8 (18,6) | 15 (23,4) |
| НПВП в дебюте | 9 (18,8) | 11 (18,6) | 11 (39,3) * | 9 (11,4) | 8 (18,6) | 12 (18,8) |
| Курение | 31 (64,6)* | 12 (20,3) | 17 (60,7) * | 26 (32,9) | 29 (67,4) * | 14 (21,9) |
| Перенесенный COVID-19 | 34 (70,8)* | 12 (20,3) | 21 (75,0) * | 25 (31,6) | 36 (83,7) * | 19 (15,6) |
| Диабетическая полинейропатия | 16 (33,3)* | 8 (13,6) | 10 (35,7) * | 14 (17,7) | 15 (34,9) * | 9 (14,1) |
| Артериальная гипертония | 34 (70,8)* | 18 (30,5) | 23 (82,1) * | 29 (36,7) | 34 (79,1) * | 18 (28,1) |
| НАЖБП | 17 (35,4) | 20 (33,9) | 16 (57,1) * | 21 (26,6) | 19 (44,2) * | 18 (28,1) |
| Хроническая ИБС | 27 (56,3)* | 18 (30,5) | 12 (42,8) | 33 (41,8) | 25 (58,1) * | 20 (31,3) |
| КИМ общей сонной артерии \geq 1 мм | 21 (43,8)* | 12 (20,3) | 13 (46,4) * | 20 (25,3) | 19 (44,1) * | 14 (21,9) |
| Нарушение вазодилататорного ответа ПА | 44 (91,7)* | 27 (45,8) | 23 (82,1) * | 48 (60,8) | 38 (88,4) * | 33 (51,6) |

Примечания: * – различия между группами с наличием и отсутствием признака достоверны, $p < 0,05$.

Как видно, связи анализируемых особенностей абдоминального болевого синдрома не отмечалось только для такого анамнестического фактора, как прием антибиотиков в дебюте клинических проявлений СРК; для всех остальных включенных в эту таблицу показателей связь с одной или несколькими особенностями абдоминальной боли присутствовала. В особенности отметим такие связи по всем трем характеристикам, включая связь боли с эмоциями, приемом пищи и актом дефекации для острого тяжелого психоэмоционального стресса в дебюте СРК, для курения, перенесенной в течение последних 3-х лет инфекции COVID-19, диабетической периферической полинейропатии, а также для всех сердечно-сосудистых нарушений. Эти данные позволяют рассматривать клинические проявления СРК у данной категории больных в контексте реализации целого комплекса многообразных воздействующих на организм неблагоприятных факторов – от считающихся типичными для СРК психоэмоциональных до менее изученных общетоксических (курение), общеинфекционных (с обширными негативными эффектами от инфицирования вирусом COVID-19 и постковидного синдрома на многие внутренние органы), а также атеросклеротических сосудистых, особенно присущих диабету (возможно, посредством нарушений макро- и микрососудистого окружения стенки кишечника, а также воздействия на метаболические процессы).

Среди больных, имеющих связь абдоминальной боли с эмоциями в сравнении с теми, у кого такая связь отсутствовала, статистически значимо выше оказались доли лиц, имевших в дебюте СРК острый тяжелый психоэмоциональный стресс (64,6 % против 30,5 %) и острую гастроинтестинальную инфекцию (54,2 % против 25,4 %), курящих (64,6 % против 20,3 %), переносивших инфекцию COVID-19 (70,8 % против 20,3 %), имеющих диабетическую периферическую полинейропатию (33,3 % против 13,6 %), артериальную гипертонию (70,8 % против 30,5 %), хроническую ИБС (56,3 % против 30,5 %), утолщение КИМ общей сонной артерии (43,8 % против 20,3 %) и нарушение вазодилататорного ответа ПА в пробе с РГ (91,7 % против 45,8 %), все $p < 0,05$.

При наличии связи абдоминальной боли с приемом пищи в сравнении отсутствием этой клинической особенности достоверно выше были доли больных, у которых в дебюте СРК были острый тяжелый психоэмоциональный стресс (67,9 % против 38,0 %) и прием НПВП (39,3 % против 11,4 %), у курящих (60,7 % против 32,9 %), переносивших инфекцию COVID-19 (75,0 % против 31,6 %), имеющих диабетическую периферическую полинейропатию (35,7 % против 17,7 %), артериальную гипертонию (82,1 % против 36,7 %), НАЖБП (57,1 % против 26,6 %), утолщение КИМ общей сонной артерии (46,4 % против 25,3 %) и нарушение вазодилататорного ответа ПА в пробе с РГ (82,1 % против 60,8 %), все $p < 0,05$.

У больных, имевших связь абдоминальной боли с актом дефекации в сравнении с теми, у кого этой особенности клинической картины СРК не имелось, достоверно выше были доли больных, у которых в дебюте СРК были острый тяжелый психоэмоциональный стресс (55,8 % против 39,1 %) и острая гастроинтестинальная инфекция (48,8 % против 31,3 %), у курящих (67,4 % против 21,9 %), у переносивших инфекцию COVID-19 (83,7 % против 15,6 %), у имеющих диабетическую периферическую полинейропатию (34,9 % против 14,1 %), артериальную гипертонию (79,1 % против 28,1 %), НАЖБП (44,2 % против 28,1 %), хроническую ИБС (58,1 % против 31,3 %), утолщение КИМ общей сонной артерии (44,1 % против 21,9 %) и нарушение вазодилататорного ответа ПА в пробе с РГ (88,4 % против 51,6 %), также все $p < 0,05$.

4.4 Критерии прогнозирования развития основных клинических проявлений СРК

На основании данных выполненных клинико-лабораторных и инструментальных исследований, а также результатов сопоставления особенностей СРК с СД 2 типа и данных проспективного наблюдения был проведен анализ для установления критериев прогнозирования развития различных клинических проявлений СРК при его сочетании с диабетом. Применяли критерий ϕ – угловое преобразование Фишера, а также критерий χ^2 Пирсона. В качестве

независимых переменных использовали исходные демографические и клинические особенности больных СРК с СД 2 типа, а также данные их лабораторного и инструментального обследования. По данным проведенного анализа, не было выявлено отчетливых связей особенностей клинической картины СРК с полом больных, микрососудистыми осложнениями диабета, уровнями билирубина, щелочной фосфатазы, фруктозамина, данными ультразвукового абдоминального исследования, фиброколоноскопии с биопсией слизистой толстого кишечника, данными эхокардиографического исследования, все $p > 0,05$.

В то же время, как видно из таблицы 4.5, установлено наличие достоверной связи между выраженностью синдрома запора при СРК с СД 2 типа, с одной стороны, и следующими факторами, с другой стороны: давностью диабета ($\varphi^* = 2,794$; $p < 0,01$; $\chi^2 = 7,72$; $p < 0,01$), ИМТ ($\varphi^* = 2,787$; $p < 0,01$; $\chi^2 = 7,55$; $p < 0,01$), индексом НОМА-IR ($\varphi^* = 2,783$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 7,44$, $p < 0,05$), уровнями инсулина ($\varphi^* = 2,531$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,24$, $p < 0,05$), ГПП-1 ($\varphi^* = 2,487$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,39$, $p < 0,05$), мочевой кислоты ($\varphi^* = 2,627$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 7,59$, $p < 0,05$) и наличием сопутствующего гипотиреоза ($\varphi^* = 2,463$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,09$, $p < 0,01$). Таким образом, к критериям прогнозирования развития синдрома запора выраженной степени у лиц с СРК с СД 2 типа на основании этого анализа 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.

Также определено наличие статистически значимой связи между выраженностью синдрома диареи у обсуждаемой категории больных, с одной стороны, и перечисленными ниже факторами, с другой стороны (таблица 4.5): уровнями HbA1C ($\varphi^* = 2,783$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 7,78$, $p < 0,01$), приемом антибиотиков в дебюте СРК ($\varphi^* = 2,584$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 7,62$, $p < 0,01$), уровнями триглицеридов ($\varphi^* = 2,662$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,57$, $p < 0,05$) и С-пептида ($\varphi^* = 2,513$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 7,25$, $p < 0,05$), наличием НАЖБП ($\varphi^* = 2,627$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,74$, $p < 0,05$), курения ($\varphi^* = 2,814$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 7,55$, $p < 0,01$) и перенесенной в течение последних 3-х лет инфекции COVID-19 ($\varphi^* = 2,762$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 7,68$, $p < 0,01$). В соответствии

с полученными данными, 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-х лет. Дополнительными критериями прогнозирования развития ночной / постпрандиальной диареи, наряду с перечисленными выше, также явились: давность СД 2 типа ≥ 7 лет ($\varphi^* = 2,635$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 7,13$, $p < 0,05$), уровни индекса НОМА-В < 60 ($\varphi^* = 2,610$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,22$, $p < 0,05$), холестерина ЛПНП $\geq 4,0$ ммоль/л ($\varphi^* = 2,714$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 7,06$, $p < 0,05$) и наличие хронической ИБС ($\varphi^* = 2,738$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,92$, $p < 0,05$).

Таблица 4.5 – Связи особенностей клинической картины СРК при СД 2 типа с клинико-лабораторными и инструментальными параметрами

| Показатели | φ^* ; p | χ^2 ; p |
|---|-----------------|----------------|
| <i>Синдром запора при СРК с СД 2 типа:</i> | | |
| • 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; $< 0,05$ |
| • Глюкагоно-подобный пептид-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; $< 0,01$ |
| <i>Синдром диареи при СРК с СД 2 типа:</i> | | |
| • 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; $< 0,01$ |

Продолжение таблицы 4.5

| <i>Абдоминальная боль при СРК с СД 2 типа:</i> | | |
|--|---------------|--------------|
| • 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 |

Проведенный анализ позволил выявить и наличие отчетливой связи между выраженностью абдоминальной боли у больных с СРК с СД 2 типа, с одной стороны, и следующими факторами, с другой стороны: возрастом ($\varphi^* = 2,563$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,94$, $p < 0,05$), давностью диабета ($\varphi^* = 2,472$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,48$, $p < 0,05$), перенесенным в дебюте СРК острым тяжелым психоэмоциональным стрессом ($\varphi^* = 2,791$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 7,68$, $p < 0,01$), уровнями индекса НОМА-В ($\varphi^* = 2,673$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 7,24$, $p < 0,05$), концентрациями мочевой кислоты ($\varphi^* = 2,559$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,71$, $p < 0,05$) и ГПП-1 ($\varphi^* = 2,457$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 5,98$, $p < 0,05$), наличием у больных артериальной гипертонии ($\varphi^* = 2,783$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 7,48$, $p < 0,05$), НАЖБП ($\varphi^* = 2,548$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,52$, $p < 0,05$), курения ($\varphi^* = 2,457$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,64$, $p < 0,05$) и перенесенной в течение последних 3-х лет инфекции COVID-19 ($\varphi^* = 2,794$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 7,66$, $p < 0,01$). На основании данных статистического анализа 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 АГ, НАЖБП, курения и перенесенной в течение последних 3-х лет инфекции COVID-19. Дополнительными критериями прогнозирования связи абдоминальной боли с эмоциями, приемом пищи и актом дефекации наряду с вышеперечисленными факторами также явились: наличие диабетической полинейропатии ($\varphi^* = 2,735$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 7,24$, $p < 0,05$), хронической ИБС ($\varphi^* = 2,583$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,79$, $p < 0,05$), утолщения КИМ общей сонной артерии ≥ 1 мм ($\varphi^* = 2,764$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 7,73$, $p < 0,01$), нарушение вазодилататорного ответа ПА в тесте с РГ ($\varphi^* = 2,729$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,82$, $p < 0,05$), а также перенесенная острая гастроинтестинальная инфекция в дебюте СРК (для связи боли с эмоциями и актом дефекации $\varphi^* = 2,486$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,24$, $p < 0,05$) и прием НПВП в дебюте СРК (для связи боли с приемом пищи $\varphi^* = 2,465$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,49$, $p < 0,05$).

4.5 Клинический случай

Проиллюстрировать связь между особенностями симптоматики СРК и клинико-лабораторными характеристиками больного, включая особенности анамнеза и течения СД 2 типа, может следующий клинический случай.

Больной Б., 55 лет, страдающий СД 2 типа не менее 10 лет (точнее установить затруднительно), находится под наблюдением клиники в течение 6 лет. ИМТ в пределах 32-35 кг/м² (абдоминальный тип ожирения). Ведет малоподвижный образ жизни, курит (около 25 пачко-лет), алкоголь практически не употребляет, в семейном анамнезе – СД 2 типа у матери. Артериальная гипертония выявлена 7 лет назад, примерно 5 лет назад стал отмечать эпизоды сдавления за грудиной при ходьбе в ускоренном темпе, диагностирована ИБС, стабильная стенокардия напряжения II функционального класса, инфарктов миокарда не переносил. При обследованиях фиксируются гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гиперурикемия, что в сочетании с наличием абдоминального ожирения и диабета позволяет говорить о ярко выраженном метаболическом синдроме. Два года назад установлено наличие гипотиреоза как исхода аутоиммунного тиреоидита (уровни тиреотропного гормона – 8,4-9,0 мЕД/л, при ультразвуковом исследовании

щитовидной железы – диффузные изменения, 1 коллоидный узел, THIRADS 2). Также около 2-х лет назад выявлены повышение в крови уровня АЛТ и признаки стеатоза печени при ультразвуковом ее исследовании; констатирована НАЖБП. Около полугода назад после эпизода острой гастроинтестинальной инфекции (клинически подобной энтеровирусной, без лабораторного подтверждения, с диареей до 7-10 раз в сутки в течение 5 дней) длительно сохранялся неустойчивый стул, постепенно развилась выраженная склонность к запорам. Присоединились абдоминальные боли, сначала демонстрировавшие связь с актом дефекации, а затем – также и связь с эмоциональными переживаниями и с приемом пищи. Снижения аппетита и массы тела не отметил, сохранялась на прежнем уровне работоспособность, однако из-за перечисленных проявлений отчетливо снизился фон настроения. Госпитализирован в клинику для обследования.

При поступлении состояние больного удовлетворительное. Гиперстеник, повышенного питания. Кожные покровы обычной окраски. Над легкими перкуторный звук с коробочным оттенком, дыхание жесткое, единичные сухие хрипы. Пульс ритмичный, 74 удара в минуту. Границы сердца из-за особенностей грудной клетки и коробочного оттенка перкуторного звука установить не удастся. На верхушке сердца мелодия митральной недостаточности (ослабление II тона, довольно интенсивный систолический шум, усиливающийся в положении лежа на левом боку и проводящийся кнаружи в аксиальную область). Акцент II тона над аортой. Язык обложен умеренным количеством беловатого налета. Живот увеличен за счет подкожного слоя, несколько вздут, но мягкий, прослеживается диффузная умеренная болезненность при попытке глубокой пальпации, больше во фланках, особенно слева. Печень перкуторно на 5-7 см выступает из подреберья. Селезенку пальпировать не удастся. Периферические лимфоузлы без особенностей. Имеется пастозность голеней, симметричная.

Данные обследования больного представлены в таблице 4.6. Как видно из этой таблицы, у больного не отмечалось анемии и ускорения СОЭ, также не было лейкоцитоза и изменений лейкоцитарной формулы. Имеющиеся биохимические изменения соответствовали наличию СД 2 типа с метаболическим синдромом,

НАЖБП и гипотиреозом. Ни клинических, ни лабораторных «симптомов тревоги», которые бы указывали на наличие у него структурных поражений кишечника / онкологических процессов, не определялось.

Таблица 4.6 – Данные обследования больного Б., 55 лет при поступлении в клинику

| Показатели | Значения | Показатели | Значения |
|--------------------------------------|----------|--------------------------------------|----------|
| Индекс массы тела, кг/м ² | 34,6 | Мочевая кислота, мкмоль/л | 382,9 |
| Систолическое АД, мм рт.ст. | 170 | АЛТ, Ед/л | 37 |
| Скорость оседания эритроцитов, мм/ч | 11 | Тиреотропный гормон, мЕД/л | 8,2 |
| Гемоглобин, г/л | 142 | Триглицериды, ммоль/л | 1,77 |
| Креатинин, мкмоль/л | 127,6 | Холестерин ЛПНП, ммоль/л | 4,19 |
| Глюкоза, ммоль/л | 10,3 | Толщина КИМ общей сонной артерии, мм | 1,41 |
| НьА1С, % | 8,8 | | |
| Индекс НОМА-IR | 5,4 | | |
| Индекс НОМА-В | 57 | Баллы GSRS: всего | 65 |
| Фруктозамин, мкмоль/л | 365 | • Диарея | 11 |
| Инсулин, мкЕд/мл | 17,3 | • Запор | 19 |
| С-пептид, нг/мл | 4,6 | • Абдоминальная боль | 15 |
| ГПП-1, пг/мл | 5,22 | • Гастроэзофагеальный рефлюкс | 6 |
| | | • Диспепсия | 14 |

Тем не менее, в рамках обязательного для подобных случаев обследования были выполнены фиброгастродуоденоскопия, ультразвуковое и компьютерно-томографическое исследование органов брюшной полости, повторно – фиброколоноскопия с биопсией слизистой толстого кишечника, которые в рамках концепции «диагноза исключения» позволили установить наличие у больного СРК с вариантом СРК-3. Как видно из таблицы 4.6, выраженность клинических проявлений СРК у этого больного была довольно значительной (19 баллов GSRS для синдрома запора при максимально возможных 21; суммарное количество баллов GSRS по всем синдромам составляло 65).

Клинический диагноз: сахарный диабет 2 типа, декомпенсация. Сопутствующие состояния: НАЖБП, синдром раздраженного кишечника, вариант СРК-3 (суммарно 65 баллов по шкале GSRS), ИБС, стабильная стенокардия напряжения II функционального класса, гипотиреоз как исход аутоиммунного тиреоидита, артериальная гипертензия, стадия II, степень 2, сердечно-сосудистый риск очень высокий, гиперлипидемия, гиперурикемия.

Анализируя клинико-лабораторные и инструментальные особенности больного Б., отметим, что из них соответствовали тем, которые по данным статистической обработки были связаны с возникновением синдрома запора, следующие: давность диабета более 7 лет, высокие уровни индекса НОМА-IR, гиперурикемия, гипотиреоз и концентрации ГПП-1, превышающие 5,0 пг/мл. Среди признаков, ассоциированных с развитием абдоминальной боли, у него имелись возраст старше 50 лет, давность диабета, артериальная гипертензия, курение, НАЖБП, гиперурикемия и уровни ГПП-1. Из тех характеристик, которые демонстрировали в статистическом анализе ассоциацию со связью абдоминального болевого синдрома с эмоциями, приемом пищи и актом дефекации, у больного присутствовали хроническая ИБС, перенесенная острая гастроинтестинальная инфекция в дебюте СРК, а также структурно-функциональные сосудистые нарушения по данным инструментальных исследований. Приведенный клинический случай демонстрирует возможность прогнозирования развития клинических вариантов СРК при его сочетании с СД 2 типа.

В завершение изложения материала настоящей главы полученные данные можно обобщить следующим образом.

- На основании выполненных сопоставлений установлено наличие многочисленных статистически достоверных связей между имеющимися у больных клинико-лабораторными и инструментальными характеристиками, с одной стороны, и такими особенностями клинической картины СРК, как запоры, диарея (включая ночную и постпрандиальную) и абдоминальная боль (в том числе боль, связанная с эмоциями, приемом пищи и актом дефекации).

- В число факторов, связанных с особенностями клинической картины СРК, вошли как хорошо известные и присущие СРК в целом (малоподвижный образ жизни, избыточная масса тела, психоэмоциональные факторы, перенесенные гастроинтестинальные инфекции, прием антибиотиков), так связанные с наличием у этих больных СД 2 типа (уровни HbA1C, давность диабета, значения индексов инсулинорезистентности HOMA-IR и глюкозотоксичности HOMA-B, концентрации фруктозамина, инсулина, С-пептида, ГПП-1), а также обусловленные наличием сочетающихся с диабетом коморбидных нарушений (гиперурикемия, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, хроническая ИБС, структурно-функциональные сосудистые нарушения, диабетическая полинейропатия, НАЖБП, гипотиреоз).

- Многообразные ассоциации присущих диабету (и связанному с ним ожирению) метаболических нарушений (гипергликемии, гиперлипидемии, гиперурикемии и др.) с особенностями клинической картины СРК подчеркивают важность неблагоприятного диабетического микроокружения (с формированием инсулинорезистентности тканей, повышением оксидативного стресса, избыточным высвобождением провоспалительных, протромботических и рост-стимулирующих факторов) в реализации нарушений кишечной моторики и висцеральной гиперчувствительности при СРК.

- Выявленные связи клинических проявлений СРК у лиц с СД 2 типа с курением подчеркивают системный характер негативных эффектов этого фактора (включая известные – общетоксическое воздействие, структурно-функциональные нарушения эпителиальных, гладкомышечных клеток и нейронов, нарастание эндотелиальной дисфункции сосудистой стенки и др.), которые усугубляют неблагоприятное воздействие перечисленных выше диабет-ассоциированных патофизиологических механизмов.

- Особое место в формировании клинической картины СРК у вошедших в исследование больных продемонстрировано для перенесенной ими ранее инфекции COVID-19, характеризующейся глубоким воздействием на различные системы организма и нередко существенно изменяющей характер течения

хронических (как органических, так и функциональных) заболеваний. Клинические проявления СРК в ряде случаев у этих лиц могут являться, по крайней мере отчасти, компонентами постковидного синдрома, степень выраженности которого у лиц с СД 2 типа нередко более значительно выражена, чем в общей популяции.

- Представленные в работе особенности клинической картины СРК в сочетании с СД 2 типа необходимо интерпретировать с учетом локальной специфики выполненной работы. Это сопряжено с наличием в регионе комплекса мощных неблагоприятных психоэмоциональных факторов, связь которых с клинической картиной СРК в исследовании четко продемонстрирована. Несомненно, наличие этих связанных с длительно сохраняющейся сложной военной обстановкой психотравмирующих факторов (в особенности, связанных с утратой близких или разлукой с ними, ранениями и лишениями, пребыванием непосредственно в зонах боевых действий или неподалеку от них, вынужденная миграция и др.) существенно воздействует на любые заболевания, включая как СРК, так и СД 2 типа, значимо отягощая их течение и ухудшая прогноз.

- Установленные в работе критерии прогнозирования развития запоров, диареи и абдоминальной боли выраженной степени могут быть полезны при прогнозировании течения СРК у больных с СД 2 типа.

ГЛАВА 5

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РАЗНЫХ РЕЖИМОВ САХАРОСНИЖАЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ У ЛИЦ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

5.1 Протокол исследования

Протокол исследования эффективности и безопасности применения различных сахароснижающих препаратов у лиц с СРК с СД 2 типа подробно представлен в главе 2.1 и на рисунке 2.1. Вкратце, после отбора с использованием разработанных критериев включения и исключения, с учетом имеющейся у больных удовлетворительной приверженности к врачебным рекомендациям на предыдущем этапе, вошедшие в исследование 107 лиц с СРК и СД 2 типа были разделены на 4 группы, которым назначали разные варианты сахароснижающего лечения. При этом все они также получали соответствующие отечественным и международным рекомендациями советы по изменениям образа жизни, включая режим питания, физическую активность, отказ от курения и др.; с учетом индивидуальных особенностей клинической картины им назначали лечебные подходы, направленные на коррекцию таких проявлений СРК, как диарея, запоры, абдоминальная боль, вздутие и др.; они также получали в полном объеме и необходимую органопротекторную терапию. Группу А составили 36 больных с исходными уровнями HbA1C 7,0-7,9 %, 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. Во всех случаях больных инструктировали осуществлять регулярный самоконтроль гликемии с использованием домашних глюкометров и тест-полосок, а также вести дневник гликемии. Лабораторный контроль гликемии осуществляли ежемесячно, в ходе визитов к врачу. Целевыми уровнями HbA1C в процессе лечения во всех группах считали величины 6,5-7,0%. Продолжительность наблюдения составила не менее 5 месяцев. До его начала и при завершении выполняли определение клинико-лабораторных параметров, клинических проявлений СРК и СД 2 типа, оценивали эффективность и безопасность лечения.

5.2 Безопасность и переносимость сахароснижающей терапии

Подбор сахароснижающего лечения у лиц с СД 2 типа, исходно предъявляющих гастроэнтерологические жалобы, является сложной задачей ввиду проблем с побочными эффектами со стороны верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта, присущих многим классам неинсулиновых препаратов [26; 28; 47]. В этой связи вопросам безопасности лечения и обеспечения его приемлемой переносимости в данном исследовании уделяли особое внимание. В каждой из групп в числе применяемых лекарственных средств присутствовал метформин, который характеризуется достаточно высокой частотой гастроэнтерологических побочных эффектов [26; 47; 82]. Для уменьшения такого риска дозу метформина подбирали постепенно, рекомендовали использование лекарственных форм с пролонгированным высвобождением и прием препарата после еды. Другие сахароснижающие препараты (в группах Б, В и Г) присоединяли к метформину и тщательно следили за динамикой жалоб больного. В случае развития или нарастания таких клинических проявлений, как тошнота, отрыжка, вздутие, диарея, запор, абдоминальная боль, старались их преодолеть дополнительной оптимизацией лечения, направленного на контроль этих изменений. Для этого, наряду с усилением рекомендаций по изменению образа жизни (стандартных для СРК), использовали регуляторы моторики (тримебутин),

пробиотики различного состава (линекс, лактофитрум, энтерол, хилак-форте и другие), антисекреторные препараты (ингибиторы протонной помпы), ферментные средства, слабительные, а также препараты для контроля психоэмоционального статуса (противотревожные, в части случаев – антидепрессанты, среди которых в основном селективные ингибиторы обратного захвата серотонина). При необходимости временно уменьшали дозу метформина, а при недостаточной эффективности этой меры – и дозы других сахароснижающих средств (с осторожностью, при тщательном контроле и самоконтроле гликемии).

В таблице 5.1 представлены данные о гастроэнтерологической переносимости сахароснижающего лечения в выделенных группах больных. Как видно из этой таблицы, спустя 2 недели от начала лечения увеличение выраженности желудочно-кишечных жалоб отмечала довольно значительная часть больных. Так, нарастание диареи на ≥ 5 баллов по шкале GSRS в сравнении с исходными уровнями в разных группах отметили от 14,3% до 36,4% больных, увеличение запоров – от 4,8% до 22,7%, усиление абдоминальной боли – от 0 до 9,1%, усиление синдрома гастроэзофагеального рефлюкса (на ≥ 3 балла) – от 10,7% до 27,2%, усиление диспептического синдрома – от 7,1% до 22,7%, усиление синдрома гастроэзофагеального рефлюкса (на ≥ 3 балла) – от 10,7% до 27,2%. По нашему мнению, при интерпретации этих данных следует учитывать не только возможную связь развития этих изменений с приемом сахароснижающих средств, но также возможность изменений выраженности желудочно-кишечных проявлений в силу особенностей психоэмоционального восприятия больных, также важно принять во внимание присущий СРК динамизм выраженности клинических проявлений. Важно отметить, что перечисленные выше гастроэнтерологические побочные эффекты в значительной части случаев имели транзиторный характер, с отчетливым уменьшением процента лиц, отмечавших эти эффекты уже к 1 месяцу лечения. Например, в отношении синдрома диареи, доля лиц сообщавших о более значительной ее выраженности в сравнении с исходной, снизилась в разных группах за этот период в 1,7-3 раза, подобная динамика имела место и для других проявлений.

Таблица 5.1 – Доли лиц с усилением гастроэнтерологических жалоб в ходе лечения, абсолютное количество и процент

| Гастроэнтерологические побочные эффекты лечения | Группа А (n=36) | | Группа Б (n=28) | | Группа В (n=22) | | Группа Г (n=21) | |
|---|-----------------|---------------|-----------------|----------|-----------------|--------------|-----------------|----------|
| | 2 нед | 1 мес | 2 нед | 1 мес | 2 нед | 1 мес | 2 нед | 1 мес |
| Усиление синдрома диареи # | 10 (27,8)** | 6 (16,7) * ** | 5 (17,9) | 2 (7,1)* | 8 (36,4)** | 3 (13,6)* ** | 3 (14,3)* | 1 (4,8)* |
| Усиление синдрома запоров # | 3 (8,3) | 1 (2,8) | 2 (7,1) | - | 5 (22,7)** | 3 (13,6)* ** | 1 (4,8) | - |
| Усиление абдоминальной боли # | 2 (5,6) | - | 1 (3,6) | - | 2 (9,1) | 1 (4,5) | - | - |
| Усиление синдрома гастроэзофагеального рефлюкса # | 7 (19,4)** | 3 (8,3)* ** | 3 (10,7) | 1 (3,6)* | 6 (27,2)** | 2 (9,1)* ** | 3 (14,3) | - |
| Усиление синдрома диспепсии # | 8 (22,2)** | 2 (5,6)* | 2 (7,1) | 1 (3,6) | 5 (22,7)** | 3 (13,6)* ** | 2 (9,5) | - |

Примечания: # – усиление на ≥ 5 (для рефлюкса на ≥ 3) баллов GSRS в сравнении с исходной величиной; * – различия между долями лиц с соответствующим побочным эффектом в данной группе через 2 недели и 1 месяц достоверны, $p < 0,05$; ** – различия долей соответствующего побочного эффекта между группами А и В в сравнении с группами Б и Г достоверны, $p < 0,05$.

Существенно лучшая желудочно-кишечная переносимость сахароснижающего лечения отмечена в группах Б и Г в сравнении с группами А и В, $p < 0,05$.

Развитие перечисленных гастроэнтерологических побочных эффектов потребовало интенсификации лечения СРК в группах А, Б, В и Г, соответственно, в 14 (38,9 %), 8 (28,6 %), 12 (54,5 %) и 5 (23,8 %) наблюдениях, временного снижения доз метформина – соответственно, в 9 (25,0 %), 5 (17,9 %), 8 (36,3 %) и 2 (9,5%) случаях (во всех этих наблюдениях через 1-2 недели дозы препарата удалось вернуть к предусмотренным протоколом исследования), эти величины в группе Г оказались статистически значимо ниже, чем в остальных группах, $p < 0,05$. Вследствие развития побочных эффектов завершить запланированную лечебную программу несмотря на все принимаемые меры не смогли 7 из 107 (6,5 %) больных, в том числе 3 (8,3 %) человек в группе А, 2 (7,1 %) – в группе Б, 2 (9,1 %) – в группе В и 0 – в группе Г; им всем был рекомендован прием других классов и комбинаций сахароснижающих средств и из дальнейшего исследования они были выведены.

Среди негастроэнтерологических побочных эффектов можно отметить эпизоды гипогликемии в 3 (8,3 %) случаях в группе А, в 2 (7,1 %) в группе Б, в 3 (13,6 %) в группе В и в 1 (4,8 %) в группе Г; головные боли и / или головокружения у 1 (2,8 %) больного в группе А, у 2 (7,1 %) – в группе Б, у 2 (9,1 %) – в группе В, их не было в группе Г; а также дизурию – в 2 (9,5 %) случаях в группе Г, различия между группами недостоверны, $p > 0,05$. Головная боль и головокружения во всех случаях были преходящими и не потребовали изменений режима лечения. Оба случая дизурии в группе Г развились у лиц женского пола, не сопровождалась изменениями осадка мочи, трактовались как связанные с приемом дапаглифлозина и были успешно преодолены приемом в течение 7-10 дней свежевыжатого сока лимона (как это рекомендуется [28; 47]).

В целом, оценивая переносимость назначавшихся достаточно сложной в гастроэнтерологическом отношении категории больных с комбинацией СД 2 типа и СРК различных классов сахароснижающих препаратов, можно охарактеризовать ее как удовлетворительную. Развивавшееся у части больных на начальном этапе

лечения усиление жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта обычно носило транзиторный характер, нивелировалось на фоне принимавшихся мер и значимо не повлияло на выполнение запланированной лечебной программы. В совокупности предусмотренный протоколом исследования прием сахароснижающих средств не смогли завершить лишь 7 из 107 больных; у остальных 5-месячный период приема назначенных препаратов был завершён в полном объеме. При этом в каждой из групп наряду с адекватным контролем гипергликемии было отмечено достоверное уменьшение выраженности клинических проявлений СРК (см. ниже), что несомненно способствовало повышению приверженности больных к этому лечению. Еще раз подчеркнем, что переносимость лечения в группах Б и Г оказалась лучше, чем в группах А и В.

Далее более подробно рассмотрим особенности динамики клинических проявлений СРК на фоне лечения, после чего перейдем к результатам влияния лечебных программ на клиничко-лабораторные показатели и метаболические индексы.

5.3 Динамика клинических проявлений СРК на фоне лечения

Рисунок 5.1 иллюстрирует изменения синдромов диареи, запора, абдоминальной боли и гастроэзофагеального рефлюкса в выделенных 4-х группах больных на фоне 5-месячного приема различных режимов сахароснижающего лечения, данные для каждого из этих синдромов представлены в баллах шкалы GSRS. Как видно из данного рисунка, средние уровни баллов GSRS для перечисленных синдромов в ходе наблюдения демонстрировали во всех группах довольно сходную динамику. Прослеживались (1) нарастание выраженности соответствующих проявлений ко 2 неделе от начала лечения (достоверное в сравнении с исходными уровнями для диареи в группах А, Б и В, для запора и гастроэзофагеального рефлюкса в группах А и В); (2) нивелирование этого эффекта к 1 месяцу лечения; (3) с дальнейшим значимым снижением степени выраженности всех клинических проявлений, которое приобретало степень достоверности ко 2-3

месяцам лечения; (4) эта тенденция отчетливо прослеживалась и далее, к 4 и 5 месяцам наблюдения.

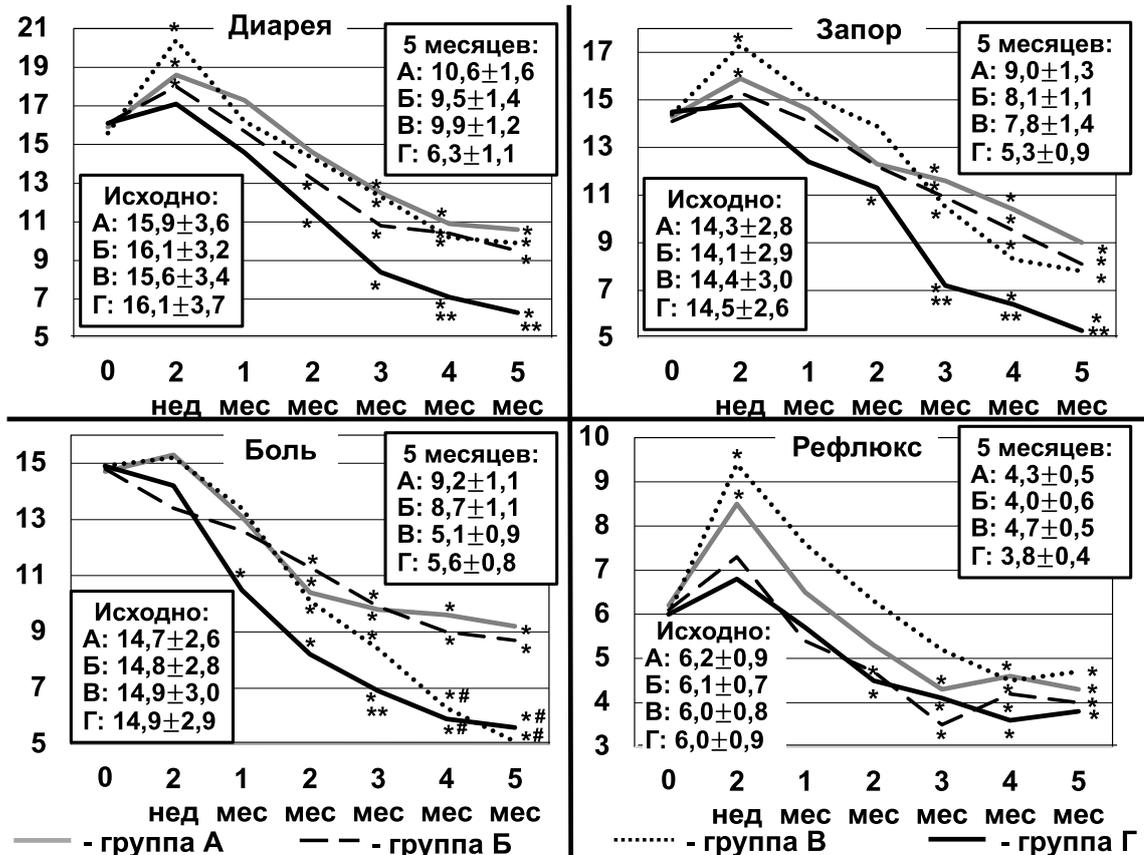


Рисунок 5.1 – Динамика уровней баллов по шкале GRSR (всюду указаны по оси ординат) для синдромов диареи (вверху слева), запора (вверху справа), абдоминальной боли (внизу слева) и гастроэзофагеального рефлюкса (внизу справа) в выделенных группах больных с СРК и СД 2 типа на фоне лечения

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, $p < 0,05$

Важно отметить, что лечение во всех группах ассоциировалось со статистически значимым уменьшением степени выраженности и диареи (так, в группе А – с $15,9 \pm 3,6$ баллов исходно до $10,6 \pm 1,6$ баллов GRSR к 5 месяцам лечения, в группе Б – соответственно с $16,1 \pm 3,2$ до $9,5 \pm 1,4$ баллов, в группе В – с $15,6 \pm 3,4$ до $9,9 \pm 1,2$, в группе Г – с $16,1 \pm 3,7$ до $6,3 \pm 1,1$ баллов), и запора (в группе А – с $14,3 \pm 2,8$ до $9,0 \pm 1,3$, в группе Б – с $14,1 \pm 2,9$ до $8,1 \pm 1,1$, в группе В – с $14,4 \pm 3,0$ до $7,8 \pm 1,4$, в группе Г – с $14,5 \pm 2,6$ до $5,3 \pm 0,9$), абдоминальной

боли (в группе А – с $14,7 \pm 2,6$ до $9,2 \pm 1,1$, в группе Б – с $14,8 \pm 2,8$ до $8,7 \pm 1,1$, в группе В – с $14,9 \pm 3,0$ до $5,1 \pm 0,9$, в группе Г – с $14,9 \pm 2,9$ до $5,6 \pm 0,8$) и гастроэзофагеального рефлюкса (в группе А – с $6,2 \pm 0,9$ до $4,3 \pm 0,5$, в группе Б – с $6,1 \pm 0,7$ до $4,0 \pm 0,6$, в группе В – с $6,0 \pm 0,8$ до $4,7 \pm 0,5$, в группе Г – с $6,0 \pm 0,9$ до $3,8 \pm 0,4$), все $p < 0,05$.

Наиболее значимое позитивное воздействие на выраженность синдромов диареи, запоров и абдоминальной боли было отмечено в группе Г (различия с другими группами оказались статистически достоверными, $p < 0,05$). Обращает на себя внимание существенное благоприятное влияние лечения на выраженность абдоминальной боли в группе В, достоверно в сравнении с группами А и Б, также $p < 0,05$. Наименее значимым, но также достоверным в сравнении с исходными значениями, оказалось уменьшение клинических проявлений СРК в группе А. Группа Б демонстрировала статистически значимую, но умеренную по выраженности благоприятную динамику всех анализируемых показателей. В целом, после кратковременного периода нарастания симптоматики, наблюдавшегося ко 2 неделе исследования, различные сахароснижающие режимы (в комплексе, разумеется, с полноценным применением подходов, направленных на контроль желудочно-кишечных проявлений) оказывали отчетливый благотворный эффект на клиническую картину СРК, причем степень выраженности этого положительного воздействия возрастала во всех группах по мере увеличения продолжительности лечения.

На рисунке 5.2 показаны величины Δ (т. е. разницы между начальными и конечными величинами, в абсолютном и в относительном выражении) степени выраженности синдрома диареи и синдрома запора в баллах шкалы GSRS у больных всех четырех групп в процессе лечения. Как видно из этого рисунка, все виды сахароснижающего лечения оказывали на выраженность этих клинических проявлений СРК позитивное действие, причем использование комбинации метформина с дапаглифлозином (группа Г) в этом анализе демонстрировало более существенное влияние на выраженность и диареи, и запора в сравнении с

изолированным применением метформина и с его сочетанием с другими изучавшимися сахароснижающими препаратами (группы А, Б и В).

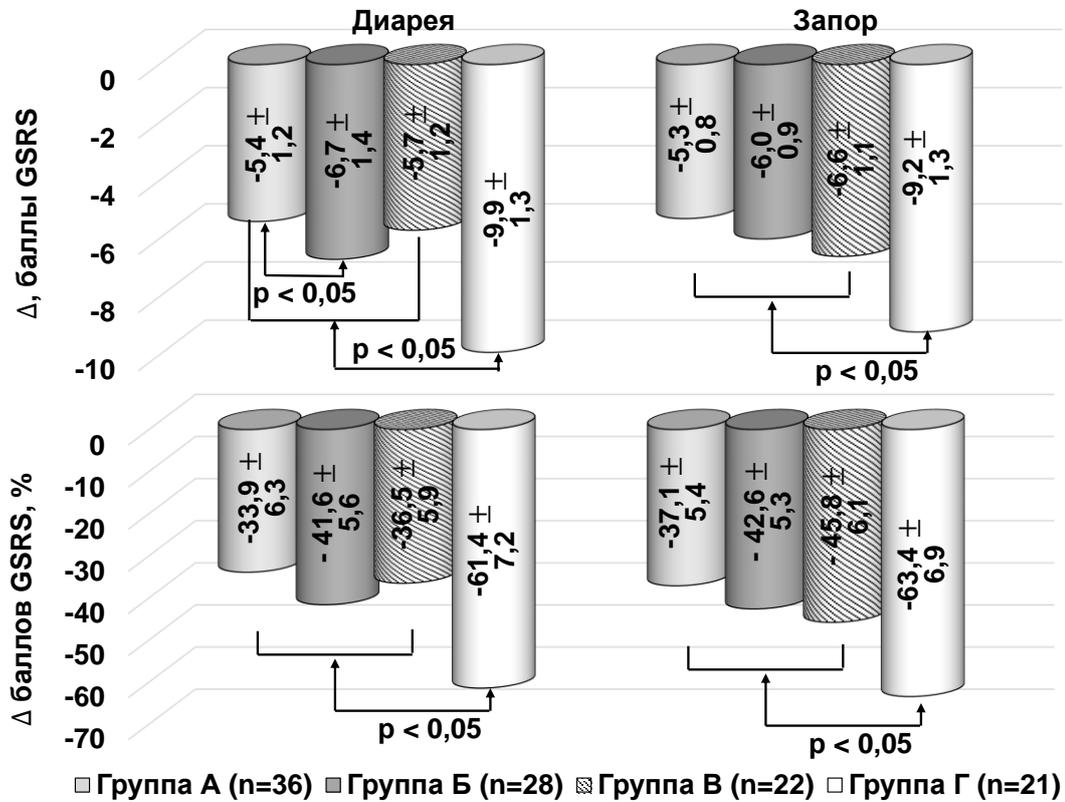


Рисунок 5.2 – Значения Δ (разницы между начальными и конечными величинами) степени выраженности синдрома диареи (слева) и синдрома запора (справа) в баллах шкалы GRSR у больных групп А, Б, В и Г в процессе лечения (вверху – абсолютные величины Δ баллов GRSR, внизу – относительные уровни Δ), среднее ± стандартное отклонение

Примечание. стрелками указаны достоверные отличия, $p < 0,05$.

Наименее значимой степень снижения баллов GRSR для синдромов диареи и запора была в группе А в сравнении с другими группами лечения. При оценке абсолютной динамики степени выраженности диареи величины Δ составили соответственно в группах А, Б, В и Г -5,4 ± 1,2 баллов GRSR, -6,7 ± 1,4 баллов, -5,7 ± 1,2 баллов и -9,9 ± 1,3 баллов, при этом различия между группами А и Б, а также между группой Г и всеми остальными группами были достоверны, $p < 0,05$. В относительном выражении степень выраженности синдрома диареи снизилась на 33,9 ± 6,3% в группе А, на 41,6 ± 5,6% в группе Б, на 36,5 ± 5,9% в группе В, и на

61,4 ± 7,2% в группе Г, различия между группой Г и другими группами оказались статистически значимыми, $p < 0,05$.

Для синдрома запора средняя степень абсолютного снижения баллов GSRS составила -5,3 ± 0,8 баллов в группе А, -6,0 ± 0,9 баллов в группе Б, -6,6 ± 1,1 баллов в группе В, и -9,2 ± 1,3 баллов в группе Г, различия между группой Г и другими группами достоверны, $p < 0,05$. Также и в относительном выражении степень уменьшения выраженности запоров в группе Г (-63,4 ± 6,9%) оказалась отчетливо более выраженной, чем в группах А(-37,1 ± 5,4%), Б (-42,6 ± 5,3%) и В (-45,8 ± 6,1%), все $p < 0,05$.

Рисунок 5.3 демонстрирует абсолютные и относительные уровни показателя Δ баллов GSRS для абдоминальной боли и синдрома гастроэзофагеального рефлюкса в ходе лечения в выделенных группах больных с СРК и СД 2 типа.

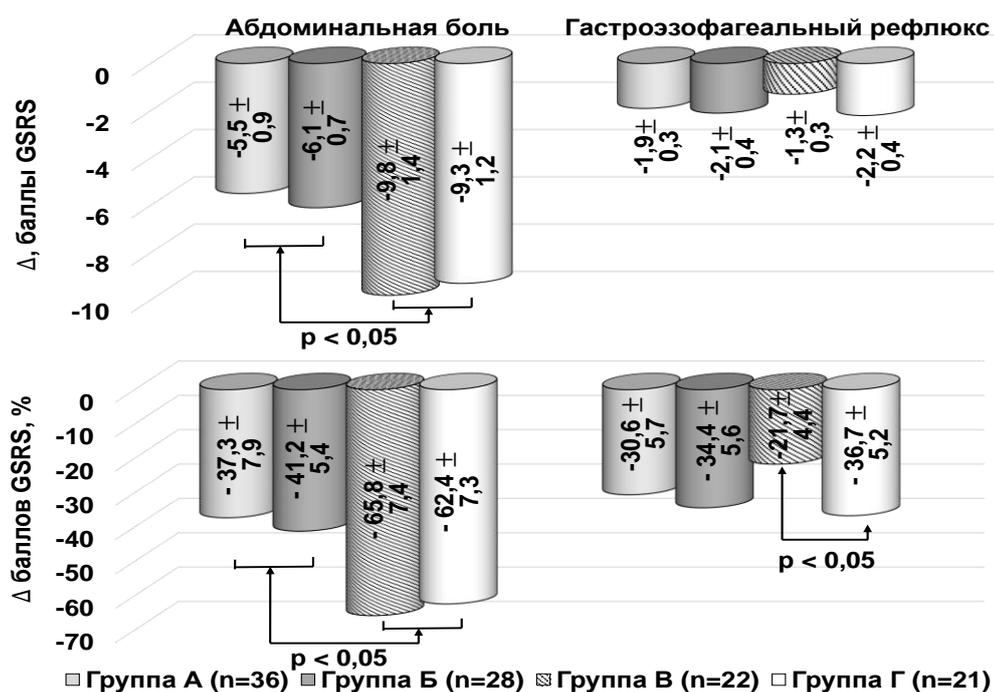


Рисунок 5.3 – Значения Δ степени выраженности абдоминальной боли (слева) и синдрома гастроэзофагеального рефлюкса (справа) в баллах шкалы GSRS у больных групп А, Б, В и Г в процессе лечения (вверху – абсолютные величины Δ баллов GSRS, внизу – относительные уровни Δ), среднее ± стандартное отклонение

Примечание. стрелками указаны достоверные отличия, $p < 0,05$.

Как видно из рисунка, во всех группах имело место отчетливое уменьшение степени выраженности абдоминальной боли, причем оно было достоверно более существенным в группах В и Г в сравнении с группами А и Б. Что касается динамики синдрома гастроэзофагеального рефлюкса, то на фоне лечения во всех группах также было отмечено отчетливое снижение его выраженности (на 21-36 %), оно оказалось более значительным в группе Г в сравнении с группой Г.

Степень выраженности абдоминальной боли в процессе лечения снизилась на $5,5 \pm 0,9$ баллов GSRS в группе А, на $6,1 \pm 0,7$ баллов в группе Б, на $9,8 \pm 1,4$ баллов в группе В, и на $9,3 \pm 1,2$ баллов в группе Г, различия между группами В и Г и группами А и Б были статистически значимыми, $p < 0,05$. В относительном выражении степень уменьшения выраженности запоров в группах В ($-65,8 \pm 7,4\%$) и Г ($-62,4 \pm 7,3\%$) также была отчетливо более выраженной, чем в группах А ($-37,3 \pm 7,9\%$) и Б ($-41,2 \pm 5,4\%$), $p < 0,05$.

На рисунке 5.4 показаны абсолютные и относительные величины показателя Δ для синдрома диспепсии и для суммарного количества баллов GSRS в ходе лечения. Оба эти показателя на фоне проводимой терапии демонстрировали отчетливую положительную динамику в каждой из групп, но наиболее значительным этот эффект оказался в группе Г в сравнении с остальными тремя группами.

Так, для синдрома диспепсии средняя степень снижения баллов GSRS составила в группе А $-4,4 \pm 0,5$ баллов, в группе Б $-5,0 \pm 0,6$ баллов, в группе В $-4,1 \pm 0,4$ баллов, в группе Г $-7,4 \pm 0,6$ баллов, при этом отличия между группой Г, с одной стороны, и группами А, Б и В, с другой стороны, оказались достоверными, $p < 0,05$. И для относительных изменений этого показателя имела место такая же тенденция: степень снижения выраженности синдрома диспепсии оказалась достоверно больше в группе Г ($-43,0 \pm 5,2\%$) в сравнении с группами А ($-25,9 \pm 4,2\%$), Б ($-32,6 \pm 4,7\%$) и В ($-26,1 \pm 4,1\%$), $p < 0,05$.

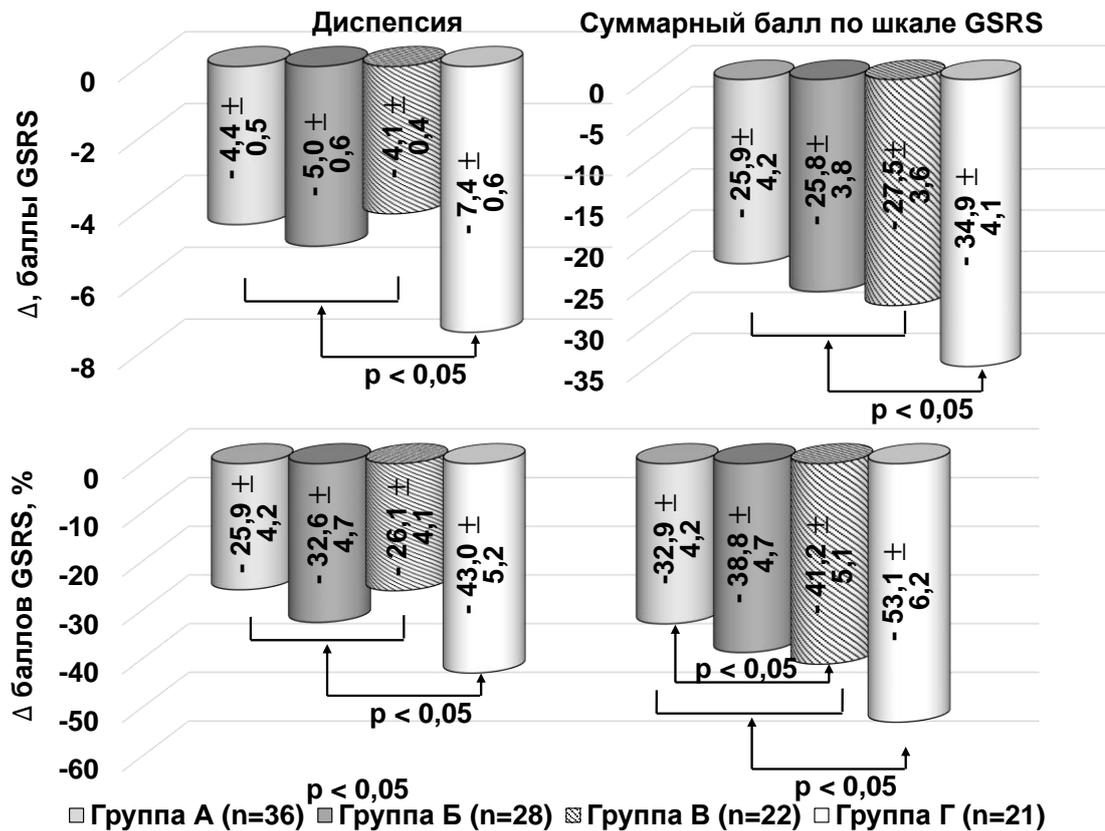


Рисунок 5.4 – Значения Δ степени выраженности диспепсии (слева) и суммарного балла шкалы GRSR (справа) у больных групп А, Б, В и Г в процессе лечения (вверху – абсолютные величины Δ баллов GRSR, внизу – относительные уровни Δ), среднее \pm стандартное отклонение

Примечание. стрелками указаны достоверные отличия, $p < 0,05$.

Отчетливое уменьшение суммарного балла шкалы GRSR отмечено во всех группах и в абсолютном, и в относительном выражении. В группе А абсолютное снижение этого параметра за время наблюдения составило $-25,9 \pm 4,2$ баллов, в группе Б $-25,8 \pm 3,8$ баллов, в группе В $-27,5 \pm 3,6$ баллов и в группе Г $-34,9 \pm 4,1$ баллов, различия между группой Г и остальными группами достоверны, $p < 0,05$. Относительное снижение суммарного балла GRSR составило в ходе лечения в группе А $-32,9 \pm 4,2\%$, в группе Б $-38,8 \pm 4,7\%$, в группе В $-41,2 \pm 5,1\%$, в группе Г $-53,1 \pm 6,2\%$, также отличия между группой Г, с одной стороны, и группами А, Б и В, с другой стороны, статистически значимы, $p < 0,05$. Отметим существенно более выраженное относительное снижение суммарного балла GRSR в группе В по сравнению с группой А, $p < 0,05$.

В совокупности для 100 больных с СРК и СД 2 типа, которые завершили исследование эффективности и безопасности сахароснижающих препаратов (исходно было 107 больных, из которых 7 выбыло по причине побочных эффектов) абсолютное снижение суммарного балла GSRs за 5 месяцев наблюдения составило $-27,3 \pm 4,2$, а в относительном выражении $-40,9 \pm 5,8\%$. Медиана (Me) относительного снижения баллов GSRs составила для них -35% . Представилось важным сравнить исходные клиничко-лабораторные особенности больных, у которых степень благоприятных изменений клинической картины СРК за время наблюдения была более высокой ($> Me$, т.е. $> -35\%$) с теми, у кого она оказалась ниже ($\leq Me$, т.е. $\leq -35\%$). Данные такого сравнения приведены в таблицах 5.2 и 5.3.

Как видно из таблицы 5.2, группы с менее высокой и более высокой эффективностью лечения СРК существенно не различались по средним уровням ИМТ, концентрациям холестерина ЛПНП, креатинина, фруктозамина и С-пептида, все $p < 0,05$. По другим вошедшим в эту таблицу показателям между этими группами лиц с СРК и СД 2 типа значимые различия имелись.

Таблица 5.2 – Средние величины исходных клиничко-лабораторных и инструментальных показателей больных с СРК с СД 2 типа в зависимости от выраженности снижения баллов GSRs в ходе лечения, среднее \pm стандартное отклонение

| Показатели | Δ суммарного количества баллов GSRs, % | |
|-------------------------|---|-----------------------|
| | -35,5 – -58 % (n=51) | - 4 – -35 % (n=49) |
| Возраст, лет | $44,1 \pm 7,8$ * | $53,9 \pm 8,6$ |
| ИМТ, кг/м ² | $31,9 \pm 2,2$ | $33,1 \pm 2,4$ |
| НьА1С, % | $7,63 \pm 0,48$ * | $8,09 \pm 0,46$ |
| Давность СД 2 типа, лет | $6,41 \pm 1,72$ * | $7,74 \pm 1,17$ |
| Давность СРК, мес | $15,3 \pm 3,6$ * | $21,2 \pm 4,1$ |
| Индекс НОМА-IR | $4,81 \pm 1,23$ * | $5,89 \pm 1,26$ |

Продолжение таблицы 5.2

| | | |
|--------------------------------------|----------------|--------------|
| Индекс НОМА-В | 67,7 ± 15,8 * | 51,2 ± 16,3 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,51 ± 0,21 * | 1,83 ± 0,22 |
| Холестерин ЛПНП, ммоль/л | 4,34 ± 0,35 | 4,65 ± 0,38 |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 349,6 ± 45,2 * | 375,9 ± 51,4 |
| Креатинин, мкмоль/л | 123,5 ± 14,9 | 130,4 ± 15,2 |
| Фруктозамин, мкмоль/л | 362,3 ± 78,2 | 384,5 ± 89,1 |
| Инсулин, мкЕд/мл | 15,3 ± 6,5 * | 24,1 ± 6,2 |
| С-пептид, нг/мл | 4,7 ± 2,0 | 5,1 ± 2,2 |
| ГПП-1, пг/мл | 4,82 ± 1,87 * | 5,83 ± 2,01 |
| Толщина КИМ общей сонной артерии, мм | 0,72 ± 0,11 * | 1,08 ± 0,12 |

Примечание. * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

Так, больные с более высокой эффективностью лечения в сравнении с теми, у кого эффективность лечения была ниже, характеризовались достоверно менее высокими средними значениями возраста ($44,1 \pm 7,8$ против $53,9 \pm 8,6$ лет), $HbA1C$ ($7,63 \pm 0,48$ против $8,09 \pm 0,46$ %), давности как СД 2 типа ($6,41 \pm 1,12$ против $7,74 \pm 1,17$ лет), так и СРК ($15,3 \pm 3,6$ против $21,2 \pm 4,1$ месяцев), индекса НОМА-IR ($4,81 \pm 1,23$ против $5,89 \pm 1,26$), у них отчетливо ниже оказались концентрации триглицеридов ($1,51 \pm 0,21$ против $1,83 \pm 0,22$ ммоль/л), мочевой кислоты ($349,6 \pm 45,2$ против $375,9 \pm 51,4$ мкмоль/л), инсулина ($15,3 \pm 6,5$ против $24,1 \pm 6,2$ мкЕд/мл) и ГПП-1 ($4,82 \pm 1,87$ против $5,83 \pm 2,01$ пг/мл), а также значения толщины КИМ общей сонной артерии, измеренные при ультразвуковом исследовании ($0,72 \pm 0,11$ против $1,08 \pm 0,12$ мм), но у них статистически значимо выше были уровни индекса НОМА-В ($67,7 \pm 15,8$ против $51,2 \pm 16,3$ лет), все $p < 0,05$.

По данным таблицы 5.3, между больными с более высокой и менее высокой эффективностью лечения (в отношении относительного уменьшения суммарного количества баллов GSRS) не было установлено существенных различий в долях лиц, ведущих малоподвижный образ жизни, имевших в дебюте СРК острый тяжелый психоэмоциональный стресс, перенесенную острую

гастроинтестинальную инфекцию, имевших в дебюте СРК прием антибиотиков и НПВП, с наличием диабетической периферической полинейропатии и диабетической нефропатии, а также хронической ИБС, все $p > 0,05$.

Таблица 5.3 – Доли лиц СРК с СД 2 типа с различными клинико-лабораторными и инструментальными особенностями в зависимости от выраженности снижения баллов GSRS в ходе лечения, абсолютное количество и (в скобках) процент от общего количества в группе

| Показатели | Δ суммарного количества баллов GSRS, % | |
|--|--|-----------------------|
| | -35,5 – -58 % (n=51) | - 4 – -35 % (n=49) |
| Малоподвижный образ жизни | 46 (90,2) | 44 (89,8) |
| Психоэмоциональный стресс в дебюте СРК | 22 (43,1) | 24 (49,0) |
| Перенесенная острая гастроинтестинальная инфекция в дебюте СРК | 19 (37,3) | 19 (38,8) |
| Применение в дебюте СРК антибиотиков | 12 (23,5) | 10 (20,4) |
| Применение в дебюте СРК НПВП | 8 (15,7) | 11 (22,4) |
| Курение | 9 (17,6) * | 31 (63,3) |
| Перенесенный COVID-19 в течение последних 3-х лет | 14 (27,5) * | 29 (59,2) |
| Диабетическая полинейропатия | 12 (23,5) | 10 (20,4) |
| Диабетическая нефропатия | 17 (33,3) | 16 (32,7) |
| НАЖБП | 14 (27,5) * | 21 (42,9) |
| Гипотиреоз | 6 (11,8) * | 15 (30,6) |
| Хроническая ИБС | 22 (43,1) | 20 (40,8) |
| Стеатоз печени при ультразвуковом абдоминальном исследовании | 14 (27,5) * | 21 (42,9) |
| Нарушение вазодилататорного ответа ПА в пробе с РГ | 27 (52,9) * | 39 (79,6) |

Примечание. * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

В то же время, у больных с более значительным снижением баллов GSRS в ходе лечения в сравнении с теми, у кого степень этого снижения была менее выраженной, оказались статистически достоверно ниже доли куривших (17,6 % против 63,3 %), переносивших в течение последних 3-х лет инфекцию COVID-19

(27,5 % против 59,2 %), имевших НАЖБП (27,5 % против 42,9 %) и гипотиреоз (11,8 % против 30,6 %), с наличием стеатоза печени, выявляемым при ультразвуковом абдоминальном исследовании (27,5 % против 42,9 %), а также нарушенного вазодилаторного ответа ПА в пробе с РГ (52,9 % против 79,6 %), все $p < 0,05$.

Примечательно, что эффективность уменьшения симптоматики СРК у лиц с СД 2 типа на фоне назначавшегося лечения не имела значимой связи с такими факторами, как ИМТ, малоподвижный образ жизни, особенности дебюта СРК, состояние функции почек, наличие диабетической полинейропатии, диабетической нефропатии и хронической ИБС. Это может указывать на то, что использованные лечебные подходы будут вполне применимы и эффективны у самого широкого круга лиц с комбинацией СРК и диабета. В то же время, выявленные связи результатов лечения с возрастом, давностью диабета и СРК, выраженностью биохимических изменений показывают, что более эффективным такое лечение все же будет у лиц более молодых, с менее длительным анамнезом и меньшей выраженностью метаболических нарушений. Важными представляются выявленные связи между эффективностью лечения, с одной стороны, и такими факторами, как курение, перенесенная инфекция COVID-19, наличие сопутствующих НАЖБП, гипотиреоза и структурно-функциональных сосудистых нарушений. Более вероятно, что эти связи не носят случайного характера (по ряду перечисленных факторов разница долей доходит до 2-3 раз), но могут отражать глубокое влияние внешних и внутренних триггерных факторов на многообразные и взаимно усиливающие друг друга патофизиологические процессы как СРК, так и СД 2 типа.

5.4 Влияние сахароснижающей терапии на лабораторные показатели и метаболические индексы

Далее охарактеризуем данные о влиянии использованных лечебных программ на лабораторные показатели и метаболические индексы.

Как видно из таблицы 5.4, в группах Б, В и Г исходные значения HbA1C ($8,14 \pm 0,42$ %, $8,22 \pm 0,40$ % и $8,22 \pm 0,44$ %, соответственно), фруктозамина ($383,5 \pm 79,4$, $381,5 \pm 82,7$ и $381,6 \pm 77,4$ мкмоль/л), инсулина ($20,2 \pm 4,1$, $21,9 \pm 3,2$ и $21,5 \pm 3,4$ мкЕд/л) и индекса НОМА-IR ($5,43 \pm 1,20$, $5,48 \pm 1,17$ и $5,49 \pm 1,08$), соответственно, оказались статистически значимо выше, а уровни индекса НОМА-В ($57,8 \pm 17,2$, $55,4 \pm 16,4$ и $56,9 \pm 14,3$) – отчетливо ниже, чем величины этих показателей в группе А (HbA1C – $7,18 \pm 0,43$ %, фруктозамин – $358,2 \pm 76,2$ мкмоль/л, инсулин – $16,4 \pm 4,2$ мкЕд/л, НОМА-IR – $5,07 \pm 1,14$, НОМА-В – $65,2 \pm 15,8$), $p < 0,05$, что отражает различия между группами в исходных уровнях компенсации СД 2 типа, предусмотренные протоколом исследования. Также из таблицы видно, что 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, для всех пар сравниваемых признаков $p < 0,05$. Эти отмеченные в ходе наблюдения сдвиги являются проявлением благоприятной динамики уровней гликемии, инсулинорезистентности и уменьшения выраженности глюкозотоксичности при проведении адекватного сахароснижающего лечения.

Для сравнения степени этих благоприятных эффектов между группами выполнен анализ относительных изменений соответствующих показателей. При этом отмечено определенно более значительное как абсолютное, так и относительное снижение уровней HbA1C, инсулина и индекса НОМА-IR, а также более существенное повышение значений индекса НОМА-В в группах В и Г в сравнении с группами А и Б. Так, на фоне лечения абсолютное уменьшение HbA1C в группе А составило $-0,91 \pm 0,18$ % (снижение в процентах от исходного на $12,7 \pm 2,4$ %), в группе Б, соответственно, $-1,41 \pm 0,23$ % (на $17,3 \pm 2,9$ % от исходного уровня), в группе В – $-1,88 \pm 0,39$ % (на $22,4 \pm 3,3$ % от исходного) и в группе Г – $-1,67 \pm 0,25$ (на $20,3 \pm 2,4$ % от исходного уровня), различия между группами В и Г, с одной стороны, и группами А и Б, с другой стороны достоверны, $p < 0,05$. Абсолютное уменьшение содержания инсулина в группе А составило $-2,1 \pm 0,22$ мкЕд/л (снижение в процентах от исходного на $12,8 \pm 1,6$ %), в группе Б,

Таблица 5.4 – Начальные и конечные значения некоторых биохимических показателей и метаболических индексов в выделенных 4 группах сахароснижающего лечения, М ± стандартное отклонение

| Параметры | Группа А (n = 33) Ø | | Группа Б (n = 26) Ø | | Группа В (n = 20) Ø | | Группа Г (n = 21) Ø | |
|--------------------------|------------------------|-------------------|------------------------|-------------------|------------------------|-------------------|------------------------|-------------------|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| НвА1С, % | 7,18 ± 0,43 | 6,27 ± 0,31 * | 8,14 ± 0,42 # | 6,73 ± 0,39 * | 8,22 ± 0,40 # | 6,34 ± 0,31 * | 8,22 ± 0,44 # | 6,55 ± 0,38 * |
| Фруктозамин, мкмоль/л | 358,2 ± 76,2 | 341,2 ± 52,3 * | 383,5 ± 79,4 # | 352,7 ± 56,4 * | 381,5 ± 82,7 # | 343,6 ± 51,8 * | 381,6 ± 77,4 # | 346,8 ± 56,2 * |
| Инсулин, мкЕд/л | 16,4 ± 4,2 | 14,3 ± 3,8 * | 20,2 ± 4,1 # | 17,4 ± 3,1 * | 21,9 ± 3,2 # | 16,3 ± 2,2 * | 21,5 ± 3,4 # | 15,1 ± 2,3 * |
| С-пептид, нг/мл | 4,7 ± 2,0 | 4,4 ± 1,7 * | 5,0 ± 2,0 | 4,6 ± 1,8 * | 5,1 ± 1,9 | 4,6 ± 1,9 * | 4,9 ± 1,8 | 4,4 ± 1,7 * |
| Индекс НОМА-IR | 5,07 ± 1,14 | 4,63 ± 0,81 * | 5,43 ± 1,20 # | 4,95 ± 0,98 * | 5,48 ± 1,17 # | 4,78 ± 0,89 * | 5,49 ± 1,08 # | 4,83 ± 0,87 * |
| Индекс НОМА-В | 65,2 ± 15,8 | 70,4 ± 14,5 * | 57,8 ± 17,2 # | 64,3 ± 11,6 * | 55,4 ± 16,4 # | 68,9 ± 11,3 * | 56,9 ± 14,3 # | 68,3 ± 12,2 * |

Примечания: Ø - количество завершивших исследование; * - различия уровней до и после лечения достоверны, $p < 0,05$; # - различия начальных значений показателей в группах Б, В и Г в сравнении с группой А достоверны, $p < 0,05$;

соответственно, $-2,8 \pm 0,19$ мкЕд/л (на $13,9 \pm 2,1\%$ от исходного уровня), в группе В – $-5,6 \pm 0,28$ мкЕд/л (на $24,2 \pm 3,7\%$ от исходного) и в группе Г – $-6,4 \pm 0,28$ (на $29,8 \pm 4,4\%$ от исходного уровня), также различия между группами В и Г, с одной стороны, и группами А и Б, с другой стороны оказались статистически значимыми, $p < 0,05$.

Величины индекса НОМА-IR в относительном выражении на фоне лечения снизились в группе А в среднем на $-0,44 \pm 0,10$ (снижение в процентах от исходного на $8,7 \pm 1,4 \%$), в группе Б, соответственно, на $-0,48 \pm 0,13$ (на $8,8 \pm 1,6 \%$ от исходного уровня), в группе В – $-0,7 \pm 0,16$ (на $13,0 \pm 1,8 \%$ от исходного) и в группе Г – $-0,66 \pm 0,14$ (на $12,0 \pm 1,6 \%$ от исходного уровня), и вновь различия между группами В и Г, с одной стороны, и группами А и Б, с другой стороны были достоверны, $p < 0,05$. И наконец, абсолютное увеличение уровня индекса НОМА-В в группе А составило $5,2 \pm 0,8$ (повышение в процентах от исходного на $8,0 \pm 1,4 \%$), в группе Б, соответственно, $6,5 \pm 0,7$ (на $11,2 \pm 2,2 \%$ от исходного уровня), в группе В, соответственно, $13,5 \pm 1,3$ (на $24,4 \pm 3,5 \%$ от исходного) и в группе Г – $11,4 \pm 1,4$ (на $20,2 \pm 3,4 \%$ от исходного уровня), также различия между группами В и Г, с одной стороны, и группами А и Б, с другой стороны оказались статистически значимыми, $p < 0,05$. Выявленные между группами различия можно трактовать как отражение более значимых эффектов на гликемию, гиперинсулинемию и инсулинорезистентность 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.

5.5 Критерии эффективности сахароснижающей терапии

В целом, в ходе проспективного исследования различных сахароснижающих препаратов у больных с комбинацией СРК и СД 2 типа были выявлены достаточно удовлетворительная переносимость лечебных программ в сочетании с позитивным воздействием на клинические проявления СРК, уровни гликемии и метаболические индексы. С целью установления критериев эффективности сахароснижающей

терапии у этой категории лиц среди них были отобраны такие, у которых лечение оказалось более эффективным и безопасным. В эту группу отнесли лиц, у которых на фоне лечения: (1) отмечалось отчетливое благоприятное воздействие на клинические проявления СРК (со снижением суммарного балла по шкале GSRS > медианы (Me), т. е. -35,5 – -58 % от исходного); (2) имела место благоприятная динамика HbA1C (> Me, т. е. -17,5 – -26 %), индексов НОМА-IR (> Me, т. е. -10 – -19 %) и НОМА-B (> Me, т. е. +15 – + 28 %); и (3) отсутствовало развитие гастроэзофагеальных побочных эффектов значительной выраженности (т.е. повышение суммарного балла GSRS в течение первых 2 недель – 1 месяца лечения было < Me, т.е. +5 – +15%). Сочетание всех этих особенностей клинико-лабораторной динамики в ходе лечения было отмечено у 56 из 100 больных, завершивших запланированный период лечения (56,0 %). При использовании критерия ϕ – углового преобразования Фишера, а также критерия χ^2 Пирсона в качестве независимых переменных использовали исходные демографические и клинические особенности больных СРК с СД 2 типа, а также данные их лабораторного и инструментального обследования.

Проведенный анализ не позволил выявить статистически значимых связей между эффективностью и безопасностью сахароснижающей терапии у больных с СРК и СД 2 типа, с одной стороны, и такими факторами, с другой стороны, как пол и возраст больных, уровни HbA1C, концентрации триглицеридов, билирубина, щелочной фосфатазы, фруктозамина, С-пептида, исходные величины баллов по шкале GSRS (включая как суммарный балл, так и баллы по отдельным синдромам) результатами ультразвукового абдоминального исследования, фиброколоноскопии с биопсией слизистой толстого кишечника, параметрами эхокардиографического исследования, все $p > 0,05$. Как показано в таблице 5.5, было выявлено наличие достоверных связей между эффективностью и безопасностью сахароснижающего лечения, с одной стороны, и перечисленными ниже факторами, с другой стороны: давностью СД 2 типа ($\phi^* = 2,798$; $p < 0,01$; $\chi^2 = 7,73$; $p < 0,01$), индексами НОМА-IR ($\phi^* = 2,792$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 7,76$, $p < 0,01$) и НОМА-B ($\phi^* = 2,695$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,38$, $p < 0,05$), курением ($\phi^* = 2,748$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,53$, $p < 0,05$), уровнями мочевого

кислоты ($\varphi^* = 2,685$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,28$, $p < 0,05$) и инсулина ($\varphi^* = 2,779$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 7,68$, $p < 0,01$), наличием сопутствующего гипотиреоза ($\varphi^* = 2,522$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 5,96$, $p < 0,05$), а также выбором в качестве компонентов сахароснижающего режима дапаглифлозина ($\varphi^* = 2,791$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 7,84$, $p < 0,01$) или арГПП-1 ($\varphi^* = 2,635$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,19$, $p < 0,05$).

Таблица 5.5 – Связи эффективности и безопасности сахароснижающего лечения у больных СРК при СД 2 типа, с одной стороны, с их клинико-лабораторными и инструментальными параметрами, с другой стороны

| Показатели | φ^* ; p | χ^2 ; p |
|-------------------------------------|-----------------|--------------|
| <i>В целом:</i> | | |
| • 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 |
| <i>Выбор саксаглиптина:</i> | | |
| • ГПП-1 | 2,572; < 0,05 | 6,32; < 0,05 |
| <i>Выбор арГПП-1:</i> | | |
| • 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 |
| <i>Выбор дапаглифлозина:</i> | | |
| • ИМТ | 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 |

Таким образом, 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-B ≥ 60 , отсутствие курения, концентрации мочевой кислоты в крови < 350 мкмоль/л, инсулина < 20 мкЕд/мл, отсутствие гипотиреоза и выбор дапаглифлозина или арГПП-1.

Дополнительными критериями прогнозирования выбора в качестве компонентов лечебного сахароснижающего режима для разных классов препаратов наряду с вышеперечисленными факторами также явились: для представителя иДПП-4 саксаглиптина – концентрации ГПП-1 $< 5,0$ пг/мл ($\varphi^* = 2,572$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,32$, $p < 0,05$); для арГПП-1 – концентрации ГПП-1 $< 5,0$ пг/мл ($\varphi^* = 2,781$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 6,94$, $p < 0,05$), наличие хронической ИБС ($\varphi^* = 2,675$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 7,71$, $p < 0,05$) и толщина КИМ общей сонной артерии ≥ 1 мм ($\varphi^* = 2,738$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 7,59$, $p < 0,05$); для представителя иНГЛТ-2 дапаглифлозина – ИМТ ≥ 35 кг/м² ($\varphi^* = 2,664$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,82$, $p < 0,05$), содержание в крови холестерина ЛПНП ≥ 4 ммоль/л ($\varphi^* = 2,539$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,19$, $p < 0,05$), перенесенная в течение последних 3-х лет инфекция COVID-19 ($\varphi^* = 2,790$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 7,84$, $p < 0,01$), наличие АГ ($\varphi^* = 2,578$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 7,18$, $p < 0,05$), диабетической нефропатии ($\varphi^* = 2,774$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 7,76$, $p < 0,01$), наличие хронической ИБС ($\varphi^* = 2,507$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,12$, $p < 0,05$) и НАЖБП ($\varphi^* = 2,613$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,41$, $p < 0,05$).

Установленные с учетом результатов нескольких видов статистического анализа критерии прогнозирования эффективности и безопасности сахароснижающей терапии у лиц с сочетанием СРК и СД 2 типа могут быть использованы для выбора оптимальной лечебной тактики у этого контингента больных. Поскольку эффективность и безопасность лечения значимо не зависели от уровней HbA1C и исходных особенностей СРК (оценивавшихся по шкале GSRS – как в целом, так и по отдельным гастроинтестинальным синдромам), постольку эти критерии могут использоваться у лиц с различными клиническими вариантами СРК и разной степенью компенсации диабета. Важными представляются

установленные связи эффективности и безопасности лечения с такими факторами, как давность СД 2 типа, особенности ассоциированных с ним метаболических нарушений (включая выраженность инсулинорезистентности, глюкозотоксичности, гиперурикемию, гиперлипидемию), а также наличие микрососудистых (нефропатия) и макрососудистых (хроническая ИБС, утолщение КИМ сосудистой стенки) осложнений диабета. 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.

5.6 Клинический случай

В качестве иллюстрации благоприятного воздействия комбинированного лечения с использованием адекватной сахароснижающей терапии приводим описание клинического случая.

Больная Д., 43 лет, наблюдается в клинике в течение последних 3-х лет. Диагноз СД 2 типа установлен 5 лет назад. У больной представлены ожирение I степени (индекс массы тела – 34,4 кг/м²), артериальная гипертония II стадии 1 степени, НАЖБП, диабетическая нефропатия (хроническая болезнь почек II стадии). Не курит, но ведет малоподвижный образ жизни. Из анамнеза – инфекцию COVID-19 переносила около года назад, имелась двусторонняя полисегментарная пневмония с респираторным дистрессом, потребовавшая госпитализации в отделение реанимации. В семейном анамнезе – СД 2 типа с тяжелым течением и ожирение у тети (сестры отца). Больная отличается умеренной приверженностью к врачебным рекомендациям, ей особенно сложно соблюдать диетические ограничения. На фоне используемого сахароснижающего лечения (различные

варианты препаратов сульфонилмочевины) целевых уровней гликемии не достигала, уровни HbA1C колебались в пределах 7,8-9,2%. Примерно за 1,5 года до настоящей госпитализации после тяжелого острого психоэмоционального стресса (ранение и гибель близкого человека в результате военных действий) наряду с ухудшением контроля гликемии (HbA1C – 11,4 %) отметила постепенное появление и нарастание гастроинтестинальных жалоб: диарею до 4-5 раз в сутки, включая ночную и постпрандиальную, абдоминальную боль, в том числе связанную с эмоциональными переживаниями, приемом пищи и актом дефекации, вздутие живота, в меньшей степени – отрыжку воздухом. Клинико-лабораторные «симптомы тревоги», отсутствие которых требуется для установления наличия СРК как «диагноза исключения», у больной отсутствовали. Выполненные общеклинические, биохимические и инструментальные исследования (включая фиброгастродуоденоскопию, ультразвуковое абдоминальное исследование и фиброколоноскопию с биопсией слизистой толстой кишки) позволили исключить органические поражения кишечника. Назначенное на этом этапе лечение, включавшее препараты для контроля психоэмоционального статуса (ингибитор обратного захвата серотонина сертралин) и для контроля гастроинтестинальных проявлений (тримебутин, линекс, фестал, смекта, омез), а также усиление сахароснижающего лечения (добавление к глибуриду ситаглиптина) позволило несколько стабилизировать клиническую картину. Снизился HbA1C (до 8,4%), стало меньше выражено чувство угнетенности и тревожности, также уменьшилась выраженность клинических проявлений СРК (баллы GSRS снизились с 49 до 33). Однако, на фоне сохраняющегося перманентного психоэмоционального стресса (проживание в неблагоприятных условиях вблизи линии боевого соприкосновения), больная вновь отметила отчетливое ухудшение желудочно-кишечных жалоб (балл GSRS – 69), усиление тревожности и чувства страха, нарастание гликемии (HbA1C – 9,5 %) и повышение уровней АД. Госпитализирована в клинику.

При поступлении состояние относительно удовлетворительное. Повышенного питания, небольшие отеки голеней. Дыхание везикулярное,

перкуторный звук легочный. Левая граница сердца на 2 см кнаружи от срединно-ключичной линии, остальные не изменены. Пульс ритмичный, 82 в минуту. На верхушке сердца тоны сохранены, короткий систолический шум. Акцентуирован II тон над аортой. Язык с небольшим беловатым налетом у корня. Живот увеличен за счет подкожно-жирового слоя и умеренного метеоризма, что затрудняет пальпацию. Печень при перкуссии на 5 см выступает из-под края реберной дуги. Болезненность при глубокой пальпации в мезогастрii и гипогастрии, без четкой локализации. Отрезки толстого кишечника обычных пальпаторных свойств, чувствительны при пальпации. Некоторые клинико-лабораторные и инструментальные данные больной на момент госпитализации представлены в таблице 5.6.

Таблица 5.6 – Данные обследования больной Д., 43 лет до начала и на фоне приема комбинации метформина и дапаглифлозина

| Показатели | До начала лечения | 5 месяцев лечения |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Индекс массы тела, кг/м ² | 35,2 | 33,1 |
| Систолическое АД, мм рт. ст. | 155 | 130 |
| Гемоглобин, г/л | 124 | 128 |
| Скорость оседания эритроцитов, мм/ч | 17 | 13 |
| Глюкоза, ммоль/л | 11,3 | 6,9 |
| НbA1C, % | 9,5 | 7,3 |
| Индекс НОМА-IR | 4,9 | 3,8 |
| Индекс НОМА-B | 62 | 74 |
| Фруктозамин, мкмоль/л | 382 | 271 |
| Инсулин, мкЕд/мл | 21,2 | 14,3 |
| C-пептид, нг/мл | 5,1 | 4,2 |
| ГПП-1, пг/мл | 5,14 | - |
| Креатинин, мкмоль/л | 142,7 | 126,8 |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 357,3 | 338,1 |
| Аланинаминотрансфераза, Ед/л | 49 | 31 |

Продолжение таблицы 5.6

| | | |
|--------------------------------------|------|------|
| Триглицериды, ммоль/л | 1,63 | 1,47 |
| Холестерин ЛПНП, ммоль/л | 4,52 | 4,07 |
| Толщина КИМ общей сонной артерии, мм | 1,12 | 1,04 |
| Баллы GSRS: всего | 59 | 28 |
| • Диарея | 17 | 9 |
| • Запор | 8 | 4 |
| • Абдоминальная боль | 16 | 6 |
| • Гастроэзофагеальный рефлюкс | 5 | 3 |
| • Диспепсия | 13 | 6 |

Лабораторные данные позволяют говорить о декомпенсации СД 2 типа, высоких уровнях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, глюкозотоксичности в сочетании с гиперурикемией, гипертриглицеридемией, гиперхолестеринемией. В добавление к перечисленным в ней показателям добавим, что больной также были выполнены ультразвуковое абдоминальное исследование (стеатоз печени), повторно фиброколоноскопия с биопсией (очаговая сглаженность сосудистого рисунка и умеренная гиперемия слизистой кишечника), фиброгастродуоденоскопия (поверхностный гастрит).

Кроме этого, проводились также электрокардиография (гипертрофия ЛЖ), эхокардиография с доплерографией (гипертрофия и диастолическая дисфункция ЛЖ 1 типа, умеренная митральная недостаточность), проба с РГ (нарушение вазодилататорного ответа ПА).

Выполненные у больной исследования позволили еще раз исключить наличие органических поражений кишечника и установить следующий диагноз: сахарный диабет 2 типа, декомпенсация, диабетическая нефропатия (2 стадия хронической болезни почек). Сопутствующие состояния: НАЖБП, синдром раздраженного кишечника, вариант СРК-Д (всего 59 баллов по шкале GSRS), артериальная гипертония, стадия II, степень 1, сердечно-сосудистый риск высокий, гиперлипидемия, гиперурикемия.

Принимая во внимание наличие у больной сочетания декомпенсации как СД 2 типа, так и СРК-Д, а также ухудшение течения других сопутствующих состояний, было принято решение об усилении лечебных воздействий, направленных на их коррекцию. Были усилены рекомендации по изменениям образа жизни, с подробным доброжелательным разъяснением больной их полезности и необходимости. Принимались меры по усилению контроля гастроинтестинальных проявлений (увеличение дозы ферментных препаратов, смена линекса на хилак-форте, с целью дополнительного воздействия на психоэмоциональный статус – смена сертралина на эсциталопрам с постепенным повышением дозы). Также были оптимизированы гипотензивные (комбинация лосартана, индапамида, лерканидипина), гиполипидемические (увеличение дозы аторвастатина) и гепатопротекторные препараты (урсодезоксихолевая кислота). С учетом того, что у больной имелись клинико-лабораторные особенности, указывающие на ожидаемую эффективность сахароснижающих препаратов (длительность диабета до 7 лет, уровни индекса НОМА-IR < 5, индекса НОМА-B > 60, отсутствие курения и гипотиреоза, наличие гиперурикемии и значимой гиперинсулинемии) и на предпочтительный выбор среди них комбинации метформина с дапаглифлозином (ИМТ > 35 кг/м², гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, диабетическая нефропатия, перенесенная инфекция COVID-19, НАЖБП), это сочетание и было избрано для назначения. Доза метформина в этом сочетании подбиралась путем постепенного ее повышения. Уже в течение первых 2-х недель лечения отмечена отчетливая тенденция к улучшению психоэмоционального статуса (со снижением тревожности, раздражительности, слезливости, ощущения страха) и снижению АД, однако наряду с этим прослеживалось умеренное дополнительное повышение выраженности гастроинтестинальных проявлений (с увеличением суммарного балла по шкале GSRS с 59 до 64). Уже к 4-ой неделе с устойчивой стабилизацией уровней гликемии величины баллов GSRS стали ниже исходных величин (52 балла), и в дальнейшем продолжали снижаться. Динамика клинико-лабораторных показателей больной в процессе лечения продемонстрирована в таблице 5.6. Отметим целый ряд позитивных сдвигов, включая снижение уровней HbA1C (на

23,1 % от исходных величин) и индекса НОМА-IR (на 22,4 % от исходного), повышение индекса НОМА-В (на 16%), снижение гиперинсулинемии (на 32,5%). Показательны и другие благоприятные сдвиги, включая уменьшение ИМТ, АД, липидемии, урикемии, уровня АЛТ, а также уменьшение толщины КИМ общей сонной артерии. Разумеется, все эти изменения могут быть обусловлены воздействием всего комплекса примененных лечебных воздействий, включая как немедикаментозные (этим рекомендациям больная следовала более тщательно, чем ранее), так и разнообразные медикаментозные, перечисленные выше. Однако в их развитии определенную и значимую роль мог сыграть и прием дапаглифлозина, поскольку для представителей его фармакологического класса – иНГЛТ-2 все перечисленные воздействия в литературе описаны [26; 47; 60; 71]. Примечательной является динамика клинических проявлений СПК на фоне лечения (таблица 5.6). Так, уменьшение суммарного балла по шкале GSRS за 5 месяцев лечения составило 52,5 % в сравнении с исходным, снижение баллов синдрома диареи – 47,1 %, абдоминальной боли – 62,5 %, гастроэзофагеального рефлюкса – 40,0 %, диспепсии – 53,8 %. При последующем наблюдении на протяжении 8 месяцев достигнутые благоприятные эффекты на клинические проявления как СД 2 типа, так и СПК, в целом удерживались (HbA1C – 6,9 %, GSRS – суммарно 16 баллов). Приведенный клинический случай иллюстрирует благотворное влияние адекватного комплексного лечения, направленного на коррекцию имеющегося у больной достаточно сложного сочетания СД 2 типа и ряда ассоциированных с ним состояний, включая СПК-Д. Важнейшим компонентом этого лечения явился выбор комбинации метформина с дапаглифлозином, обеспечившей не только достижение и поддержание контроля гликемии, но также существенный вклад в коррекцию других метаболических нарушений и в стабилизацию симптоматики СПК.

Обобщить изложенные в данной главе результаты можно следующим образом:

- Гастроэнтерологическая переносимость проводимого сахароснижающего лечения была удовлетворительной. В течение первых 2-х недель от начала наблюдения у части больных имело место усиление клинических

проявлений СРК, однако, на фоне дополнительного усиления мер по их контролю, эти особенности клинической картины имели отчетливую тенденцию к устранению к концу 1-го месяца лечения, с последующим развертыванием статистически значимого дальнейшего снижения их выраженности при продолжении лечения. 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, в сравнении с монотерапией метформином, а также с комбинацией его с арГПП-1. Лишь 6,5 % больных из-за гастроинтестинальной непереносимости были вынуждены прекратить запланированное лечение.

- Негастроинтестинальные побочные эффекты сахароснижающего лечения (гипогликемия, головные боли, головокружения, а для дапаглифлозина – дизурия) были нечастыми, носили транзиторный характер и не потребовали изменений лечебного режима ни в одном из наблюдений.

- 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 к концу 2-3 месяца 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.

- Больные с более высокой эффективностью лечения в сравнении с теми, у кого эффективность лечения была ниже, характеризовались достоверно менее высокими средними значениями возраста, HbA1C, давности как СД 2 типа, так и СРК, индекса НОМА-IR, у них отчетливо ниже оказались концентрации триглицеридов, мочевой кислоты, инсулина и ГПП-1, а также значения толщины

КИМ общей сонной артерии, измеренные при ультразвуковом исследовании, но у них статистически значимо выше были уровни индекса НОМА-В. У больных с более значительным снижением баллов GSRS в ходе лечения в сравнении с теми, у кого степень этого снижения была менее выраженной, были статистически достоверно ниже доли куривших, переносивших в течение последних 3-х лет инфекцию COVID-19, имевших НАЖБП и гипотиреоз, стеатоз печени, выявляемый при ультразвуковом абдоминальном исследовании, а также пациентов с нарушением вазодилататорного ответа ПА в пробе с РФ.

- 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 на гликемию, гиперинсулинемию и инсулинорезистентность оказались при использовании комбинированных вариантов сахароснижающего лечения: метформина с арГПП-1 и ИНГЛТ-2, в сравнении с монотерапией метформином и его комбинацией с иДПП-4.

- Установленные критерии прогнозирования эффективности и безопасности сахароснижающей терапии у лиц с сочетанием СРК и СД 2 типа (включая и дополнительные критерии выбора отдельных классов сахароснижающих препаратов) могут быть использованы для выбора оптимальной лечебной тактики у этого контингента больных. Эти критерии могут использоваться у лиц с различными клиническими вариантами СРК и разной степенью компенсации диабета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СРК и СД 2 типа имеют высокую распространенность в популяции и представляют собой серьезную проблему клиники внутренних болезней [28; 30; 31]. Несмотря на высокую распространенность СРК (до 10-13 % взрослого населения), особенности его клинической картины при сочетании с другими часто встречающимися хроническими заболеваниями внутренних органов изучены недостаточно [32; 57]. Это в полной мере касается проблемы комбинации СРК с СД 2 типа, исследованию которой в литературе посвящены лишь единичные работы [8; 122; 127; 128]. Остаются недостаточно установленными клинико-лабораторные и инструментальные характеристики перечисленных вариантов СРК при его сочетании с СД 2 типа.

В настоящем исследовании отмечено, что группы больных с СРК с СД 2 типа, СРК без диабета и здоровых лиц существенно не различались в распределении по половым и возрастным группам, а также в средних значениях возраста, это достаточно существенный момент, поскольку группы по этим демографическим показателям оказались сравнимы, что повышало достоверность полученных результатов. Однако больные с СРК и СД 2 типа в сравнении с обеими контрольными группами имели более высокие значения ИМТ, у них были выше значения азотемии, уровни атерогенных параметров липидного спектра, печеночных ферментов, что может быть связано с наличием у этих лиц как собственно диабета, так и ассоциированных с ним коморбидных нарушений (атеросклероз, нефропатия, стеатоз печени). Кроме того, у больных с СРК при наличии СД 2 типа в сравнении с его отсутствием более высокими были доли лиц с такими ультразвуковыми особенностями, как стеатоз печени, уплотнение паренхимы поджелудочной железы, расширение вирсунгова протока, дилатация чашечно-лоханочной системы почек, увеличение размера почек. Это также может быть объяснено наличием у них многообразной ассоциированной с СД 2 типа коморбидности. Больные с СРК с СД 2 типа характеризовались развернутым течением диабета, причем у многих больных были представлены разнообразные

коморбидные состояния, спектр и выраженность которых соответствовали значениям, ожидаемым при достаточно значимой давности диабета и нередко отсутствию должного внимания к контролю гипергликемии на предыдущих этапах.

В клинической картине СРК в сочетании с СД 2 типа в сравнении с СРК без диабета более высокой оказалась распространенность диареи, запоров, абдоминальной боли и вздутия, также была более значительной выраженность диареи, более высокими – доли лиц с ночной и постпрандиальной диареей, большую выраженность имели запоры и абдоминальная боль, отчетливо более высокой была частота связи абдоминальной боли с эмоциональным фактором, приемом пищи и с актом дефекации. Полагаем, что более значительная выраженность кишечных проявлений СРК у лиц, имеющих СД 2 типа в сравнении с теми, у кого диабета не было, может быть объяснена дополнительными негативными эффектами диабетических метаболических нарушений на кишечную моторику и интестинальную гипералгезию. Широко известно неблагоприятное воздействие СД 2 типа на течение самых различных хронических заболеваний – от сердечно-сосудистых до инфекционных и онкологических. В реализации негативных эффектов диабета на течение коморбидных поражений обсуждается роль ассоциированных с диабетом провоспалительных, протромботических, рост-стимулирующих, иммунопатологических и других процессов, признается комплексный характер такого влияния, при этом роль отдельных патологических процессов остается недостаточно ясной и требует дальнейшего изучения. На роль целого спектра метаболических нарушений в усугублении клинической картины СРК в данном исследовании указывают и многочисленные связи между симптоматикой СРК и уровнями гликемии, липидемии, урикемии, а также концентрациями фруктозамина, инсулина, С-пептида и ГПП-1.

Говоря о вариантах СРК у изучаемого контингента больных, отметим, что среди них СРК-Д был представлен почти в половине случаев, треть наблюдений составили лица с СРК-З, около 1/5 приходилось на долю СРК-М и СРК-Н. В сравнении с группой больных с СРК без диабета, лица с СД 2 типа отчетливо чаще имели варианты СРК-Д и СРК-М. Лица с СД 2 типа в сравнении с больными

без диабета при различных вариантах СРК демонстрировали статистически значимо более высокие доли тех, у кого имели место ночная и постпрандиальная диарея, а также абдоминальная боль выраженной степени и связанная с эмоциональными факторами, приемом пищи и с актом дефекации. Вероятно, полученные отличия между особенностями клинической картины СРК в зависимости от наличия или отсутствия СД 2 типа также отражают влияние диабета на избыточную болевую чувствительность структур стенки кишечника и изменения кишечной моторики. Возможно также, что наряду с локальным повышением готовности этих структур к развитию функциональных нарушений при СРК, у лиц с диабетом также увеличивается восприимчивость к внешним стимулам (таким, как эмоциональный стресс, перенесенные инфекции, прием препаратов) и других компонентов «оси микробиота-кишечник-мозг». Все ее составляющие (включая микробиоту кишечника, энтеральную нервную систему, в том числе миэнтеральные сплетения Ауэрбаха и подслизистые сплетения Мейснера, симпатические и парасимпатические отделы вегетативной нервной системы, гипоталамо-питуитарно-надпочечниковую систему, нейроиммунные и нейроэндокринные системы, а также центральную нервную систему) у лиц с СД 2 типа подвергаются воздействию присущих диабету метаболических нарушений, что способствует как усилению, так и видоизменению симптоматики СРК, с формированием ряда клинических особенностей. Таковыми, в частности, могут являться и обнаруженные при диабете более значительная выраженность симптомов СРК, и более высокая распространенность ночной и постпрандиальной диареи, и более тесная ассоциация абдоминальной боли с эмоциональным фактором, приемом пищи и с актом дефекации.

Анамнестические особенности больных с СРК и СД 2 типа в сравнении с СРК без диабета включали более высокие доли лиц, ведущих малоподвижный образ жизни, имеющих избыточную массу тела, ожирение и метаболический синдром, с хроническим психоэмоциональным стрессом и повышенной тревожностью, с гипотиреозом, с перенесенной инфекцией COVID-19 в течение последних 3-х лет, а также имеющих в семейном анамнезе родственников 1-ой степени родства с

ожирением или СД 2 типа. Среди больных с диабетом у лиц с СРК-Д, а также с СРК-М и СРК-Н в сравнении с СРК-З выше оказались доли тех, кто имел в дебюте СРК острый тяжелый психоэмоциональный стресс, острую гастроинтестинальную инфекцию, прием антибиотиков или НПВП, а также переносивших ранее инфекцию COVID-19, но ниже оказались доли куривших и имевших гипотиреоз. Комментируя эти данные, в особенности отметим важную роль перечисленных психоэмоциональных травмирующих факторов в развитии клинических проявлений СРК у обсуждаемой категории лиц. Это в особенности важно для Донецкого региона, где тяжелые уровни острых и хронических психоэмоциональных перегрузок (вынужденная миграция, разлука с близкими или их потеря, бытовые и экономические сложности, ранения, длительное пребывание в районах, близких к линии боевого соприкосновения) приходится испытывать значительным слоям населения. Роль психоэмоциональных факторов в становлении симптомов СРК достаточно хорошо известна, однако у обследованного контингента лиц имелся ряд особенностей, включая как особые условия проживания в обстановке длительного гражданского конфликта, так и наличие СД 2 типа, в совокупности оба эти фактора, в тесном взаимодействии, усугубляли негативные эффекты друг друга и повышали риск более тяжелого течения СРК.

Несомненно, важную роль в развитии СРК у лиц с СД 2 типа играли и эпизоды перенесенной острой гастроинтестинальной инфекции. Достаточная значимость этого пускового механизма СРК широко известна, рядом авторов выделяется и так называемая «пост-инфекционная» форма СРК. Считают возможным, что развивающееся при острых кишечных инфекциях повышение проницаемости стенки кишечника приводит к транслокации комменсальных бактерий через эпителиальный барьер, что в свою очередь индуцирует развитие повреждения структур кишечной стенки и является основой для формирования хронических нарушений ее функционирования у предрасположенных лиц. Активно обсуждается роль при СРК синдрома избыточного бактериального роста. Его чаще выявляют при СРК с диареей, однако и при СРК с запорами он выявляется

более часто, чем у лиц без СРК. Обратим внимание на то, что если о «пост-инфекционной» форме в общей популяции лиц с СРК считают возможным говорить примерно в 10 % случаев, то у лиц с СРК и СД 2 типа на связь с острой гастроинтестинальной инфекцией в дебюте СРК указывали от 19 % больных с СРК-З до 51 % – с СРК-Д; столь высокие доли таких лиц могут свидетельствовать о дополнительной неблагоприятной роли диабета в реализации связанного с перенесенной инфекцией локального субклинического иммуновоспалительного процесса в стенке кишечника у этих больных.

Установленные связи симптоматики СРК с приемом антибиотиков и НПВП также весьма показательны. Все эти факторы признаются весомыми в развитии СРК и у больных без диабета, однако у лиц с СД 2 типа степень их негативного влияния на кишечную микробиоту, энтеральную нервную систему, а также гормональные механизмы может быть существенно более высокой в сравнении с больными без диабета.

Весьма показательны установленные неблагоприятные эффекты курения на клинические проявления СРК. Употребление табака (наиболее часто в форме его курения) является одной из ведущих причин смерти в мире; это также – важный фактор риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых и почечных поражений. Многообразные неблагоприятные эффекты сопряжены также с пассивным курением. Негативно влияет на легочный и сердечно-сосудистый риск использование е-сигарет, мини-кальянов (вейпинг), изделий из нагреваемого табака (айкос), травяных смесей (спайс). Отказ от курения обеспечивает целый ряд благоприятных эффектов (часть из них развивается быстро, часть – замедленно, до нескольких лет), важнейшим из которых является улучшение сердечно-сосудистого прогноза. Так, прекращение курения у лиц, перенесших инфаркт миокарда, является, по мнению международных экспертов, самой эффективной из возможных профилактических мер: этот шаг способен снизить риск сердечно-сосудистой смерти на 46 % в сравнении с тем, который имеется у продолжающего курить. Представлены данные о том, что при отказе от курения замедляется прогрессирование макро- и микрососудистых осложнений СД 2 типа. Отказ от

курения благотворен у лиц разного возраста (наилучший результат отмечают при более раннем отказе, но возрастного лимита от получения пользы не имеется). Уменьшение курения не может рассматриваться как приемлемая альтернатива отказу от него (существенно не снижает сердечно-сосудистый риск, не увеличивает вероятность полного отказа в последующем). Бросающего курить следует предупредить о возможности увеличения массы тела (до 5 кг) и разъяснить, что польза отказа от курения значительно превосходит риск, связанный с этим увеличением массы тела. Большинство бросающих курить делают это без специальной фармакологической помощи. Однако возможно использование никотин-замещающих препаратов, бупропиона, варениклина (увеличивают вероятность успеха попытки отказа от курения соответственно на 58, 69 и 84 %). Полученные в настоящей работе данные о связи клинических проявлений СРК с курением свидетельствуют о существенном негативном влиянии этого фактора, отчетливо усугубляющем воздействие ассоциированных с диабетом патофизиологических механизмов.

Существенным элементом новизны в данной работе может считаться установленная связь клинических проявлений СРК с перенесенной инфекцией COVID-19. Известно, что люди с диабетом и ожирением не только более склонны к развитию тяжелых форм COVID-19, но у них также чаще развивается постковидный синдром, кроме того, вакцинация у них более часто оказываются недостаточно эффективной, чем у лиц без диабета. β -клетки поджелудочной железы являются одной из мишеней для вируса SARS-CoV-2, что представляется важным фактором как ухудшения контроля гликемии у лиц с уже имеющимся диабетом в ходе развития COVID-19, так и формирования СД 2 типа *de novo* в ходе этой инфекции. С другой стороны, наличие диабета ассоциировано с целым рядом нарушений, включая центральное ожирение (и сопровождающее его хроническое воспаление), гиперкоагуляцию, сердечно-сосудистые заболевания, поражение почек, повышенный риск развития диабетического кетоацидоза и гиперосмолярного гипергликемического состояния; в совокупности все это может усугублять течение как респираторных, так тромбоэмболических и системных

проявлений COVID-19, и в результате ухудшать прогноз. В последнее время активно обсуждается возможная роль генетических факторов, определяющих повышение восприимчивости к вирусу SARS-CoV-2, а также более тяжелое течение инфекции COVID-19, однако многие предположения здесь пока остаются гипотетическими. Следует отметить и возможность развития СД у лиц с инфекцией COVID-19 и с пост-ковидом *de novo*. Механизмы развития гипергликемии и СД в связи с инфекцией COVID-19 многообразны. Среди них – прямые повреждающие эффекты вируса SARS-CoV-2 на β -клетки поджелудочной железы, стрессовая гипергликемия, глюкокортикоид-индуцированный СД, а также демаскирование ранее недиагностированного диабета. С учетом представленной многофакторности патогенетических механизмов, установить, насколько конкретно важен вклад повреждающего действия вируса на β -клетки в развитии СД *de novo*, в настоящее время пока затруднительно.

Отдельного рассмотрения заслуживает и отмеченная в работе связь клинических проявлений СРК (в частности, запора) у лиц с СД 2 типа с коморбидным гипотиреозом, который среди наблюдавшихся больных был отмечен в 20,6 % случаев. С одной стороны, склонность к запорам является одной из известных особенностей лиц с гипотиреозом. С другой стороны, известно, что среди тиреоидных нарушений гипотиреоз, обычно как следствие аутоиммунного тиреоидита, является наиболее частым коморбидным нарушением. Как гипотиреоз, так и СД 2 типа весьма распространены, что делает их комбинацию весьма частым явлением. Однако это сочетание не представляет собой простое наложение двух независимых состояний. Если в общей популяции распространенность гипотиреоза составляет примерно 0,7-2,0 % среди взрослых, то среди больных с СД 2 типа частота выявления гипотиреоза достигает 6-20 % (субклинического гипотиреоза – до 10 %), что существенно выше, чем в популяции лиц без диабета. В подгруппе больных с СД 2 типа в возрасте старше 65 лет риск развития гипотиреоза среди мужчин в 4,8, а среди женщин – в 2,6 раза выше, чем в сопоставимых по возрасту группах лиц без диабета. Особенности патофизиологических связей гипотиреоза и СД 2 типа обсуждаются, здесь также усматривается общность генетических

маркеров, сходство эпигенетических механизмов, дефектов внутриклеточной передачи сигнала инсулина и тиреоидных гормонов и другие гипотетические возможности. Отмеченная в настоящей работе частота коморбидного гипотиреоза у лиц с СД 2 типа соответствует таковой в литературных источниках для этой категории лиц. В то же время, воздействие этого сопутствующего состояния на клиническую картину СРК представляет собой относительно малоизученный момент. Несомненно, что адекватная коррекция нарушения функции щитовидной железы у таких больных способна благоприятно повлиять на симптоматику СРК, а возможно – и дополнительно благоприятно повлиять на контроль диабет-ассоциированных метаболических нарушений и течение осложнений СД 2 типа.

Статистически значимые связи отмечены между особенностями клинической картины СРК у больных с диабетом и такими сопровождающими СД 2 типа нарушениями, как артериальная гипертония, хроническая ИБС, структурно-функциональные сосудистые изменения, диабетическая полинейропатия, НАЖБП. В развитии всех этих поражений СД 2 типа отводится важная, во многих случаях ключевая роль. Диабет рассматривается как независимый фактор сердечно-сосудистого риска, его неблагоприятное воздействие на формирование повышения общего периферического сопротивления сосудов, эндотелиальной дисфункции, ускоренного атеросклеротического поражения повсеместно признано. Ряд экспертов полагает, что ИБС у лиц с СД 2 типа следует даже рассматривать как неминуемое следствие воздействия диабета на коронарные артерии. Многообразные ассоциированные с диабетом патофизиологические нарушения лежат в основе различных неврологических нарушений, присущих СД 2 типа – от вегетативных нейропатий (как сердечно-сосудистой, так желудочно-кишечных и урогенитальной) до диабетических поли- и монойропатий. НАЖБП столь тесно сочетается с СД 2 типа, ожирением и метаболическим синдромом, что по мнению ряда исследователей она может рассматриваться как одно из классических проявлений диабета со стороны печени. Отмеченные в работе взаимосвязи всех этих нарушений с клиническими особенностями СРК у лиц с СД 2 типа подчеркивают единство патофизиологии различных диабет-ассоциированных

коморбидных нарушений и важность неблагоприятного диабетического микроокружения в реализации нарушений кишечной моторики и висцеральной гиперчувствительности при СРК у лиц с диабетом. Установленные на основе статистического анализа критерии прогнозирования развития запоров, диареи и абдоминальной боли выраженной степени могут быть полезны при прогнозировании течения СРК у больных с СД 2 типа.

Несмотря на высокую распространенность сочетания СРК и СД 2 типа, вопросы лечебной тактики у этой категории больных остаются недостаточно изученными. Это в полной мере касается как особенностей лечебных мер, направленных собственно на коррекцию проявлений СРК, так и тех воздействий, которые предусматривают коррекцию гликемии и других сопряженных с диабетом метаболических нарушений. Все эти лечебные подходы, включая как их немедикаментозную составляющую, так и фармакологические средства, опираются на имеющиеся стандартные рекомендации зарубежных и отечественных специалистов, созданные отдельно для СРК и для СД 2 типа, без учета специфики, создаваемой сочетанием этих патологических состояний. Практически отсутствуют серьезные исследования, в которых бы уделялось внимание рассмотрению особенностей лечебной тактики у таких лиц с СРК, которые бы имели диабет. В этой связи нет и единой точки зрения на принципы выбора оптимальных лечебных мер для больных с таким сочетанием. На практике это означает, что для контроля симптоматики СРК врач использует общепринятые лечебные мероприятия, изложенные в рекомендациях по СРК (регуляторы моторики, пробиотики, антисекреторные, ферментные, слабительные, психотропные средства), а для коррекции гликемии пользуется рекомендациями по лечению диабета; при этом нередко результат не обеспечивает адекватного улучшения качества жизни больного, что снижает приверженность к лечению, затрудняет контроль гликемии и способствует ухудшению прогноза.

В особенности актуален вопрос выбора сахароснижающих препаратов при сочетании СРК и диабета. Известно, что целый ряд эффективных и популярных неинсулиновых лекарственных средств обладает потенциалом развития

желудочно-кишечных побочных эффектов, которые рассматриваются как важный фактор, ограничивающий их применение. К таким препаратам относят и метформин, являющийся в соответствии с действующими сейчас международными и отечественными рекомендациями по лечению диабета, препаратом выбора для назначения у многих категорий больных с СД 2 типа, именно к нему в этих документах предусматривается добавление других лекарственных средств. Метформин является единственным используемым сейчас в клинической практике представителем класса бигуанидов. В целом ряде крупных и серьезных рандомизированных исследований этот препарат убедительно продемонстрировал достаточно весомый сахароснижающий потенциал в сочетании с благоприятными эффектами на сердечно-сосудистый прогноз и достаточно удовлетворительной переносимостью. Определенным ограничением для его приема являются желудочно-кишечные побочные эффекты, включая тошноту, боль или вздутие живота, диарею. Желудочно-кишечный дискомфорт, особенно в начале лечения, могут отмечать до 1/3 больных. Для уменьшения его частоты и выраженности эксперты рекомендуют начало приема с низкой дозы 1 раз в день во время еды, с последующим титрованием в течение нескольких недель до достижения эффективной дозировки. Применение форм метформина с пролонгированным высвобождением считают ассоциированным с меньшей частотой и выраженностью тошноты, боли и вздутия, однако с несколько более высокой частотой развития диареи. Вероятно, что именно вследствие развития клинически выраженных или субклинических желудочно-кишечных эффектов, прием метформина сопряжен с меньшей частотой увеличения массы тела больных в процессе лечения в сравнении с рядом других классов сахароснижающих препаратов; более того, его использование может сопровождаться умеренным снижением массы тела.

Принимая во внимание удовлетворительную переносимость, безопасность, достаточную сахароснижающую эффективность и благоприятные эффекты на прогноз, продемонстрированные в исследованиях, метформин в настоящее время продолжает рассматриваться как предпочтительный начальный сахароснижающий препарат для всех больных с СД 2 типа, при отсутствии противопоказаний.

Основываясь на этих взглядах, метформин, несмотря на имеющуюся у него возможность развивать желудочно-кишечные побочные эффекты, был избран как базисный сахароснижающий препарат у больных с СРК и СД 2 типа, включенных в настоящее исследование. Для контроля этих побочных эффектов протоколом предусматривалась необходимость в усилении лечения, направленного на коррекцию симптоматики СРК, в сочетании с осторожным медленным титрованием дозы метформина, начиная с малой (500 мг/сутки), приемом его после еды, а также с возможностью временного снижения достигнутой дозировки в случае потребности. Лица с СРК и СД 2 типа, имевшие исходно уровни HbA1C 7,0- < 8,0 % (группа А), получали из сахароснижающих средств лишь монотерапию метформином в дозах 1000-2000 мг/сут. При более высоких уровнях гликемии (группы Б, В и Г) метформин являлся основой для добавления к нему других классов неинсулиновых сахароснижающих лекарственных средств.

Среди этих препаратов использовались представитель класса иДПП-4 саксаглиптин, два представителя класса арГПП-1 лираглутид или эксенатид, а также представитель иНГЛТ-2 дапаглифлозин. Все эти лекарственные средства являются относительно новыми в лечении больных с СД 2 типа, достаточно хорошо изучены, демонстрируют приемлемую сахароснижающую эффективность, удовлетворительную переносимость, целый ряд дополнительных органопротекторных свойств, для части из них показаны благоприятные эффекты на сердечно-сосудистый и почечный прогноз, что делает их особенно ценным выбором в лечении самых различных категорий лиц с диабетом.

Важным шагом в развитии современной сахароснижающей терапии для лиц с СД 2 типа явилось внедрение в клиническую практику класса иДПП-4. Эти препараты приблизительно в 2 раза увеличивают тощаковые и постпрандиальные уровни ГПП-1. Это потенцирует глюкозо-зависимую секрецию инсулина и подавляет базальную и постпрандиальную секрецию глюкагона. При этом, однако, ни чувство насыщения, ни скорость опорожнения желудка не изменяются. Основным эффектом препаратов этого класса является снижение уровней глюкозы натощак, обеспечивающее уменьшение HbA1C примерно на 0,5-1 %. Эти

препараты не оказывают влияния на массу тела и не способствуют гипогликемии, как при изолированном применении, так и в сочетании с метформином. Им присуща отличная переносимость, по частоте развития побочных эффектов и ДПП-4 сравнимы с плацебо. С учетом специфики настоящей работы, весьма важна низкая частота желудочно-кишечных побочных эффектов, что явилось основой для того, чтобы избрать их в качестве одного из приоритетных классов препаратов в лечении больных с СРК в сочетании с СД 2 типа.

Еще одним выбранным для настоящего исследования классом сахароснижающих лекарственных средств явились арГПП-1. Этот фармакологический класс является в настоящее время одним из ведущих в лечении больных с СД 2 типа, что обусловлено наличием у него ряда ценнейших преимуществ, а именно, доказанного в крупных исследованиях благоприятного влияния на сердечно-сосудистый прогноз, особенно при наличии коморбидной ИБС. В современных рекомендациях препаратам этого класса отводится позиция первого выбора (обычно в добавление к метформину) для больных с СД 2 типа, уже имеющих сердечно-сосудистые осложнения, с целью как снижения уровней гликемии, так и улучшения сердечно-сосудистого прогноза. Ценность этого класса эксперты считают столь высокой, что рекомендуют, в случае если больной уже принимает сахароснижающие средства других групп, стремиться заменять их на арГПП-1, даже если уровни гликемии являются целевыми. Эта императивная рекомендация основывается на более выраженном позитивном воздействии на прогноз у препаратов этого нового класса в сравнении со многими другими традиционно используемыми сахароснижающими средствами (включая, например, препараты сульфонилмочевины, глиниды, тиазолидиндионы и др.). Еще одной иллюстрацией значительного внимания мирового эндокринологического сообщества к арГПП-1 является появление на фармацевтическом рынке комбинированных форм, сочетающих в себе подкожно вводимые препараты этого класса и новые представители аналогов инсулина – подобные средства обеспечивают достижение комфортного контроля гликемии в сочетании с комплексом важных органопротекторных эффектов. Добавим здесь, что

пероральный представитель арГПП-1 семаглутид находит в настоящее время применение как препарат для снижения массы тела, назначение которого не ограничивается лишь больными с диабетом. Перечисленный ряд безусловно позитивных характеристик этого класса препаратов обосновывает бурное расширение их применения за последние годы, что преимущественно касается экономически более развитых стран – оригинальные препараты этого класса достаточно дороги, что ограничивает их доступность. Перспективы создания и вывода на рынок генерических арГПП-1 в этом плане могут существенно улучшить лечебную тактику для многих, в особенности уже имеющих сердечно-сосудистые осложнения, больных с СД 2 типа. Еще одним присущим арГПП-1 ограничением является их желудочно-кишечная переносимость, поскольку для многих из них представлены данные об умеренном повышении частоты развития таких проявлений, как тошнота, рвота, абдоминальная боль, реже – нарушения стула. Считают возможным, что риск развития этих побочных эффектов повышен у тех больных, которые исходно имеют гастроэнтерологические заболевания. К таким больным относят и лиц с СРК. Однако, несмотря на эти соображения, в настоящем исследовании лираглутид и эксенатид все же были включены в число сахароснижающих средств, эффективность и безопасность которых оценивались у лиц с СРК и СД 2 типа. В основе этого решения явилось мнение об их высокой прогностической ценности при СД 2 типа, а также ожидание того, что потенциальные побочные желудочно-кишечные явления будут иметь невысокую выраженность и транзиторный характер, и их можно будет преодолеть использованием усиленных стандартных мер контроля симптоматики СРК.

Четвертым классом сахароснижающих препаратов, применявшихся в настоящем исследовании у лиц с СРК и СД 2 типа, явились иНГЛТ-2, представленные дапаглифлозином. Мотив включения этого класса лекарственных средств в лечение данной категории лиц вполне обоснован. Эти препараты обладают серьезным багажом данных «доказательной медицины» о благоприятном воздействии на сердечно-сосудистый (особенно при наличии хронической сердечной недостаточности – как со сниженной, так и с промежуточной, и с

сохранной ФВ ЛЖ) и почечный прогноз у лиц с СД 2 типа. Это позволило международным и отечественным экспертам уже ввести иНГЛТ-2 в число базисных лекарственных средств для лечения больных с диабетом, имеющих эти коморбидные особенности. Более того, препараты этого класса уже широко применяются и в лечении соответствующих сердечно-сосудистых нарушений и у лиц без диабета, поскольку и для таких ситуаций располагают позитивными данными больших исследований; в международные и отечественные рекомендации по лечению подобных категорий больных они уже входят. Появляются данные о возможных позитивных эффектах иНГЛТ-2 и у больных с недиабетическими гломерулярными поражениями; в случае их подтверждения, это может оказаться наиболее серьезным прорывом в фармакологии нефрологических поражений за последние несколько десятилетий. Целый ряд сообщений свидетельствует о благоприятных эффектах препаратов этой группы на больных с НАЖБП, в особенности коморбидной с СД 2 типа. Имеются сообщения о позитивном влиянии иНГЛТ-2 на параметры липидного спектра у лиц с хронической ИБС. Наконец, представлены и доказательства определенного церебропротекторного потенциала, в том числе у лиц с СД 2 типа, ранее переносивших сосудисто-мозговые катастрофы. Столь многогранные позитивы от этого класса препаратов в чем-то, по мнению ряда исследователей, уподобляют их статинам, для которых в период бурного расширения их применения также было присуще универсальное признание весьма богатого спектра органопротекторных воздействий. Признается при этом, что современный стремительный рост использования иНГЛТ-2 в самых разных областях клиники внутренних болезней представляет собой не только вполне объяснимую «дань моде», но имеет под собой прочную основу реальных благоприятных положительных эффектов. Необходимо отметить весьма удовлетворительную переносимость этого класса препаратов. Им не свойственны ни гипогликемия, ни желудочно-кишечные побочные проявления, из присущих возможных неблагоприятных эффектов обращают на себя внимание связанные с индуцируемой этими препаратами глюкозурией – эпизоды мочевого инфекции (в т. ч. грибковой природы) и дизурия. При этом подчеркивается, что при

использовании обычных мер профилактики и лечения все эти проявления вполне могут быть взяты под контроль (как это было отмечено и в настоящей работе). И наконец, важно подчеркнуть достаточную доступность этих препаратов, кроме того, существенным фактором здесь может явиться появление недорогих генерических препаратов, в т. ч. отечественного производства, которые уже появляются на фармацевтическом рынке. Все это позволило избрать представителя иНГЛТ-2 в качестве одного из исследуемых сахароснижающих препаратов у лиц с СРК и СД 2 типа.

Выделенные в этом исследовании 4 группы больных с СРК и СД 2 типа до его начала и при завершении проходили клинико-лабораторное и инструментальное исследование. Протокол исследования не предусматривал использование рандомизации. Во всех случаях больных инструктировали осуществлять регулярный самоконтроль гликемии с использованием домашних глюкометров и тест-полосок, а также вести дневник гликемии. Лабораторный контроль гликемии осуществляли ежемесячно, в ходе визитов к врачу. Эти визиты осуществлялись: первый – спустя 2 недели от начала лечения, затем – 1 раз в месяц. Целевыми уровнями HbA1C в процессе лечения во всех группах считали величины 6,5-7,0%. Продолжительность наблюдения составила не менее 5 месяцев.

Подбор сахароснижающего лечения у лиц с СД 2 типа, исходно предъявляющих гастроэнтерологические жалобы, является сложной задачей ввиду проблем с побочными эффектами со стороны верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта, присущих многим классам неинсулиновых препаратов [61; 70; 97; 107]. В этой связи вопросам безопасности лечения и обеспечения его приемлемой переносимости в данном исследовании уделяли особое внимание. В каждой из групп в числе применяемых лекарственных средств присутствовал метформин, который характеризуется достаточно высокой частотой гастроэнтерологических побочных эффектов [2; 26; 47; 82]. Для уменьшения такого риска дозу метформина подбирали постепенно, рекомендовали использование лекарственных форм с пролонгированным высвобождением и прием препарата после еды [28; 47; 82]. Другие сахароснижающие препараты (в группах Б, В и Г)

присоединяли к метформину и тщательно следили за динамикой жалоб больного. В случае развития или нарастания таких клинических проявлений, как тошнота, отрыжка, вздутие, диарея, запор, абдоминальная боль, старались их преодолеть дополнительной оптимизацией лечения, направленного на контроль этих изменений. Для этого наряду с усилением рекомендаций по изменениям образа жизни (стандартных для СРК) использовали регуляторы моторики (тримебутин), пробиотики различного состава (линекс, лактофитрум, энтерол, хилак-форте и др.), антисекреторные препараты (ингибиторы протонной помпы), ферментные средства, слабительные, а также препараты для контроля психоэмоционального статуса (противотревожные, в части случаев – антидепрессанты, среди которых в основном селективные ингибиторы обратного захвата серотонина). При необходимости временно уменьшали дозу метформина, а при недостаточной эффективности этой меры – и дозы других сахароснижающих средств (с осторожностью, при тщательном контроле и самоконтроле гликемии). Перечисленные меры соответствуют общепринятым рекомендациям по лечению СРК.

Переносимость лечения у вошедших в исследование лиц с СРК и СД 2 типа была удовлетворительной. При этом следует обратить внимание на то, что у определенной части больных в каждой из групп, принимавших различные варианты сахароснижающего лечения, первые 2-3 недели характеризовались умеренным транзиторным усилением гастроэнтерологических жалоб. Так, нарастание диареи на ≥ 5 баллов по шкале GSRS в сравнении с исходными уровнями в разных группах отметили от 14,3 % до 36,4 % больных, увеличение запоров – от 4,8 % до 22,7 %, усиление абдоминальной боли – от 0 до 9,1 %, усиление синдрома гастроэзофагеального рефлюкса (на ≥ 3 балла) – от 10,7 % до 27,2 %, усиление диспептического синдрома – от 7,1 % до 22,7 %. По нашему мнению, при интерпретации этих данных следует учитывать не только возможную связь развития этих изменений с приемом сахароснижающих средств, но и возможность изменений выраженности желудочно-кишечных проявлений в силу особенностей психоэмоционального восприятия больных, также важно принять во

внимание присущий СРК динамизм выраженности клинических проявлений. Важно отметить, что перечисленные выше гастроэнтерологические побочные эффекты в значительной части случаев имели транзиторный характер с отчетливым уменьшением процента лиц, отмечавших эти эффекты уже к 1 месяцу лечения. Например, в отношении синдрома диареи доля лиц, сообщавших о более значительной ее выраженности в сравнении с исходной, снизилась в разных группах за этот период в 1,7-3 раза, подобная динамика имела место и для других проявлений. Существенно лучшая желудочно-кишечная переносимость сахароснижающего лечения отмечена в группах Б (метформин и саксаглиптин) и Г (метформин и дапаглифлозин) в сравнении с группами А (только метформин) и В (метформин и арГПП-1). Развитие перечисленных гастроэнтерологических побочных эффектов потребовало интенсификации лечения СРК в группах А, Б, В и Г соответственно в 38,9 %, 28,6 %, 54,5 % и 23,8 % наблюдениях, временного снижения доз метформина – соответственно в 25,0 %, 17,9 %, 36,3 % и 9,5 % случаях (во всех этих наблюдениях через 1-2 недели дозы препарата удалось вернуть к предусмотренным протоколом исследования), эти величины в группе Г оказались статистически значимо ниже, чем в остальных группах. Вследствие развития побочных эффектов завершить запланированную лечебную программу несмотря на все принимаемые меры, не смогли 6,5 % от общего количества 107 больных, в том числе 8,3 % человек в группе А, 7,1 % – в группе Б, 9,1 % – в группе В и 0 – в группе Г; им всем был рекомендован прием других классов и комбинаций сахароснижающих средств и из дальнейшего исследования они были выведены.

Представленные результаты о желудочно-кишечной переносимости различных классов сахароснижающих препаратов находят соответствие с данными литературы. Подобные данные представлены, например, в крупных исследованиях, посвященных метформину (исследование UKPDS), саксаглиптину (SAVOR-TIMI 53), лираглутиду (LEADER), эксенатиду (DURATION NEO 1) и дапаглифлозину (DAPA-HF). Во всех этих масштабных исследованиях с современным протоколом было продемонстрировано, что переносимость изучавшихся сахароснижающих средств оказалась удовлетворительной, при этом распространенность желудочно-

кишечных побочных эффектов при использовании метформина и арГПП-1 оказалась приблизительно в 2 раза выше, чем у плацебо, а для саксаглиптина и для дапаглифлозина – была сопоставимой с плацебо. Также сообщается и о том, что уже возникшие на фоне приема метформина или введения арГПП-1 желудочно-кишечные проявления достаточно часто носят преходящий характер и спустя несколько дней / недель могут ослабевать без необходимости прерывания лечения. Причиной отказа больных от продолжения приема препаратов такие эффекты также могут быть, однако не часто: так, для метформина – от 2 до 3 % случаев (по данным многоцентровых исследований), для арГПП-1 – 1-2 % случаев. Необходимо, однако, отметить, что эти данные о переносимости касаются популяции лиц без ранее имевшегося явного желудочно-кишечного дискомфорта, что отличает их от той категории больных, которая вошла в настоящее исследование (все они уже имели клинические проявления СРК). Таким образом, представленные в данной работе цифры о переносимости сахароснижающих препаратов у уязвимой в гастроэнтерологическом отношении категории больных (СРК с СД 2 типа) могут быть интерпретированы как свидетельство вполне удовлетворительной желудочно-кишечной переносимости этих препаратов даже у такого сложного контингента лиц.

Негастроэнтерологическая переносимость сахароснижающего лечения у наблюдавшихся больных также была удовлетворительной. Отметим, что такой существенный побочный эффект, ограничивающий применение ряда сахароснижающих лекарственных средств (препараты сульфонилмочевины и препараты и аналоги инсулина), как гипогликемия, у лиц с СРК и СД 2 типа был представлен лишь в незначительной мере. По данным рандомизированных исследований, он не является типичным ни для иДПП-4, ни для иНГЛТ-2, а для метформина частота его развития считается также достаточно низкой. Из исследованных классов препаратов, лишь для арГПП-1 эпизоды гипогликемии могут представлять проблему, встречаясь у 12-15 % больных. Среди наблюдавшихся лиц, получавших различные препараты, лишь в отдельных случаях (всего у 9 больных) эпизоды гипогликемии имели место, они были умеренными по

выраженности и не требовали снижения доз и отмены лечения. Из других побочных эффектов в отдельных наблюдениях были представлены головные боли и головокружения, небольшой выраженности, без значимого влияния на лечебную тактику. Кроме того, в группе, которая получала дапаглифлозин, в 2 случаях зафиксированы эпизоды дизурии без изменений осадка мочи. Подобные эффекты, включая учащение мочеиспускания и относительно нечастые эпизоды инфекций мочеполовых путей, связывают с присущей препаратам этого класса глюкозурии. Инфекции мочеполового тракта могут иметь дрожжевую природу, чаще развиваются у женщин (в 10-15% случаев, т.е. повышение риска в 5 раз в сравнении с теми, кто не принимает эти препараты) и могут рецидивировать. Значительно реже такие инфекции отмечаются у мужчин. Последние годы показано, что уменьшить симптоматику дизурии у лиц с отсутствием изменений в анализах мочи у таких больных может прием в течение нескольких дней / недель умеренных количеств свежевыжатого лимонного сока, как это было показано и у больных в данном исследовании. Кроме того, подчеркивается, что использование традиционных мер контроля мочевого инфекции, включая стандартные гигиенические мероприятия и профилактический прием лекарственных препаратов у лиц со склонностью к рецидивированию мочевого инфекции (например, у тех, кто ранее эти рецидивы имел, особенно у пожилых лиц обоего пола) обычно вполне успешно может контролировать этот побочный эффект.

Результаты комбинированного лечения, включавшего у всех больных комплекс мер по изменению образа жизни (предусмотренных как для СРК, так и для СД 2 типа, причем с особенно тщательным, настойчивым, но доброжелательным разъяснением больному важности и пользы соблюдения этих рекомендаций), адекватные современным рекомендациям лечебные подходы к контролю симптоматики СРК, а также сахароснижающее лечение и соответствующие органопротекторные подходы для лиц с коморбидностью (например, гипотензивные препараты, статины, антитромбоцитарные средства, гепатопротекторы), оказались в целом удовлетворительными. В течение первого месяца лечения была достигнута стабилизация клинических проявлений СРК,

после чего гастроэнтерологическая симптоматика демонстрировала неуклонную тенденцию к уменьшению. Также отчетливо снизились уровни гликемии, благоприятные эффекты лечения были отмечены и в отношении уровней параметров липидного спектра, мочевой кислоты, креатинина, инсулинемии, индексов НОМА-IR и НОМА-B. Наиболее значимое позитивное воздействие на выраженность синдромов диареи, запоров и абдоминальной боли было отмечено в группе Г. Обращает на себя внимание существенное благоприятное влияние лечения на выраженность абдоминальной боли в группе В, достоверно в сравнении с группами А и Б. Наименее значимым, но также достоверным в сравнении с исходными значениями, оказалось уменьшение клинических проявлений СРК в группе А. Группа Б демонстрировала статистически значимую, но умеренную по выраженности благоприятную динамику всех анализируемых показателей. В целом, после кратковременного периода нарастания симптоматики, наблюдавшегося ко 2 неделе исследования, различные сахароснижающие режимы (в комплексе с полноценным применением подходов, направленных на контроль желудочно-кишечных проявлений) оказывали отчетливый благотворный эффект на клиническую картину СРК, причем степень выраженности этого положительного воздействия возрастала во всех группах по мере увеличения продолжительности лечения.

Положительные эффекты достижения и поддержания на целевых значениях уровней гликемии при диабете широко известны. Показано, что при этом отчетливо снижается риск развития и прогрессирования ассоциированных с диабетом сердечно-сосудистых, сосудисто-мозговых, периферических сосудистых поражений, диабетических нефропатии, ретинопатии, нейропатии, а также НАЖБП. Ключевая роль успешного контроля гликемии при СД 2 типа подчеркивается во всех актуальных в настоящее время международных и отечественных рекомендациях, посвященных лечению самых разнообразных заболеваний внутренних органов, при их сочетании с диабетом. При снижении уровней гликемии до целевых значений происходит ряд существенных метаболических изменений, характеризующийся уменьшением выраженности ассоциированных с

диабетом неблагоприятных воздействий на различные органы и ткани, постепенно уменьшается выраженность инсулинорезистентности, а также локальных и системных воспалительных и тромботических процессов, активированных у лиц с СД 2 типа – все это позитивно сказывается на микроокружении различных типов клеток, способствуя улучшению их функционирования. Показано, что устойчивое поддержание уровней гликемии у лиц с СД 2 типа и сопутствующими сердечно-сосудистыми поражениями положительно воздействует на уровни АД, эндотелиальную функцию, процессы интракоронарного воспаления и тромбообразования, структуру и функцию миокардиоцитов, уменьшает выраженность аритмогенеза, способствует улучшению параметров систолической и диастолической функции ЛЖ, снижает риск развития осложнений и уменьшает смертность, как сердечно-сосудистую, так и общую. У лиц с диабетической нефропатией стабилизация гликемии является важнейшим фактором, способствующим уменьшению гломерулярного повреждения и тубулоинтерстициального фиброзированию, снижению уровней протеинурии и темпа потери скорости клубочковой фильтрации. Ключевая роль качественного контроля гликемии показана также для диабетической ретинопатии, нейропатии (как вегетативной, так и периферической полинейропатии), а также диабет-ассоциированной НАЖБП. Относительно роли адекватного контроля гипергликемии в уменьшении желудочно-кишечных проявлений при диабете данные литературы достаточно ограничены. Признается, что поддержание величин гликемии на целевых уровнях способно оказывать благоприятное влияние на различные желудочно-кишечные симптомы, однако особенности такого эффекта, степень его выраженности и связь с использованием различных видов сахароснижающих средств остаются невыясненными, также отсутствуют разработанные критерии выбора различных сахароснижающих препаратов у лиц с сочетанием СД 2 типа и желудочно-кишечных нарушений, в том числе с СРК. Результаты, полученные в настоящей работе, свидетельствуют о том, что устойчивый контроль гликемии на целевых цифрах благоприятно воздействует на выраженность клинических проявлений СРК, с достоверным снижением балла

GSRС для синдромов диареи, запора, абдоминальной боли, гастроэзофагеального рефлюкса и диспепсии, причем статистически значимый эффект отмечается во всех лечебных группах, становясь отчетливым ко 2-3 месяцам лечения и углубляясь по мере увеличения его продолжительности. Это позволяет заключить, что сам адекватный контроль гликемии (независимо от использованных для этого сахароснижающих средств) способен обеспечить определенную степень положительного эффекта на структуры стенки желудочно-кишечного тракта, включая благотворное влияние на моторику, процессы локального воспаления, «диабетическую энтеропатию» (с диабетической автономной нейропатией), висцеральную гиперчувствительность. В то же время, установленные между лечебными группами различия в степени выраженности этих позитивных влияний дают возможность заключить, что выбор конкретных вариантов сахароснижающих средств у лиц с комбинацией СРК и СД 2 типа может иметь большое значение для оптимального воздействия на имеющуюся у больных симптоматику. Наименее выраженными эффекты лечения оказались в группе монотерапии метформин, наиболее значительными – в группе, получавшей дапаглифлозин в сочетании с метформин, а в отношении влияния на абдоминальную боль – и в группе, где больные получали арГПП-1 в сочетании с метформин. Обратим внимание на значительный суммарный эффект лечения в выделенных группах. Так, относительное снижение суммарного балла GSRС составило в ходе лечения в группе А $-32,9 \pm 4,2\%$, в группе Б – $-38,8 \pm 4,7\%$, в группе В – $-41,2 \pm 5,1\%$, в группе Г – $-53,1 \pm 6,2\%$, также отличия между группой Г, с одной стороны, и группами А, Б и В, с другой стороны, были статистически значимы. Достигнутый за период лечения эффект со снижением выраженности имевшихся у больных желудочно-кишечных проявлений на 30-50 % в разных группах свидетельствует о высоком потенциале адекватного сахароснижающего лечения (в комплексе с другими принимаемыми необходимыми мерами) в отношении больных с исходно достаточно яркой симптоматикой СРК при его сочетании с СД 2 типа.

Требуют обсуждения установленные связи между эффективностью лечения и различными исходными характеристиками больных. Так, больные с более

высокой эффективностью лечения в сравнении с теми, у кого эффективность лечения была ниже, характеризовались достоверно менее высокими средними значениями возраста, HbA1C, давности как СД 2 типа, так и СРК, индекса НОМА-IR, у них отчетливо ниже оказались концентрации триглицеридов, мочевой кислоты, инсулина и ГПП-1, а также значения толщины КИМ общей сонной артерии, но у них статистически значимо выше были уровни индекса НОМА-В. Кроме того, у больных с более значительным снижением баллов GSRS в ходе лечения в сравнении с теми, у кого степень этого снижения была менее выраженной, оказались статистически достоверно ниже доли куривших, переносивших в течение последних 3-х лет инфекцию COVID-19, имевших НАЖБП и гипотиреоз, с наличием стеатоза печени, а также нарушенного вазодилататорного ответа ПА в пробе с РГ. По данным выполненных различных видов статистического анализа, 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. Дополнительными критериями прогнозирования выбора в качестве компонентов лечебного сахароснижающего режима для разных классов препаратов наряду с вышеперечисленными факторами также явились: для представителя иДПП-4 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 представителя иНГЛТ-2 дапаглифлозина – ИМТ ≥ 35 кг/м², содержание в крови холестерина ЛПНП ≥ 4 ммоль/л, перенесенная в течение последних 3-х лет инфекция COVID-19, наличие артериальной гипертензии, диабетической нефропатии, хронической ИБС и НАЖБП.

Среди перечисленных выше факторов, имеющих связь с эффективностью лечения, обращают на себя особое внимание те, которые характеризуют давность СД 2 типа, степень его компенсации, выраженность ассоциированных с диабетом

метаболических нарушений и наличие коморбидных состояний. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о более высокой эффективности лечения, направленного на контроль клинических проявлений СРК, у лиц с менее значительной давностью и с менее тяжелым течением диабета. Эти данные могут быть интерпретированы как еще один довод в пользу важной роли присущих СД 2 типа разнообразных патофизиологических изменений в формировании и поддержании нарушений кишечной моторики и висцеральной гиперчувствительности при комбинации СД 2 типа и СРК – чем давность и выраженность этих диабет-ассоциированных нарушений были меньше – тем лучше оказались результаты лечения, включающего различные классы сахароснижающих препаратов. Комплекс симптомов СРК при СД 2 типа, а также результативность лечения демонстрируют тесную связь с многочисленными биохимическими нарушениями, включая не только собственно гипергликемию, но также инсулинорезистентность, глюкозотоксичность, гиперлипидемию, гиперурикемию; все эти факторы в свою очередь находятся в тесной связи с накоплением в тканях конечных продуктов гликирования, присущими диабету локальными и системными провоспалительными и протромботическими эффектами. Здесь также следует отметить связь эффективности лечения с давностью клинических проявлений самого СРК. С учетом полученных данных, адекватные лечебные подходы с использованием предложенных критериев выбора различных классов сахароснижающих препаратов у лиц с СРК и СД 2 типа, желательно начинать использовать по возможности на более ранних этапах развития симптоматики.

В исследовании получены данные о связи эффективности предпринятого лечения, направленного на контроль клинических проявлений СРК, с такими особенностями больных, как структурно-функциональные сосудистые особенности, наличие артериальной гипертензии, хронической ИБС, диабетической нефропатии, НАЖБП, гипотиреоза. О связи этих факторов с особенностями клинической картины СРК уже говорилось выше, отмеченная связь с результатами лечения подкрепляет сделанное ранее заключение. Вероятно, полученные данные отражают единство патофизиологических механизмов развития традиционных

макро- и микрососудистых осложнений диабета (почечных, сердечно-сосудистых), а также диабет-ассоциированной коморбидности (печеночной, тиреоидной) с механизмами становления и нарастания функциональных кишечных расстройств у лиц с СД 2 типа, таких как СРК. В качестве одного из признанных вариантов органичных поражений при диабете СРК серьезными экспертами не рассматривается, однако показанные связи между этими состояниями все же позволяют рассматривать симптоматику СРК у этой категории больных (по крайней мере отчасти) как ассоциированную с диабетом.

Существенно отметить выявленную связь эффективности лечения с такими особенностями анамнеза больных, как курение и перенесенная инфекция COVID-19. При обсуждении вопросов клинической картины СРК эти факторы выше уже обсуждались. Несомненно, имеющие многогранные неблагоприятные воздействия на самые разные системы организма, как курение, так и перенесенная инфекция COVID-19 вполне могут влиять и на результаты лечебных мероприятий. Широко известно, что курение, являясь независимым фактором сердечно-сосудистого, почечного, легочного, онкологического и ряда других видов риска, значительно усугубляет прогноз при самых различных заболеваниях, в том числе при диабете. Также известно неблагоприятное влияние курения на желудочно-кишечные поражения, включая как структурные, так и функциональные, в том числе СРК. Полученные данные о том, что курение ассоциировано с менее высокой эффективностью лечения, направленного на контроль симптоматики СРК у лиц с СД 2 типа, расширяют понимание универсального характера неблагоприятного влияния этого внешнего токсического фактора на организм в целом и нацеливают как врача, так и больного на более фокусированные усилия по отказу от курения.

Инфекция COVID-19, которая к моменту завершения настоящей работы, по мнению международных экспертов, уже утратила масштаб пандемии, сохраняет свое значительно негативное влияние на общественное здоровье в самых различных его аспектах. Не исключена активизация различных вариантов этой инфекции в перспективе, продолжаются исследования в сфере возможных новых видов лечебных мероприятий. Серьезную проблему представляет пост-ковидный

синдром, нередко способствующий ухудшению течения самых разных хронических заболеваний. Вероятно, что менее высокая эффективность лечения, отмеченная у тех больных с СРК и СД 2 типа, кто ранее переносил инфекцию COVID-19, отражает наличие длительно существующих неблагоприятных патофизиологических следствий этой инфекции, в том числе на моторику кишечника и висцеральную гиперчувствительность; при этом следует также принять во внимание более значительный негативный эффект COVID-19 у больных с СД 2 типа в сравнении с лицами без диабета, показанный во многих работах.

На основании выполненных нескольких видов статистической обработки материала, в данной работе были установлены критерии прогнозирования эффективности и безопасности сахароснижающей терапии у лиц с сочетанием СРК и СД 2 типа (включая и дополнительные критерии выбора отдельных классов сахароснижающих препаратов). Эти критерии могут быть использованы для выбора оптимальной лечебной тактики у этого контингента больных, включая лиц с различными клиническими вариантами СРК и разной степенью компенсации диабета.

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 с диареей и смешанный, 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 АГ, 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 клиничко-лабораторных и инструментальных показателей СРК и СД 2 типа целесообразно включать в перечень анализируемых параметров давность диабета, ИМТ, уровни индексов НОМА-IR и НОМА-V, триглицеридов, холестерина ЛПНП, мочевой кислоты, данные о курении, перенесенной инфекции COVID-19, наличии у больного сопутствующих АГ, 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АД – артериальное давление
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоно-подобного пептида-1
- АСТ – аспартатаминотрансфераза
- ГГТ – гамма-глутамил транспептидаза
- ГПП-1 – глюкагоно-подобный пептид-1
- ДПП – дипептидил-пептидаза-4
- 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
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
- НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
- НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
- ПА – плечевая артерия
- РГ – реактивная гиперемия
- СД – сахарный диабет
- СРК – синдром раздраженного кишечника
- СРК-Д – синдром раздраженного кишечника с диареей
- СРК-З – синдром раздраженного кишечника с запором
- СРК-М – смешанный вариант синдром раздраженного кишечника
- СРК-Н – неклассифицируемый синдром раздраженного кишечника
- ФВ – фракция выброса
- GSRS – Gastrointestinal Symptom Rating Scale
- НbA1C – гликозилированный гемоглобин

НОМА-В – индекс глюкозотоксичности

НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности

MGB axis – «ось микробиота-кишечник-мозг» («microbiota-gut-brain axis»)

φ – угловое преобразование Фишера

χ^2 – хи-квадрат Пирсона

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1: возможности применения для лечения больных сахарным диабетом 2 типа [Текст] / О.Е. Супрун, А.Э. Багрий, Е. С. Михайличенко, М. Е. Кривущева // Клиническая фармакология и терапия. – 2022. – Т. 31, № 2. – С. 63-68.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [Текст] / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров [и др.]; под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 11-й выпуск. – Москва, 2023. – 231 с.
3. Аметов, А. С. Инсулинорезистентность и липотоксичность – две грани одной проблемы при сахарном диабете типа 2 и ожирении [Текст] / А.С. Аметов, Е.А. Тертычная // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. – 2019. – № 2 (27). – С. 25-33.
4. Анализ распространенности предиабета и реальная клиническая практика назначения медикаментозной терапии пациентам с предиабетом [Текст] / О.М. Драпкина, Л. Ю. Дроздова, Р. Н. Шепель [и др.] // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25, № 12. – С. 96-105.
5. Андреев, Д. Н. Роль нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта [Текст] / Д. Н. Андреев // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 8. – С. 29-34.
6. Березкина, А. Е. Оценка уровня информированности населения об основных причинах возникновения сахарного диабета [Текст] / А.Е. Березкина, М.В. Водолагин // Медицинская весна – 2018: сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, 27-28 апреля 2018 г. – Москва, 2018. – С. 213.
7. Возможности выбора сахароснижающих препаратов у больных с сахарным диабетом 2 типа и синдромом раздраженного кишечника [Текст] / Г.А. Игнатенко, А. Э. Багрий, Е. В. Щукина [и др.] // Университетская клиника. – 2023. – Т. 47, № 2. – С. 26–32.

8. Вопросы прогнозирования клинических проявлений синдрома раздраженного кишечника при его сочетании с сахарным диабетом 2 типа [Текст] / О.Е. Супрун, А. Э. Багрий, Е. С. Михайличенко [и др.] // Актуальные проблемы медицины. – 2024. – Т. 47, № 1. – С. 14-26.

9. Воспаление, нарушение моторной функции и висцеральная гиперчувствительность: основные механизмы функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (обзор литературы и резолюция Совета Экспертов) [Текст] / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2022. – Т. 32, №. 1. – С. 7-14.

10. Гаус, О. В. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника: время ренессанса? [Текст] / О.В. Гаус, М.А. Ливзан, Д.А. Гавриленко // Медицинский алфавит. – 2021. – № 35. – С. 23-28.

11. Дедов, И.И. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) [Текст] / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 104-112.

12. Демидов, Н. А. Место ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа в терапии сахарного диабета 2 типа [Текст] / Н.А. Демидов // РМЖ. – 2023. – № 2. – С. 12-15.

13. Диабетическая гастроэнтеропатия: современные методы диагностики и лечения [Текст] / К. О. Кузнецов, А. Ю. Михеева, А. А. Ишмухаметова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2022. – Т. 68, №. 5. – С. 67-78.

14. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России) [Текст] / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Ю.А. Шельгин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2022. – Т. 31, № 5. – С. 74-95.

15. Диагностика функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у больных с запорами [Текст] / А.Н. Казюлин, А.А. Самсонов, Ю.А. Кучерявый [и др.] // Медицинский совет. – 2021. – № 12. – С. 210-219.

16. Задоркина, Т. Г. Уровень информированности населения по вопросам сахарного диабета – основа профилактики заболевания [Текст] / Т.Г. Задоркина, В.Е. Голиков // Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. – 2019. – № 3. – С. 61-81.
17. Кобалава, Ж. Д. Семаглутид в терапии сахарного диабета 2-го типа: доказательная база, кардиопротективные механизмы и клинические рекомендации [Текст] / Ж. Д. Кобалава, Е. В. Кохан // Кардиология. – 2020. – Т. 60, №. 9. – С. 122-133.
18. Когортное исследование клинико-anamнестических особенностей больных с сочетанием сахарного диабета 2 типа и синдрома раздраженного кишечника [Текст] / О. Е. Супрун, А. Э. Багрий, Е. С. Михайличенко [и др.] // Фарматека. – 2024. – № 2. – С. 92-98.
19. Мехтиев, С.Н. Синдром перекреста функциональных гастроинтестинальных расстройств: общие механизмы патогенеза как ключ к рациональной терапии [Текст] / С.Н. Мехтиев, О.А. Мехтиева, О.М. Берко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2022. – Т. 32, № 4. – С. 95-103.
20. Ожирение [Текст] / И.И. Дедов, Н.Г. Мокрышева, Г.А. Мельниченко [и др.] // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23, № 4. – С. 311-325.
21. Погодина, А.А. Ожирение и функциональные заболевания кишечника: существует ли связь? [Текст] / А.А. Погодина, А.И. Романица, Л.В. Рычкова // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 132-141.
22. Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений [Текст] / О.Л. Барбараш, М.И. Воевода, Г.Р. Галстян [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 4. – С. 83-91.
23. Применение ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в лечении больных с сахарным диабетом 2 типа и синдромом раздраженного кишечника [Текст] / А. Э. Багрий, О. Е. Супрун, Е. В. Щукина [и др.] // 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.

24. Резолюция Совета экспертов «Дисбиоз. Ближайшие и отдаленные последствия нарушения микробиома и варианты их коррекции с помощью пробиотиков» [Текст] / А. В. Горелов [и др.] // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2022. – №. 1. – С. 90-96.

25. Роль индивидуальной организации суточных ритмов в формировании нарушений углеводного обмена [Текст] / Ю. В. Мехтиев, О. Д. Рымар, И. М. Петров [и др.] // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 3. – С. 224-235.

26. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические Рекомендации [Текст] / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. Ю. Майоров [и др.] // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, S2. – С. 4-102.

27. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010-2022 гг. [Текст] / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 2. – С. 104-123.

28. Сахарный диабет: руководство для врачей [Текст] / Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрий, А.А. Оприщенко [и др.]; под ред. Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрия, А.А. Оприщенко. – Донецк: РБ Позитив, 2022. – 640 с.

29. Сидоров, А В. Клиническая фармакология ингибиторов дипептидилпептидазы 4: сравнительный обзор [Текст] / А. В. Сидоров // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16, № 25. – С. 24-49.

30. Симаненков, В.И. Коморбидность синдрома раздраженного кишечника и ожирения [Текст] / В.И. Симаненков, С.В. Тихонов, В.Д. Декканова // Медицинский алфавит. – 2020. – № 10. – С. 11-16.

31. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной фундаментальной и клинической медицины [Текст] / И.В. Маев, С.В. Черёмушкин, Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев. – Москва: Прима Принт, 2019. – 96 с.

32. Синдром раздраженного кишечника [Текст] / В.Т. Ивашкин, Ю.А. Шельгин, Е. К. Баранская [и др.] // Колопроктология. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 10-25.

33. Синдром раздраженного кишечника как конфликтогенный фактор в практике гастроэнтеролога [Текст] / А. М. Шевякова, И. Г. Бакулин, М. А. Шевяков, А. И. Стребков // Гепатология и гастроэнтерология. – 2018. – Т. 2, № 1. – С. 5-13.

34. Факторы риска различных клинических вариантов синдрома раздраженного кишечника [Текст] / А. В. Пушкина, Е. Б. Авалуева, И. Г. Бакулин [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – № 5 (201). – С. 39-48.

35. Функциональные расстройства кишечника: обзор основных положений IV Римского консенсуса [Текст] / А. М. Осадчук, И. Л. Давыдкин, Т. А. Гриценко, И. В. Куртов // Наука и инновации в медицине. – 2019. – Т. 4, № 2. – С. 9-15.

36. Шептулин, А. А. Диагноз синдрома раздраженного кишечника: должна ли быть онконастороженность? [Текст] / А.А. Шептулин, Н.Л. Джахая, А.В. Седова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29, № 2. – С. 76-80.

37. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? [Текст] / М. В. Шестакова, О. К. Викулова, А. В. Железнякова [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 10. – С. 4-13.

38. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом, по данным федерального регистра Российской Федерации (2013-2016 гг.) [Текст] / В. Ю. Калашников, О. К. Викулова, А. В. Железнякова [и др.] // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № 2. – С. 105-114.

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

40. Яргин, С. В. Некоторые аспекты лекарственной терапии сахарного диабета 2-го типа у лиц с избыточной массой тела [Текст] / С. В. Яргин // Международный эндокринологический журнал. – 2019. – Т. 15, № 5. – С. 410-418.
41. Adak, A. An insight into gut microbiota and its functionalities [Text] / A. Adak, M. R. Khan // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2019. – Vol. 76. – P. 473-493.
42. Aetiological understanding of fibromyalgia, irritable bowel syndrome, chronic fatigue syndrome and classificatory analogues: A systematic umbrella review [Text] / M. Kleinstäuber, A. Schröder, S. Daehle, K. J. Pallesen // Clinical Psychology in Europe. – 2023. – Vol. 5, № 3. – P. 1-25.
43. ACG clinical guideline: management of irritable bowel syndrome [Text] / B.E. Lacy, M. Pimentel, D. M. Brenner [et al.] // Official Journal of the American College of Gastroenterology/ACG. – 2021. – Vol. 116, № 1. – P. 17-44.
44. Acute cholecystitis associated with the use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists reported to the US food and drug administration [Text] / D. Woronow, C. Chamberlain, A. Niak [et al.] // JAMA Internal Medicine. – 2022. – Vol. 182, № 10. – P. 1104-1106.
45. Aguilera-Lizarraga, J. Immune activation in irritable bowel syndrome: what is the evidence? [Text] / J. Aguilera-Lizarraga, H. Hussein, G. E. Boeckxstaens // Nature Reviews Immunology. – 2022. – Vol. 22, № 11. – P. 674-686.
46. Ahsan, W. The journey of thiazolidinediones as modulators of PPARs for the management of diabetes: a current perspective [Text] / W. Ahsan // Current Pharmaceutical Design. – 2019. – Vol. 25, № 23. – P. 2540-2554.
47. American Diabetes Association. ADA Standards of Medical Care in Diabetes- 2023 [Text] // Diabetes Care. – 2023. – Vol. 46, Suppl. 1. – S1–S291.
48. An overview on the role of bioactive α -glucosidase inhibitors in ameliorating diabetic complications [Text] / U. Hossain, A. K. Das, S. Ghosh, P. C. Sil // Food and chemical toxicology. – 2020. – Vol. 145. – P. 111738.

49. Aron-Wisnewsy, J. Fecal microbiota transplantation: a future therapeutic option for obesity/diabetes? [Text] / J. Aron-Wisnewsy, K. Clement, M. Nieuwdorp // *Current Diabetes Reports*. – 2019. – Vol. 19. – P. 1-9.
50. Aschner, P. Insulin therapy in type 2 diabetes [Text] / P. Aschner // *American Journal of Therapeutics*. – 2020. – Vol. 27, № 1. – P.e79-e90.
51. Association between Irritable Bowel Syndrome and sleep quality [Text] / V. Basharat, A. Asiri, A. Almutlaq, A. Mohammed // *Bahrain Medical Bulletin*. – 2022. – Vol. 44, № 2. – P. 914.
52. Associations between self-reported diabetes mellitus, disordered eating behaviours, weight/shape overvaluation, and health-related quality of life [Text] / D.D. Santana, D. Mitchison, D. Gonzalez-Chica [et al.] // *Journal of Eating Disorders*. – 2019. – № 7. – P. 35.
53. Banday, M.Z. Pathophysiology of diabetes: An overview [Text] / M.Z. Banday, A. S. Sameer, S. Nissar // *Avicenna Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 10, № 4. – P. 174-188.
54. Bharucha, A.E. Mechanisms, evaluation, and management of chronic constipation [Text] / A. E. Bharucha, B. E. Lacy // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 158, № 5. – P. 1232-1249.
55. Bielka, W. The role of the gut microbiota in the pathogenesis of diabetes [Text] / W. Bielka, A. Przek, A. Pawlik // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23, № 1. – P. 480.
56. Black, C. J. Diagnosis and investigation of irritable bowel syndrome / C.J. Black // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2021. – Vol. 54, Suppl. 1. – P. S33–S43.
57. Black, C. J. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors [Text] / C. J. Black, A. C. Ford // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. – 2020. – Vol. 17, № 8. – P. 473-486.
58. BouSaba, J. Pain in irritable bowel syndrome: Does anything really help? [Text] / J. BouSaba, W. Sannaa, M. Camilleri // *Neurogastroenterology & Motility*. – 2022. – Vol. 34, № 1. – P. e14305.

59. Camilleri, M. Irritable Bowel Syndrome: Straightening the road from the Rome criteria [Text] / M. Camilleri // *Neurogastroenterology & Motility*. – 2020. – Vol. 32, № 11. – P. e13957.
60. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis [Text] / C. Sonesson, P.A. Johansson, E. Johnsson, I.Gause-Nilsson // *Cardiovascular Diabetology*. – 2016. – Vol.15. – P. 1-12.
61. Chawla, R. Insulin secretagogues: nonsulfonylureas glinides (Repaglinide and Nateglinide) [Electronic resources] / R. Chawla, S. Jaggi // *Family Practice Notebook. Drugs in Diabetes*. – 2021. – Screen title: <https://fpnotebook.com/Endo/Pharm/NnSlnfnylrInslnScrtgs.htm>
62. Circadian rhythms, the gut microbiome, and metabolic disorders [Text] / E. Zhao, C. Tait, C. D. Minacapelli [et al.] // *Gastro Hep Advances*. – 2022. – Vol. 1, № 1. – P. 93-105.
63. Cole, J. B. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications [Text] / J.B. Cole, J.C. Florez // *Nature Reviews Nephrology*. – 2020. – Vol. 16, № 7. – P. 377-390.
64. Constipation in DM are associated with both poor glycemic control and diabetic complications: Current status and future directions [Text] // L. Wei, L. Ji, Y. Miao [et al.] // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2023. – Vol. 165. – P. 115202.
65. Creed, F. The incidence and risk factors for irritable bowel syndrome in population-based studies [Text] / F. Creed // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2019. – Vol. 50, № 5. – P. 507-516.
66. Dahiya, D. Antibiotic-therapy-induced gut dysbiosis affecting gut microbiota—brain Axis and cognition: Restoration by intake of probiotics and synbiotics [Text] / D. Dahiya, P. S. Nigam // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24, № 4. – P. 3074.
67. Dapagliflozin for nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis [Text] / K. He, J. Li, W. Xi [et al.] // *Diabetes research and clinical practice*. – 2022. – Vol. 185. – P. 109791.

68. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease [Text] / H.J.L. Heerspink, B.V. Stefánsson, R. Correa-Rotter [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 383, № 15. – P. 1436-1446.
69. Dapagliflozin treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / M. Zhang, L. Zhang, B. Wu [et al.] // *Diabetes/metabolism Research and Reviews*. – 2014. – Vol. 30, № 3. – P. 204-221.
70. Deacon, C.F. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus [Text] / C. F. Deacon // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2020. – Vol. 16, № 11. – P. 642-653.
71. Dhillon, S. Dapagliflozin: a review in type 2 diabetes [Text] / S. Dhillon // *Drugs*. – 2019. – Vol. 79, № 10. – P. 1135-1146.
72. Diabetic gastroenteropathy: An underdiagnosed complication [Text] / M.J.C. Zavaleta, J. G. G. Yovera, D. M. M. Marreros [et al.] // *World Journal of Diabetes*. – 2021. – Vol. 12, № 6. – P. 794.
73. Diabetes in pregnancy and epigenetic mechanisms – how the first 9 months from conception might affect the child's epigenome and later risk of disease [Text] / L. Hjort, B. Novakovic, L.G. Grunnet [et al.] // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. – 2019. – Vol. 7, № 10. – P. 796-806.
74. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus [Text] / E.T. Kato, M.G. Silverman, O. Mosenzon [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139, № 22. – P. 2528-2536.
75. Effect of insulin secretagogues on major cardiovascular events and all-cause mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / E. Mannucci, M. Monami, R. Candido [et al.] // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. – 2020. – Vol. 30, № 10. – P. 1601-1608.
76. Emerging role of the gut microbiome in post-infectious irritable bowel syndrome: A literature review [Text] / V.V. Lupu, C.M. Ghiciuc, G. Stefanescu [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2023. – Vol. 29, № 21. – P. 3241-3256.
77. Evidence for local and systemic immune activation in functional dyspepsia and the irritable bowel syndrome: a systematic review [Text] / G. Burns, G. Carroll,

A. Mathe [et al.] // Official Journal of the American College of Gastroenterology / ACG. – 2019. – Vol. 114, № 3. – P. 429-436.

78. Estimating life years lost to diabetes: outcomes from analysis of National Diabetes Audit and Office of National Statistics data [Text] / H. Heald, M. Stedman, M. Davies [et al.] // Cardiovascular Endocrinology & Metabolism. – 2020. – Vol. 9, № 4. – P. 183.

79. Fayfman, M. Obesity, motility, diet, and intestinal microbiota – connecting the dots [Text] / M. Fayfman, K. Flint, S. Srinivasan // Current Gastroenterology Reports. – 2019. – Vol. 21. – P. 1-11.

80. Feeling down? A systematic review of the gut microbiota in anxiety/depression and irritable bowel syndrome [Text] / C.A. Simpson, A. Mu, N. Haslam [et al.] // Journal of Affective Disorders. – 2020. – Vol. 266. – P. 429-446.

81. Gajendran, M. Centrally mediated abdominal pain syndrome: Causes and treatments [Text] / M. Gajendran, R. W. McCallum, L. A. Harris // Handbook of Gastrointestinal Motility and Disorders of Gut-Brain Interactions. – N.Y.: Academic Press, 2023. – P. 459-475.

82. Gastrointestinal adverse events of metformin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials [Text] / K. Nabrdalik, K. Skonieczna-Żydecka, K. Irlík [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2022. – № 13. – P. 975912.

83. Gastrointestinal autonomic neuropathy in diabetes [Text] / C. S. Marathe, K.L. Jones, T. Wu [et al.] // Autonomic Neuroscience. – 2020. – Vol. 229. – P. 102718.

84. Genetic and phenotypic diversity of fecal *Candida albicans* strains in irritable bowel syndrome [Text] / I.A.M. vanThiel, A.A. Stavrou, A. deJong [et al.] // Scientific Reports. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 5391.

85. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes treatment: are they all the same? [Text] / R. Gentilella, V. Pechtner, A. Corcos, A. Consoli // Diabetes/Metabolism Research and Reviews. – 2019. – Vol. 35, № 1. – P. e3070.

86. Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. IDF Diabetes Atlas [Text] / H. Sun, P. Saeedi, S. Karuranga [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2022. – Vol. 183. – P. 109119.
87. Grajower, M. M. Clinical management of intermittent fasting in patients with diabetes mellitus [Text] / M. M. Grajower, B. D. Horne // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11, № 4. – P. 873.
88. Grundy, L. Visceral pain [Text] / L. Grundy, A. Erickson, S. M. Brierley // *Annual Review of Physiology.* – 2019. – Vol. 81. – P. 261-284.
89. Gut microbiota and diabetes: From correlation to causality and mechanism [Text] / W.Z. Li, K. Stirling, J. J. Yang, L. Zhan // *World Journal of Diabetes.* – 2020. – Vol. 11, № 7. – P. 293.
90. Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome—a systematic review [Text] / R. Pittayanon, J. T. Lau, Y. Yuan [et al.] // *Gastroenterology.* – 2019. – Vol. 157, № 1. – P. 97-108.
91. Gut microbiota profiles in diarrheic patients with co-occurrence of *Clostridioides difficile* and *Blastocystis* [Text] / L. Vega, G. Herrera, M. Muñoz [et al.] // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16, № 3. – P. e0248185.
92. Health-related quality of life in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis [Text] / G.E. Cassar, G.J. Youssef, S. Knowles [et al.] // *Gastroenterology nursing.* – 2020. – Vol. 43, № 3. – P.E102–E122.
93. Healthy lifestyle and life expectancy free of cancer, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: prospective cohort study [Text] / Y. Li, J. Schoufour, D.D. Wang [et al.] // *Brit. Med. J.* – 2020. – Vol. 368. – P. 16669.
94. Hedrington, M. S. Considerations when using alpha-glucosidase inhibitors in the treatment of type 2 diabetes [Text] / M S. Hedrington, S. N. Davis // *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* – 2019. – Vol. 20, № 18. – P. 2229-2235.
95. Hellström, P. M. The Rome IV: irritable bowel syndrome—a functional disorder [Text] / P. Hellström, P. Benno // *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* – 2019. – Vol. 40. – P. 101634.

96. Holman, R. A brief history of the UK Prospective Diabetes Study: RURY R HOLMAN, FOR THE UKPDS GROUP [Text] / R. Holman // British Journal of Diabetes. – 2022. – Vol. 22, Suppl. 1. – P. S32-S35.
97. Holst, J. J. Actions of glucagon-like peptide-1 receptor ligands in the gut [Text] / J.J. Holst, D.B. Andersen, K.V. Grunddal // British Journal of Pharmacology. – 2022. – Vol. 179, № 4. – P. 727-742.
98. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms [Text] / H. Yaribeygi, F. R. Farrokhi, A. E. Butler [et al.] // Journal of Cellular Physiology. – 2019. – Vol. 234, № 6. – P. 8152-8161.
99. Intermittent fasting versus continuous energy-restricted diet for patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome for glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / X. Wang, Q. Li, Y. Liu [et al.] // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2021. – Vol. 179. – P. 109003.
100. International survey of patients with IBS: Symptom features and their severity, health status, treatments, and risk taking to achieve clinical benefit [Text] / D.A. Drossman, C. B. Morris, S. Schneck [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 43, № 6. – P. 541-550.
101. Irritable bowel syndrome—psychiatric issues [Text] / J. Niedziątek, M. Pachla, A. Kordyga, Ł. Proć [et al.] // Current Problems of Psychiatry. – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 35-48.
102. Kolahian, S. Diabetic lung disease: fact or fiction? [Text] / S. Kolahian, V. Leiss, B. Nürnberg // Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. – 2019. – Vol. 20. – P. 303-319.
103. Kopp, W. How western diet and lifestyle drive the pandemic of obesity and civilization diseases [Text] / W. Kopp // Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. – 2019. – № 12. – P. 2221-2236.
104. Lebovitz, H. E. Thiazolidinediones: the forgotten diabetes medications [Text] / H. E. Lebovitz // Current diabetes reports. – 2019. – Vol. 19. – P. 1-13.

105. Lee, S.H. Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies [Text] / S.H. Lee, S.Y. Park, C.S. Choi // *Diabetes & Metabolism Journal*. – 2022. – Vol. 46, № 1. – P. 15-37.
106. Lembo, A. Chronic constipation [Text] / A. Lembo // *Handbook of Gastrointestinal Motility and Disorders of Gut-Brain Interactions* / Editors: Satish S.C. Rao, Henry Parkman, Richard McCallum. – Oxford, 2023. – P. 263-276.
107. Lv, Z. Metformin and its benefits for various diseases [Text] / Z. Lv, Y. Guo // *Frontiers in Endocrinology*. – 2020. – № 11. – P. 191.
108. Magkos, F. Diet and exercise in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus [Text] / F. Magkos, M. F. Hjorth, A. Astrup // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2020. – Vol. 16, № 10. – P. 545-555.
109. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [Text] / M. J. Davies, V. R. Aroda, B. S. Collins [et al.] // *Diabetes Care*. – 2022. – Vol. 45, № 11. – P. 2753-2786.
110. Mayer, E. A. The gut–brain axis [Text] / E. A. Mayer, K. Nance, S. Chen // *Annual Review of Medicine*. – 2022. – Vol. 73. – P. 439-453.
111. Mechanisms and characteristics of sulfonylureas and glinides [Text] / W. Lv, X. Wang, Q. Xu, W. Lu // *Current Topics in Medicinal Chemistry*. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 37-56.
112. Medication risk taking behavior in IBS patients [Text] / B.E. Lacy, K.E. Everhart, K. T. Weiser [et al.] // *Amer. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 107. – P. 804-809.
113. Metabolic syndrome pathophysiology and predisposing factors [Text] / A. Bovolini, J. Garcia, M. A. Andrade, J. A. Duarte // *International Journal of Sports Medicine*. – 2021. – Vol. 42, № 3. – P. 199-214.
114. Metabolic syndrome: updates on pathophysiology and management in 2021 [Text] / G. Fahed, L. Aoun, M. B. Zerdan [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23, № 2. – P. 786.

115. Microbiota in health and diseases [Text] / K. Hou, Z-X. Wu, X-Y. Chen // Signal Transduction and Targeted Therapy. – 2022. – Vol. 7, № 1. – P. 135.
116. Microbiota-neuroimmune cross talk in stress-induced visceral hypersensitivity of the bowel [Text] / I.A.M. vanThiel, W.J. deJonge, I.M. Chiu, R.M. van den Wijngaard // American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. – 2020. – Vol. 318, № 6. – P.G1034-G1041.
117. Microinflammation in the intestinal mucosa and symptoms of irritable bowel syndrome [Text] / T. Yoshimoto, T. Oshima, X. Huang [et al.] // Journal of Gastroenterology. – 2022. – Vol. 57, № 2. – P. 62-69.
118. MicroRNA signatures as future biomarkers for diagnosis of diabetes states [Text] / S. Vasu, K. Kenjiro, C. M. Darden [et al.] // Cells. – 2019. – Vol. 8, № 12. – P. 1533.
119. Monogenic diabetes [Text] / A. Bonnefond, R. Unnikrishnan, A. Doria [et al.] // Nature Reviews Disease Primers. – 2023. – Vol. 9, № 1. – P. 12.
120. Mortality risk in irritable bowel syndrome: results from a nationwide, prospective cohort study [Text] / K. Staller, O. Olén, J. Söderling [et al.] // The American Journal of Gastroenterology. – 2020. – Vol. 115, № 5. – P. 746.
121. Neuroprotective effect of SGLT2 inhibitors [Text] / A. Pawlos, M. Broncel, E. Woźniak, P. Gorzelak-Pabiś // Molecules. – 2021. – Vol. 26, № 23. – P. 7213.
122. Novel insights into the pathogenic impact of diabetes on the gastrointestinal tract [Text] / P. Portincasa, L. Bonfrate, D. Q-H. Wang [et al.] // European Journal of Clinical Investigation. – 2022. – Vol. 52, № 11. – P. e13846.
123. Obesity in adults: a clinical practice guideline [Text] / S. Wharton, D.C.W. Lau, M. Vallis [et al.] // Cmaj. – 2020. – Vol. 192, № 31. – P. E875-E891.
124. Obesity, risk of diabetes and role of physical activity, exercise training and cardiorespiratory fitness [Text] / S. Carbone, M.G. Del Buono, C. Ozemek, C.J. Lavie // Progress in Cardiovascular Diseases. – 2019. – Vol. 62, № 4. – P. 327-333.
125. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes [Text] / M. Husain, A.L. Birkenfeld, M. Donsmark [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2019. – Vol. 381, № 9. – P. 841-851.

126. Overweight, obesity, and CVD risk: a focus on visceral / ectopic fat [Text] / D.J. Chartrand, A. Murphy-Després, N. Alméras [et al.] // Current Atherosclerosis Reports. – 2022. – Vol. 24, № 4. – P. 185-195.

127. Pathophysiology and management of diabetic gastroenteropathy [Text] / T. Meldgaard, J. Keller, A.E. Olesen [et al.] // Therapeutic Advances in Gastroenterology. – 2019. – Vol. 12. – P. 1756284819852047.

128. Pathophysiology, differential diagnosis, and treatment of diabetic diarrhea [Text] / A. Selby, Z.W. Reichenbach, G. Piech, F.K. Friedenberg // Digestive Diseases and Sciences. – 2019. – Vol. 64, № 12. – P. 3385-3393.

129. Pei, J. Current studies on molecular mechanisms of insulin resistance [Text] / J. Pei, B. Wang, D. Wang // Journal of Diabetes Research. – 2022. – Vol. 2022. – P. 1863429.

130. Polygenic risk scores predict diabetes complications and their response to intensive blood pressure and glucose control [Text] / J. Tremblay, M. Haloui, R. Attaoua [et al.] // Diabetologia. – 2021. – Vol. 64, № 9. – P. 2012-2025.

131. Prevalence of chronic constipation and chronic diarrhea in diabetic individuals in the United States [Text] / T. Sommers, S. Mitsuhashi, P. Singh [et al.] // Official Journal of the American College of Gastroenterology ACG. – 2019. – Vol. 114, № 1. – P. 135-142.

132. Privitera, R. Visceral pain and hypersensitivity disorders [Text] / R. Privitera, P. Anand // Small Fiber Neuropathy and Related Syndromes: Pain and Neurodegeneration / Edit.: S.-T. Hsieh, P.A.C.H. Gibbons, C.Sommer. – Charlottesville: Springer, 2019. – P. 131-139.

133. Psychological, physical, and sleep comorbidities and functional impairment in irritable bowel syndrome: Results from a national survey of US adults [Text] / M. Grover, B.P. Kolla, R. Pamarthy [et al.] // PloS one. – 2021. – Vol. 16, № 1. – P.e0245323. doi: 10.1371/journal.pone.0245323

134. Rachdaoui, N. Insulin: the friend and the foe in the development of type 2 diabetes mellitus [Text] / N. Rachdaoui // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21, № 5. – P. 1770.

135. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial [Text] / H.J.L. Heerspink, B.V. Stefansson, G.M. Chertow [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2020. – Vol. 35, № 2. – P. 274-282.

136. Relationship between abuse history and gastrointestinal and extraintestinal symptom severity in irritable bowel syndrome / C. Melchior, K. Wilpart, I. Midenfjord [et al.] // *Psychosomatic Medicine*. – 2022. – Vol. 84, № 9. – P. 1021-1033.

137. Relationship between gut microbiota, probiotics, and type 2 diabetes mellitus [Text] / M. K. Salgaço, L. G. S. Oliveira, G. N. Costa [et al.] // *Applied Microbiology and Biotechnology*. – 2019. – Vol. 103, № 23-24. – P. 9229-9238.

138. Relationships between psychological state, abuse, somatization and visceral pain sensitivity in irritable bowel syndrome [Text] / C. Grinsvall, H. Törnblom, J. Tack [et al.] // *United European Gastroenterology Journal*. – 2018. – Vol. 6, № 2. – P. 300-309.

139. Risk of colorectal cancer in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis of population-based observational studies [Text] / X. Wu, J. Wang, Z. Ye [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 819122.

140. Role of diet in type 2 diabetes incidence: umbrella review of meta-analyses of prospective observational studies [Text] / M. Neuenschwander, A. Ballon, K.S. Weber [et al.] // *Brit. Med. J.* – 2019. – Vol. 366. – P. 12368.

141. Role of overweight and obesity in gastrointestinal disease [Text] / S. Emerenziani, M.P.L. Guarino, L.M.T. Asensio [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 12, № 1. – P. 111.

142. Rozich, J. J. Effect of lifestyle factors on outcomes in patients with inflammatory bowel diseases [Text] / J. J. Rozich, A. Holmer, S. Singh // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 115, № 6. – P. 832.

143. Sabo, C. M. Chronic abdominal pain in general practice [Text] / C. M. Sabo, S. Grad, D. L. Dumitrascu // *Digestive Diseases*. – 2021. – Vol. 39, № 6. – P. 606-614.

144. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials [Text] / M. Monami, B. Nreu, A. Scatena [et al.] // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2017. – Vol. 19, № 9. – P. 1233-1241.

145. Sagoo, M. K. Diabetic nephropathy: an overview [Text] / M. K. Sagoo, L. Gnudi // *Diabetic Nephropathy: Methods and Protocols* / Editors: L. Gnudi, D.A. Long. – Totowa Humana Press, 2020. – P. 3-7.

146. Schiller, L. R. Chronic diarrhea evaluation in the elderly: IBS or something else? [Text] / L. R. Schiller // *Current Gastroenterology Reports*. – 2019. – Vol. 21. – P. 1-7.

147. Shiha, M. G. Physical and psychological comorbidities associated with irritable bowel syndrome [Text] / M. G. Shiha, I. Aziz // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2021. – Vol. 54. – P. S12-S23.

148. Shirakawa, J. Potential linkage between dipeptidyl peptidase-4 inhibitor use and the risk of pancreatitis / pancreatic cancer [Text] / J. Shirakawa, Y. Terauchi // *Journal of Diabetes Investigation*. – 2020. – Vol. 11, № 4. – P. 789.

149. Shorter-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonists are associated with increased development of gastro-oesophageal reflux disease and its complications in patients with type 2 diabetes mellitus: a population-level retrospective matched cohort study [Text] / B. D. Liu, S. C. Udemba, K. Liang [et al.] // *Gut*. – 2024. – Vol. 73, № 2. – P. 246-254.

150. Sleep disorders in people with type 2 diabetes and associated health outcomes: a review of the literature [Text] / S.B.J. Schipper, M.M vanVeen, P.J.M. Elders [et al.] // *Diabetologia*. – 2021. – Vol. 64, № 11. – P. 2367-2377.

151. Sleep health and diabetes: the role of sleep duration, subjective sleep, sleep disorders, and circadian rhythms on diabetes [Text] / A. A. Seixas, R. Robbins, A. Chung, C. Popp // *Sleep and Health*; editor: M.A. Grandner. – London: Academic Press, 2019. – P. 213-225.

152. Social determinants of health and diabetes: a scientific review [Text] / F. Hill-Briggs, N. E. Adler, S. A. Berkowitz [et al.] // *Diabetes Care*. – 2021. – Vol. 44, № 1. – P. 258.

153. Spiller, R. Impact of diet on symptoms of the irritable bowel syndrome [Text] / R. Spiller // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, № 2. – P. 575.

154. Stefan, N. A global view of the interplay between non-alcoholic fatty liver disease and diabetes / N. Stefan, K. Cusi // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. – 2022. – Vol. 10, № 4. – P. 284-296.

155. Systematic review of polygenic risk scores for type 1 and type 2 diabetes [Text] / F. Padilla-Martínez, F. Collin, M. Kwasniewski, A. Kretowski // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21, № 5. – P. 1703.

156. Takakura, W. Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome—an update [Text] / W. Takakura, M. Pimentel // *Frontiers in Psychiatry*. – 2020. – Vol. 11. – P. 664.

157. The Dapagliflozin and Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics [Text] / J. J. V. McMurray, D. L. DeMets, S.E. Inzucchi [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – Vol. 21, № 11. – P. 1402-1411.

158. The effect of probiotics, prebiotics or synbiotics on metabolic outcomes in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis [Text] / P.M. Bock, G.H. Telo, R. Ramalho [et al.] // *Diabetologia*. – 2021. – Vol. 64, № 1. – P. 26-41.

159. The microbiota-gut-brain axis [Text] / J.F. Cryan, K.J. O'Riordan, C.S.M. Cowan [et al.] // *Physiological Reviews*. – 2019. – Vol. 99, № 4. – P. 1877-2013.

160. The prevalence, incidence, and correlates of fecal incontinence among older people residing in care homes: a systematic review [Text] / M.K. Musa, S. Saga, L.E. Blekken [et al.] // *Journal of the American Medical Directors Association*. – 2019. – Vol. 20, № 8. – P. 956-962.

161. The role of gut microbiota in obesity, diabetes mellitus, and effect of metformin: new insights into old diseases [Text] / A. Pascale, N. Marchesi, S. Govoni [et al.] // *Current Opinion in Pharmacology*. – 2019. – Vol. 49. – P. 1-5.

162. The role of sulfonylureas in the treatment of type 2 diabetes [Text] / B. Tomlinson, N. G. Patil, M. Fok [et al.] // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2022. – Vol. 23, № 3. – P. 387-403.

163. The socioeconomic impact of irritable bowel syndrome: an analysis of direct and indirect health care costs [Text] / M.H.M.A. Bosman, Z.Z.R.M. Weerts, J.T.W. Snijkers [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2023. – Vol. 21, № 10. – P. 2660-2669.

164. Tomic, D. The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus [Text] / D. Tomic, J. E. Shaw, D. J. Magliano // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2022. – Vol. 18, № 9. – P. 525-539.

165. Tremblay, J. Environmental and genetic contributions to diabetes [Text] / J. Tremblay, P. Hamet // *Metabolism*. – 2019. – Vol. 100. – P. 153952.

166. Vaiserman, A. Developmental origins of type 2 diabetes: focus on epigenetics [Text] / A. Vaiserman, O. Lushchak // *Ageing Research Reviews*. – 2019. – Vol. 55. – P. 100957.

167. Vitale, R. The effects of intermittent fasting on glycemic control and body composition in adults with obesity and type 2 diabetes: a systematic review [Text] / R. Vitale, Y. Kim // *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. – 2020. – Vol. 18, № 10. – P. 450-461.

168. Where does metformin stand in modern day management of type 2 diabetes? [Text] / E. Ahmad, J. A. Sargeant, F. Zaccardi [et al.] // *Pharmaceuticals*. – 2020. – Vol. 13, № 12. – P. 427.

169. Yoneda, M. A 50-year history of the health impacts of Westernization on the lifestyle of Japanese Americans: A focus on the Hawaii–Los Angeles–Hiroshima Study [Text] / M. Yoneda, K. Kobuke // *Journal of Diabetes Investigation*. – 2020. – Vol. 11, № 6. – P. 1382-1387.

170. Young, C. F. Diabetic gastroparesis: a review [Text] / C.F. Young, M. Moussa, J. H. Shubrook // *Diabetes Spectrum*. – 2020. – Vol. 33, № 3. – P. 290-297.