ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертацию Супруна Олега Евгеньевича на тему:

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

представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность избранной темы

Диссертационная работа Супруна О. Е. посвящена изучению синдрома раздраженного кишечника (СРК) у больных с сахарным диабетом (СД) 2 типа и представляет актуальную проблему современной медицины. Функциональные расстройства кишечника (СРК) широко распространены в популяции, часто представлены в комбинации с СД 2 типа и существенно ухудшают качество жизни больных. По данным исследований, от 15 до 30% больных с сахарным диабетом имеют симптомы СРК, при этом анализ публикаций позволяет сделать вывод: несмотря на широкую распространенность, проблеме функциональных кишечных расстройств при СД 2 типа посвящены лишь единичные исследования, имеется дефицит данных об эпидемиологии, патогенезе, клинических проявлениях СРК у лиц с сахарным диабетом, практически отсутствуют работы, посвященные вопросам выбора лечебной тактики у данной категории больных. В развитии СРК у больных с сахарным диабетом важную роль играет диабетическая вегетативная нейропатия, хроническая гипергликемия, оксидативный стресс, воспаление и структурные изменения сосудов, способствующие нарушениям кишечной моторики и висцеральной гиперчувствительности. Вклад особенностей диабета (степень его компенсации, длительность, выраженность ассоциированных метаболических нарушений, наличие диабетических осложнений) на течение СРК остается предметом дискуссий и требует дальнейшего изучения. Также отсутствует единая точка зрения на вопросы лечебной тактики у больных с СД 2 типа и с проявлениями СРК.

Вх. № 9/3.5-09.06
«10» июня 2025 г.

При этом необходимо отметить, что большинство неинсулиновых сахароснижающих препаратов имеют те или иные гастроинтестинальные побочные эффекты, а следовательно, могут приводить к усугублению симптоматики СРК, отказу больных от приема препаратов, снижению эффективности контроля гликемии и негативно влиять на приверженность больных к лечению. Следовательно, вопросы выбора оптимальной сахароснижающей терапии при сочетании СД 2 типа и СРК являются нерешенной и важной проблемой медицины.

Таким образом, диссертационное исследование Супруна О.Е. является актуальным и обоснованным.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационная работа оформлена в традиционном стиле. Введение отражает актуальность проблемы, четко сформулированы цели и задачи исследования, логично обоснованы научная новизна и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы в диссертационной работе изложен грамотным научным языком, логичен и обоснован. В нем отображены имеющиеся на сегодняшний день взгляды на этиологию, патогенез и клинические проявления СРК, СД 2 типа и их сочетания. В обзоре подробно рассмотрены основные классы сахароснижающих препаратов, применяющихся у больных с СД 2 типа, акцентировано внимание на возможные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта при их приеме, обобщены данные имеющихся исследований о влиянии различных сахароснижающих препаратов на функцию кишечника в целом и отдельные проявления, характерные для СРК, в частности.

В главе «Материал и методы» представлена характеристика включенных в исследование больных, описание дизайна исследования, подробно изложены методы обследования, использованные в работе. Достаточно подробно изложена характеристика обследованных больных,

дана оценка исходного состояния больных, включенных в исследование, и принципы их разделения на группы. Методы статистической обработки использованы адекватно анализируемым данным и поставленным задачам.

В третьей главе детально представлены особенности течения СРК в группе исследования и в контрольной группе. Тщательно изучены и оценены жалобы больных с СРК и СД 2 типа, СРК без диабета и здоровых лиц, выделены варианты течения СРК, представлена клиническая оценка картины СРК, данные анамнеза, клинико-лабораторные и инструментальные особенности больных. Анализ полученных данных позволил выявить целый ряд значимых различий в течении и симптоматике СРК у лиц с диабетом по сравнению с лицами с СРК без диабета, что, безусловно, расширяет представление о влиянии СД 2 типа на функцию кишечника и клинические проявления СРК.

В главе 4 продемонстрированы клинико-лабораторные и инструментальные сопоставления изучаемых в работе параметров в зависимости от выраженности синдромов запора, диареи и абдоминальной боли. Диссертантом выявлены многочисленные связи между клинико-лабораторными и инструментальными характеристиками больных и такими особенностями клинической картины СРК, как запоры, диарея и абдоминальная боль. Установлены факторы, ассоциированные с особенностями течения СРК, выявлены ассоциации метаболических нарушений, характерных для СД 2 типа, с клинической картиной СРК, установлены критерии прогнозирования развития основных синдромов СРК у больных с СД 2 типа.

Результатам исследования различных режимов сахароснижающей терапии у больных с СД 2 типа в сочетании с СРК посвящена глава 5. Автором показана удовлетворительная переносимость применяемых в работе сахароснижающих препаратов. При этом отмечено, что на фоне назначения терапии в первые 2 недели наблюдалось усиление симптомов СРК, с последующим уменьшением выраженности клинических проявлений СРК. Наиболее значимое благоприятное влияние на клинические проявления СРК

отмечено в группе исследования, в которой использовалось комбинированное применение метформина с дапаглифлозином в сравнении с другими режимами сахароснижающего лечения. Дополнительный анализ позволил диссертанту установить критерии прогнозирования эффективности и безопасности сахароснижающей терапии, в т. ч. критерии выбора отдельных классов сахароснижающих средств у лиц с сочетанием СРК и СД 2 типа. Так, выбор арГПП-1 как компонента сахароснижающей терапии у больных с СД 2 типа и СРК рекомендован больным с концентрациями ГПП-1 <5,0 пг/мл, наличием хронической ИБС и признаками атеросклероза сонных артерий; выбор дапаглифлозина – лицам с ожирением, гиперлипидемиями, перенесенной инфекцией COVID-19, наличием артериальной гипертонии, диабетической нефропатии, хронической ишемической болезни сердца и жировой болезни печени. Полученные результаты существенно дополняют имеющиеся представления о ведении больных с СД 2 типа и СРК и имеют определенную практическую ценность.

Изложение данных, полученных при выполнении диссертации, завершается анализом и обобщением результатов исследования, проведенным достаточно глубоко и логично.

Выводы и практические рекомендации вытекают из полученных в работе данных и полностью соответствуют ее целям и задачам.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность научных положений, изложенных в диссертационной работе, обусловлена использованием современных метрологически поверенных методов исследований, что подтверждаются достаточным объемом клинического материала, использованием методик, адекватных поставленным задачам, и применением современных методов статистического анализа для медицинских исследований.

Новизна научных положений не вызывает сомнений, поскольку в процессе выполнения диссертационного исследования, автором были

определены разнообразные многосторонние связи между различными вариантами течения СРК и особенностями течения диабета, впервые разработаны критерии прогнозирования клинических проявлений СРК при его сочетании с СД 2 типа. Впервые показана необходимость выбора сахароснижающей терапии у больных с СРК и СД 2 типа в зависимости от гастроинтестинальной симптоматики, впервые продемонстрирована динамика клинических проявлений СРК на фоне применяемой терапии. В работе впервые продемонстрировано наиболее благоприятное влияние на симптоматику СРК у лиц с СД 2 типа комбинированного применения метформина и дапаглифлозина. Впервые установлены критерии прогнозирования эффективности и безопасности различных режимов сахароснижающей терапии, включая критерии выбора отдельных классов сахароснижающих препаратов, у лиц с сочетанием СРК и СД 2 типа.

Положения, изложенные в диссертации, согласуются с имеющимися опубликованными данными, однако в работе приводятся оригинальные собственные данные и результаты исследований.

Результаты работы изложены последовательно, подтверждены убедительным и статистически доказанным фактическим научным материалом. Выводы полностью согласуются с целью и задачами исследования и являются логичным завершением работы.

Полнота опубликования исследования и соответствие автореферата основным положениям диссертации

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.

Результаты представленной диссертационной работы внедрены в практику отделений эндокринологии и гастроэнтерологии больниц г. Донецка, а также в педагогический процесс на кафедрах ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России.

Автореферат соответствует рукописи диссертации и отражает основные положения рецензируемой работы.

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертации нет, однако имеется ряд замечаний и вопросов:

1. Выводы 2, 3, 5, 6 носят повествовательный характер без подтверждения цифровым материалом, достоверностью и коэффициентами корреляции;
2. Во 2-м выводе выносится положение «Существенных отличий данных фиброколоноскопии с биопсией слизистой толстой кишки между лицами с СРК с СД 2 типа и без диабета не было отмечено», но при СРК и не может быть структурных и морфологических изменений при эндоскопическом исследовании.
3. В практических рекомендациях 2 в качестве стандартных лечебных назначений при СРК приводятся антисекреторные препараты, ферментативные препараты, но они не входят в алгоритмы лечения СРК и нет обоснования для их рекомендации.
4. Неудачные выражения: «связь симптомов СРК с эмоциями», «ночная диарея» как симптом СРК присутствует в утверждении (в то время как ночная симптоматика исключает функциональные заболевания кишечника); «запор выраженной степени», «значительное ожирение» вместо соответствующих характеристик симптома или состояния/заболевания, «давность СД» вместо длительности.

В порядке дискуссии хотелось бы задать несколько вопросов:

1. Как Вы дифференцировали гастроинтестинальные симптомы диабетической энтеропатии при СД 2 типа и СРК?
2. Учитывали ли Вы назначение (показания, противопоказания, нежелательные явления) различных сахароснижающих препаратов в

группах с СРК в зависимости от фенотипа СРК, т к известно, что у метформина, в частности, есть побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (вздутие, боль, диарея)?

3. Какие побочные эффекты дапаглифлозина были зафиксированы в ходе исследования и каким образом удалось их скорректировать?
4. По Вашему мнению, какие основные факторы, связанные непосредственно с диабетом, влияют на симптоматику СРК?
5. Какие дополнительные мероприятия, включая медикаментозное лечение, Вы проводили у больных в период усиления клинических проявлений СРК в первые недели исследования? Какие из них оказались наиболее эффективными?
6. Целевой уровень гликированного гемоглобина приводится в исследовании - 6,5-7%. У Ваших пациентов, включенных в исследование возраст достигал 66 лет, были пациенты с ИБС, почему не определяли целевой уровень HbA1c до 7,5% как у пациентов среднего возраста с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием?
7. Чем объясните относительно невысокое содержание триглицеридов (1,67 ± 0,23) в крови у пациентов с СД 2 типа? Как правило при СД2 типа ТГ в пределах 2,5-3,5 мМ/л и выше.
8. В своем исследовании Вы назначали из арГПП1 лираглутид и эксенатид, чем объясняете этот выбор, были ли пациенты на семаглутиде?
9. Терапия саксаглиптином ассоциируется с повышением частоты госпитализаций по поводу ХСН, в связи с чем она не рекомендуется для лечения СД у пациентов с ХСН или высоким риском развития ХСН. Хотя в Вашем исследовании не было пациентов с ХСН или с высоким риском развития ХСН, почему выбор не был сделан в пользу другого иДПП4?
10. В Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 2025, под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой указано, что понятие тяжести СД в формулировке диагноза исключено. Тяжесть СД определяется наличием осложнений, характеристика которых указана в диагнозе. В связи с введением индивидуализированных целей терапии понятия компенсации, субкомпенсации и декомпенсации в формулировке диагноза у пациентов с СД нецелесообразны. После полной формулировки диагноза следует указать индивидуальный целевой уровень гликемического контроля (уровень HbA1c).

Однако, замечания не являются принципиальными и не влияют на научную значимость работы.

Заключение

Диссертационная работа Супруна Олега Евгеньевича на тему: «Синдром раздраженного кишечника у больных с сахарным диабетом 2 типа: диагностика, прогнозирование и лечебные подходы» посвящена актуальной проблеме современной медицины и является завершенным научным исследованием. По актуальности темы, научной новизне, практическому значению полученных результатов и методическому уровню работа Супруна О.Е. соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а Супрун О.Е достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Даю согласие на размещение моих персональных данных в информационно-коммуникационной сети «Интернет» в целях осуществления действий, необходимых для проведения защиты указанной диссертации, в соответствии с нормами действующего законодательства Российской Федерации в части присуждения ученых степеней.

Официальный оппонент
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой терапии,
гастроэнтерологии, кардиологии,
общей врачебной практики (семейной медицины)
Ордена Трудового Красного Знамени
Медицинского института им. С.И. Георгиевского
ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»
Адрес: бульвар Ленина 5/7, Симферополь,
295051, Республика Крым, РФ.
Тел.: +79787335881
e-mail: Klira3@yandex.ru
сайт организации: https://ma.cfuv.ru/ _____ Кляритская И.Л.

Подпись Кляритской И.Л. подтверждаю
Секретарь
Крымского федерального университета
им. В.И. Вернадского
Л.М. Митрохина
_____ 20 _____ г.