

УДК 616.379-008.64+615.245]-006+616.34-002-008.6

Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрий, Е.В. Щукина, О.Е. Супрун, Е.А. Андреева

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

## ВОЗМОЖНОСТИ ВЫБОРА САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Сахарный диабет (СД) 2 типа характеризуется высокой распространенностью, значительным риском развития макро- и микрососудистых осложнений, существенным неблагоприятным влиянием на прогноз [1-4, 5]. Среди ассоциированных с СД 2 типа нарушений функциональные изменения со стороны кишечника (синдром раздраженного кишечника – СРК) являются недостаточно изученной проблемой [6-10]. Сообщается, что до 15-35% больных с СД 2 типа могут иметь различные варианты СРК [2, 8]. При этом лечебная тактика у лиц с сочетанием СД 2 типа и СРК остается неразработанной; соответствующие разделы пока не представлены в международных рекомендациях, касающихся как СД 2 типа, так и СРК [1, 4, 11-14]. Весьма немногочисленны и фрагментарны сообщения литературы о возможности использования у больных с СД 2 типа с клиническими проявлениями СРК различных классов сахароснижающих препаратов [2, 16]. Для многих из них, включая бигуаниды (метформин), производные сульфонилмочевины, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) и агонисты рецепторов глюкагоно-подобного пептида-1 (арГПП-1), описаны желудочно-кишечные побочные эффекты, нередко достаточно частые, которые в том числе могут маскировать усиление симптоматики СРК [1, 2, 17-19]. Для иДПП-4 представлены данные о возможности положительного влияния на клинические проявления болезни Крона и неспецифического язвенного колита [9, 21, 22]. Показано также, что применение представителя арГПП-1 лираглутида благодаря снижению абсорбции жирных кислот способно уменьшать выраженность хронической диареи [23]. Однако в целом необходимо констатировать, что данные о сравнительном изучении эффектов различных классов сахароснижающих препаратов при сочетании СД 2 типа и СРК весьма ограничены.

В этой связи, **целью** данной работы явилось проспективное исследование переносимости и

клинико-лабораторных эффектов представителей иДПП-4 и арГПП-1 у лиц с сочетанием СД 2 типа и СРК.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 86 больных (38 – 44,2% мужчин и 48 – 55,8% женщин в возрасте от 38 до 65 лет, средний возраст – 48,9±9,4 лет) с СД 2 типа и наличием клинических проявлений СРК. Давность диабета составила 6,9±2,6 лет, уровни гликированного гемоглобина (HbA1C) – 7,93±0,51%. Артериальная гипертония имела у 14 (16,3%) больных, диабетические макро- и микрососудистые осложнения – у 29 (33,7%), в т.ч. ретинопатия – у 9 (10,5%), нефропатия – у 11 (12,8%), ишемическая болезнь сердца – у 17 (19,8%). Диагноз СРК у всех больных устанавливали на основании Римских критериев III-IV; особое внимание в процессе диагностики уделяли исключению органических поражений кишечника, для чего учитывали стандартные «симптомы тревоги» и проводили клинико-лабораторные и инструментальные исследования, в соответствии с отечественными и международными Рекомендациями (общий анализ крови, С-реактивный белок, общий анализ кала, тест на скрытую кровь, колоноскопия с биопсией и др.) [11, 24, 25]. В соответствии с Клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России, выделяли следующие варианты СРК: с диареей, с запорами, недифференцированный и смешанный [11]. Степень выраженности клинических проявлений СРК устанавливали по опроснику GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), в котором 1 балл соответствует полному отсутствию соответствующего симптома, а 7 баллов – их максимальной выраженности (максимальное количество баллов для 15 видов клинических

проявлений составляет 105) [18]. У всех обследованных лиц выполняли стандартные общеклинические и биохимические исследования, в т.ч. оценивали уровни индекса массы тела, гликированного гемоглобина, 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), глюкагоно-подобного пептида-1 (иммуноферментный анализ, Peninsula Laboratories, США). С помощью метода НОМА (homeostasis model assessment) по общепринятым методикам подсчитывали индексы инсулинорезистентности НОМА-IR и глюкозотоксичности НОМА-B.

Все больные получали терапию, соответствующую действующим Рекомендациям по лечению СД 2 типа (сахароснижающие, гипотензивные и органопротекторные препараты) и по лечению СРК (включая рекомендации по диете, дозированным физическим нагрузкам, применению спазмолитических средств) [1, 4, 11, 13-15]. В процессе проспективного наблюдения были выделены 3 группы больных. Группу А составили 36 (41,9%) лиц, исходно имевших уровни гликированного гемоглобина <8,0%, у них с сахароснижающей целью использовали метформин в дозах 1000-2000 мг/сут. В группу Б вошли 28 (32,6%) больных с начальным уровнем

гликированного гемоглобина ≥8,0%, им назначали комбинацию метформина (в той же дозе) с представителем иДПП-4 саксаглиптином в стандартной дозе 5 мг/сут. Группу В составили 22 больных (25,6%) с начальным уровнем гликированного гемоглобина ≥8,0%, которым назначали комбинацию метформина (в той же дозе) с представителями 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).

Целевым уровнем HbA1C в процессе лечения считали величину 6,5-7,0% [1, 4]. Продолжительность наблюдения во всех случаях составила 3 месяца. До его начала и при завершении оценивали клинико-лабораторные особенности больных, уровни инсулина в плазме крови. Статистическую обработку полученных данных выполняли в программе Microsoft Excel 2007. Использовали параметрические и непараметрические математические методы [26]. Данные представляли в виде средних (M)±стандартное отклонение (для описательных характеристик) или в виде процентов (%), для категориальных характеристик). Различия считали статистически достоверными при значениях p<0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди наблюдавшихся больных СРК с диареей был диагностирован в 44 (51,2%) случаях, СРК с запорами – в 29 (33,7%), смешанный тип – в 8 (9,3%), недифференцированный – в 5 (5,8%).

Таблица 1.

Характеристика выделенных групп в начале наблюдения (M±стандартное отклонение).

Показатели	Группа А (n=36)	Группа Б (n=28)	Группа А (n=22)
Возраст, лет	47,6±3,7	49,8±4,7	48,4±4,1
Пол, М : Ж	16 : 20	12 : 16	10 : 12
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	31,2±2,3	32,4±1,8	31,4±2,0
Суммарный балл GSRS	33,91±8,74	31,89±7,49	32,83±8,16
Давность диабета, лет	6,8±2,4	7,0±2,6	7,3±2,4
HbA1C, %	7,71±0,35	8,32±0,24*	8,24±0,27*
Фруктозамин, мкмоль/л	347,3±77,6	384,1±75,2*	378,9±74,5*
Инсулин, мкЕд/мл	17,6±8,3	21,2±8,7*	20,9±8,3*
С-пептид, нг/мл	4,9±1,9	4,8±2,1	5,0±2,1
ГПП-1, пг/мл	5,85±2,39	4,31±1,92*	4,49±1,84*
Индекс НОМА-IR	3,65±0,59	4,07±0,22*	4,09±0,18*
Индекс НОМА-B	71,2±16,3	55,9±18,2*	53,7±15,7*

Примечание: \* – различия в сравнении с группой А достоверны, p<0,05; НД/С – недифференцированная / смешанная форма; HbA1C – гликированный гемоглобин; ГПП-1 – глюкагоно-подобный пептид.

В таблице 1 представлена клинико-лабораторная характеристика выделенных групп. Как видно из этой таблицы, распределение больных по полу, а также средние величины возраста, индекса массы тела, суммарного балла клинических проявлений СРК по шкале GSRS, давности диабета и уровней С-пептида между группами статистически значимо не различались,  $p > 0,05$ . В то же время, у лиц групп Б и В в сравнении с группой А были статистически значимо более высокими средние значения гликированного гемоглобина (соответственно  $8,32 \pm 0,24$  и  $8,24 \pm 0,27$  против  $7,71 \pm 0,35$  %), фруктозамина ( $384,1 \pm 75,2$  и  $378,9 \pm 74,5$  против  $347,3 \pm 77,6$  мкмоль/л), инсулина ( $21,2 \pm 8,7$  и  $20,9 \pm 8,3$  против  $17,6 \pm 8,3$  мкЕд/мл) и индекса НОМА-IR ( $4,07 \pm 0,22$  и  $4,09 \pm 0,18$  против  $3,65 \pm 0,59$ ), но достоверно ниже уровни глюкагоно-подобного пептида ( $4,31 \pm 1,92$  и  $4,49 \pm 1,84$  против  $5,85 \pm 2,39$  пг/мл) и индекса НОМА-В ( $55,9 \pm 18,2$  и  $53,7 \pm 15,7$  против  $71,2 \pm 16,3$ ), все  $p < 0,05$ .

Все указанные различия между группами явились вполне ожидаемыми и были обусловлены исходным включением в группы Б и В больных, имевших более неудовлетворительный контроль гликемии в сравнении с группой А; это приводило к тому, что и уровни других анализируемых показателей между группами могли значительно различаться. Следует указать, что несмотря на наличие отчетливых различий в уровнях гликемии, другие важные параметры, включая демографические, индекс массы тела, балл GSRS и давность диабета между группами были вполне сравнимы, что позволяет говорить о валидности проведения сравнения влияния лекарственных препаратов на клинико-лабораторные показатели больных.

При рассмотрении результатов применения различных режимов сахароснижающей терапии у больных с СД 2 типа в сочетании с СРК следует принять во внимание тот факт, что для метформина, использовавшегося во всех трех группах, для представителя иДПП-4 саксаглиптина (в группе Б) и для представителей арГПП-1 лираглутида и эксенатида (в группе В) в числе побочных эффектов лечения имеются желудочно-кишечные, причем в т.ч. именно такие, которые совпадают с клиническими проявлениями СРК (диарея, абдоминальная боль, запор, диспепсия) [1-2, 17-19]. Это может осложнять назначение адекватного сахароснижающего лечения, в особенности применение арГПП-1 при сочетании СД 2 типа и СРК [23]. Для арГПП-1 подобные побочные эффекты рассматриваются как такие, которые в наибольшей степени ограничивают применение данного класса сахароснижающих средств [4]. Среди наблюдавшихся в настоящей работе больных на начальном этапе лечения (в течение первых 2 недель) умеренное нарастание имевшихся ранее клинических проявлений СРК было отмечено в 8 случаях в группе А (22,2%), в 6 в группе Б (21,4%) и в 7 – в группе В (31,8%),  $p < 0,05$  для сравнений групп А и Б с группой В. При этом на фоне соблюдения стандартных диетических рекомендаций и использования спазмолитических средств у всех этих больных удалось уменьшить выраженность таких нежелательных эффектов, что позволило продолжить прием назначенных сахароснижающих средств без их отмены. В части случаев в качестве временной меры использовали сниженные дозы препаратов, также применяли перевод больных с лекарственной формы метформина с

**Таблица 2.**

Динамика гликированного гемоглобина, некоторых клинических проявлений СРК и суммарного балла по шкале GSRS (в баллах) у лиц выделенных групп в процессе лечения ( $M \pm$  стандартное отклонение)

Показатели	Группа А			Группа Б			Группа В		
	До лечения	После лечения	$\Delta$ #	До лечения	После лечения	$\Delta$ #	До лечения	После лечения	$\Delta$ #
Н <sub>б</sub> A1C, %	7,71 $\pm 0,35$	6,87 $\pm 0,33^*$	-0,82 $\pm 0,19$	8,32 $\pm 0,24$	6,85 $\pm 0,33^{*\&}$	-1,41 $\pm 0,26^{\&}$	8,24 $\pm 0,27$	6,53 $\pm 0,29^{*\&}$	-1,68 $\pm 0,33^{\&}$
Абдоминальная боль	3,79 $\pm 0,54$	2,63 $\pm 0,41^*$	-1,16 $\pm 0,12$	3,86 $\pm 0,52$	2,21 $\pm 0,38^{*\&}$	-1,65 $\pm 0,14^{\&}$	3,86 $\pm 0,52$	2,21 $\pm 0,38^{*\&}$	-1,65 $\pm 0,14^{\&}$
Диарея	3,66 $\pm 0,48$	2,32 $\pm 0,33^*$	-1,30 $\pm 0,19$	3,51 $\pm 0,43$	1,78 $\pm 0,35^{*\&}$	-1,74 $\pm 0,26^{\&}$	3,51 $\pm 0,43$	1,78 $\pm 0,35^{*\&}$	-1,74 $\pm 0,26^{\&}$
Запор	3,35 $\pm 0,37$	1,94 $\pm 0,20^*$	-1,39 $\pm 0,24$	3,49 $\pm 0,41$	1,66 $\pm 0,17^{*\&}$	-1,84 $\pm 0,26^{\&}$	3,49 $\pm 0,41$	1,66 $\pm 0,17^{*\&}$	-1,84 $\pm 0,26^{\&}$
Диспепсия	2,71 $\pm 0,43$	2,14 $\pm 0,49$	-0,59 $\pm 0,19$	2,68 $\pm 0,41$	1,98 $\pm 0,53$	-0,67 $\pm 0,23$	2,68 $\pm 0,41$	1,98 $\pm 0,53$	-0,67 $\pm 0,23$
Суммарный балл §	33,91 $\pm 8,74$	24,18 $\pm 5,88^*$	-9,67 $\pm 2,15$	31,89 $\pm 7,43$	17,32 $\pm 5,20^{*\&}$	-14,29 $\pm 2,31^{\&}$	31,89 $\pm 7,43$	17,32 $\pm 5,20^{*\&}$	-14,29 $\pm 2,31^{\&}$

*Примечание:* # – разница между уровнями показателей до и после лечения; § – суммарно для всех 15 входящих в шкалу GSRS признаков; \* – различия средних величин показателя до и после лечения достоверны,  $p < 0,05$ ; & – различия значений соответствующих показателей в группах Б и В в сравнении с группой А достоверны,  $p < 0,05$ .

немедленным высвобождением на форму с пролонгированным высвобождением препарата. При последующем наблюдении, по мере развертывания и стабилизации сахароснижающего (а возможно, и благоприятных плейотропных эффектов препаратов) степень выраженности клинических проявлений СРК уже демонстрировала достаточно выраженную тенденцию к уменьшению даже в тех случаях, когда в начале лечения его переносимость казалась сомнительной.

В таблице 2 представлены данные динамики уровней гликированного гемоглобина и клинических проявлений СРК в выделенных группах за 3 месяца лечения. Как видно из этой таблицы, степень снижения гликированного гемоглобина оказалась достоверно более значимой в группах Б (на  $-1,41 \pm 0,26\%$ ) и В (на  $-1,68 \pm 0,33\%$ ), чем в группе А (на  $-0,82 \pm 0,19\%$ ),  $p < 0,05$ . На фоне лечения во всех группах была достигнута благоприятная динамика клинических проявлений СРК, причем она была более выраженной в группах Б и В в сравнении с группой А. Среди представленных в таблице 2 показателей, различий между группами не оказалось лишь по динамике степени выраженности диспепсии – она снизилась на  $-0,59 \pm 0,19$  балла в группе А, на  $-0,67 \pm 0,23$  балла в группе Б и на  $-0,63 \pm 0,24$  балла в группе В, различия не достоверны,  $p > 0,05$ . В то же время, средние значения показателя  $\Delta$  (разница между уровнем баллов после и до лечения) для абдоминальной боли в группе Б составили  $-1,65 \pm 0,14$ , в группе В  $-1,69 \pm 0,21$ , а в группе А  $-1,16 \pm 0,12$  баллов; для диареи соответственно  $-1,74 \pm 0,26$ ,  $-1,32 \pm 0,18$  и  $-1,30 \pm 0,19$  баллов; для запора соответственно  $-1,84 \pm 0,26$ ,  $-1,92 \pm 0,31$  и  $-1,39 \pm 0,24$ ,  $p < 0,05$  для всех сравнений групп А и Б, а также для А и В (кроме выраженности диареи). Важно также, что динамика суммарного балла по шкале GSRS демонстрировала подобную закономерность:  $\Delta$  этого показателя за время лечения составила в группе Б  $-14,29 \pm 2,31$ , в группе В  $-16,13 \pm 2,34$ ; в группе А  $-9,67 \pm 2,15$ , все  $p < 0,05$ .

Представленные выше данные о благоприятных эффектах представителей нескольких классов сахароснижающих препаратов на клинические проявления сопутствующего СД 2 типа такого функционального расстройства кишечника, которым является СРК, с точки зрения авторов работы являются весьма показательными. Эти результаты можно интерпретировать как свидетельство важной роли устойчивой ги-

пергликемии в развитии симптоматики СРК, по крайней мере у части больных [6-8, 19, 20]. Устранение такой гипергликемии в сочетании с возможными дополнительными благоприятными эффектами сахароснижающих препаратов (например, для арГПП-1 описана способность снижать абсорбцию жирных кислот и тем самым уменьшать выраженность хронической диареи) может позитивно влиять на клинические проявления функциональных кишечных расстройств [10, 23]. Как иДПП-4, так и арГПП-1 являются лекарственными средствами, воздействующими на систему инсулиноподобных постпрандиальных пептидных гормонов (инкретинов), вырабатываемых в кишечнике в ответ на пероральный прием пищи и в числе прочих биологических эффектов участвующих в регуляции моторной активности желудочно-кишечного тракта [4]. Эффекты этих и других неинсулиновых сахароснижающих препаратов при функциональных расстройствах кишечника требуют дополнительного изучения и проведения более крупных и продолжительных исследований.

Полученные в настоящей работе данные позволяют сделать следующие **выводы**:

1. В проспективном исследовании показана возможность достаточно безопасного применения у больных с СРК в сочетании с СД 2 типа различных классов сахароснижающих средств. Умеренное нарастание симптоматики СРК у 21,4-31,2% больных в течение первых 2 недель лечения было транзиторным и не потребовало отмены назначенных препаратов.

2. Лечение в течение 3 месяцев во всех группах обеспечивало значимое снижение гликемии и благоприятное воздействие на клинические проявления СРК, включая уменьшение выраженности абдоминальной боли, диареи и запоров.

3. Степень положительного влияния на симптоматику СРК была более значимой в группах, получавших комбинации иДПП-4 с метформином и арГПП-1 с метформином в сравнении с изолированным применением метформина.

4. Использование сочетаний иДПП-4 с метформином и арГПП-1 с метформином оправдано у лиц с СД 2 типа и СРК, поскольку они обеспечивают адекватный контроль гликемии и благоприятно влияют на функциональные кишечные проявления.

*Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрий, Е.В. Шукина, О.Е. Супрун, Е.А. Андреева*

*ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк*

### **ВОЗМОЖНОСТИ ВЫБОРА САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА**

Сахарный диабет (СД) 2 типа имеет высокую распространенность, весомую опасность в развитии заболевания представляет формирование осложнений на микро- и макрососудистом уровне. Указанные осложнения отрицательно влияют на прогноз пациента, значительно снижая эффективность терапии. Кроме нарушений микро- и макроциркуляции выделяют и функциональные нарушения, которые ассоциированы с СД 2 типа, в частности, синдром раздраженного кишечника (СРК), который отмечается у 15-35% пациентов. Вопрос остается неизученным, в связи с чем высокую актуальность приобретают исследования переносимости и клинико-лабораторных эффектов препаратов групп иДПП-4 и арГПП-1 у лиц с сочетанием СД 2 типа и СРК. В исследование вошли 86 больных (38 – 44,2% мужчин и 48 – 55,8% женщин в возрасте от 38 до 65 лет, средний возраст – 48,9±9,4 лет) с СД 2 типа и наличием клинических проявлений СРК. Давность диабета составила 6,9±2,6 лет, уровни гликированного гемоглобина (HbA1C) – 7,93±0,51%. Артериальная гипертония имела у 14 (16,3%) больных, диабетические макро- и микрососудистые осложнения – у 29 (33,7%), в т.ч. ретинопатия – у 9 (10,5%), не-

фропатия – у 11 (12,8%), ишемическая болезнь сердца – у 17 (19,8%). У всех больных был установлен диагноз СРК. Пациенты были разделены на три группы (А, В, С) в зависимости от исходного уровня гликированного гемоглобина. Среди наблюдавшихся больных СРК с диареей был диагностирован в 44 (51,2%) случаях, СРК с запорами – в 29 (33,7%), смешанный тип – в 8 (9,3%), недифференцированный – в 5 (5,8%). Проспективное исследование показало, что существует возможность безопасно использовать сахароснижающие средства у пациентов с СРК в сочетании с СД 2 типа. Во всех исследуемых группах гликемия значительно снизилась, было оказано положительное воздействие на клинические симптомы СРК. У пациентов, применяющих комбинацию иДПП-4 с метформином и арГПП-1 с метформином в сравнении с изолированным применением метформина степень благоприятного влияния была выше, что одновременно позволяло как контролировать гликемию, так и положительным образом повлиять на симптомы СРК.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, синдром раздраженного кишечника, сахароснижающая терапия, гликемия, метформин, иДПП-4, арГПП-1.

*Г.А. Ignatenko, A.E. Bagriy, E.V. Shchukina, O.E. Suprun, E.A. Andreeva*

*FSBEI HE «M. Gorky Donetsk State Medical University» MOH Russia, Donetsk*

### **THE POSSIBILITIES OF CHOOSING HYPOGLYCEMIC DRUGS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND IRRITABLE BOWEL SYNDROME**

Type 2 diabetes mellitus (DM) has a high prevalence, a significant danger in the development of the disease is the formation of complications at the micro- and macrovascular level. These complications negatively affect the patient's prognosis, significantly reducing the effectiveness of therapy. In addition to micro- and macrocirculation disorders, there are also functional disorders that are associated with type 2 diabetes, in particular, irritable bowel syndrome (IBS), which is noted in 15-35% of patients. The issue remains unexplored, and therefore studies of the tolerability and clinical and laboratory effects of drugs of the iDPP-4 and arGLP-1 groups in people with a combination of type 2 diabetes and IBS are becoming highly relevant. The study included 86 patients (38 – 44.2% of men and 48 – 55.8% of women aged 38 to 65 years, average age – 48.9±9.4 years) with type 2 diabetes with clinical manifestations of IBS. The prescription of diabetes was 6.9±2.6 years, the levels of glycosylated hemoglobin (HbA1c) – 7.93±0.51%. Arterial hypertension was present in 14 (16.3%) patients, diabetic macro- and microvascular complications – in 29 (33.7%), in-

cluding retinopathy – in 9 (10.5%), nephropathy – in 11 (12.8%), coronary heart disease – in 17 (19.8%). The IBS was diagnosed in All patients. The patients were divided into three groups (A, B, C) depending on the initial level of glycosylated hemoglobin. Among the observed patients, IBS with diarrhea was diagnosed in 44 (51.2%) cases, IBS with constipation – in 29 (33.7%), mixed type – in 8 (9.3%), undifferentiated – in 5 (5.8%). A prospective study has shown that it is possible safely using of hypoglycemic agents in patients with IBS in combination with type 2 diabetes. In all the studied groups, glycemia significantly decreased, and there was a positive effect on the clinical symptoms of IBS. In patients using a combination of iDPP-4 with metformin and arGLP-1 with metformin, in comparison with the isolated using of metformin, the degree of beneficial effect was higher, which at the same time allowed both to control glycemia and to positively affect the symptoms of IBS.

**Key words:** diabetes mellitus, irritable bowel syndrome, hypoglycemic therapy, glycemia, metformin, iDPP-4, arGLP-1.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические Рекомендации. Сахарный диабет. 2020; 23 (S2): 4-102.
2. Игнатенко Г.А., Багрий А.Э., Оприщенко А.А. Сахарный диабет: руководство для врачей. Донецк: РБ Позитив; 2022. 640.
3. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? Терапевтический архив. 2019; 91 (10): 4-13.
4. American Diabetes Association. ADA Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care. 2021; 44 (Suppl.1): S1-232. doi: 10.2337/dc21-S001
5. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Зубрицкий К.С., Паламарчук Ю.С., Белевцова Э.Л. Влияние разных режимов терапии на проявления аритмического синдрома у больных сахарным диабетом 2-го типа. Медико-социальные проблемы семьи. 2021; Т. 26, 4: 49-56.
6. Осипенко М.Ф., Воронцова Е.С., Жук Е.А. и др. Гастроэнтерологические симптомы при сахарном диабете 2 типа. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 115 (3): 84-89.
7. Рунова А.А., Жулина Л.И., Калинин Л.А. и др. Особенности терапии синдрома раздраженного кишечника у больных сахарным диабетом 2 типа. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 117 (5): 105-106.
8. Mearin F., Lacy B.E., Chang L., et al. Bowel disorders. Gastroenterology. 2016; 150: 1393-1407.
9. Guangyao Li, Crjwley M.J., Tang H., Yang J.Y. et al. Dipeptidyl peptidase inhibitors and risk of inflammatory bowel disease among patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomizes controlled trials. Diabetes Care. 2019; 42: e119-e121. doi: 10.2337/dcl8-1578
10. Perry P., Kapur N., Barrett T.A. DPP-4 as a novel biomarker for inflammatory bowel disease: is it ready for clinical use? Inflamm. Bowel Dis. 2020; 26: 1720-1721.
11. Ивашкин И.Т., Маев И.В., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоус С.С. и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). Рос. Журн. Гастроэнтерол. Гепатол. Колонопроктол. 2021; 31 (5): 76-93.
12. Vasant D.H., Paine P.A., Black C.J., Houghton L.A. et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. Gut. 2021; 79: 1-27. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324598
13. Wlodarchuk J., Waeniewska A., Fichina J., Dziki A. et al. Current overview on clinical management of chronic constipation. J Clin Med. 2021; 10 (8): 1738. doi: 10.3390/jcm10081738
14. Arasaradnam R.P., Brown S., Forbes A., Fox M.R. et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition. Gut. 2018; 67: 1380-1399. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315909
15. Игнатенко Г.А., Багрий А.Э., Сабельникова Я.С., Аршавская И.А., Голодников И.А., Андрусак А.Ю. Выбор гипотензивной терапии у больных с сахарным диабетом 2 типа. Практическая медицина. 2022; Т. 20, 5: 7-12.
16. Багрий А.Э., Шукина Е.В., Михайличенко Е.С. и др. Современные медикаментозные подходы к контролю гликемии у больных сахарным диабетом 1 и 2 типов. Фарматека. 2021; 28 (4): 74-95.
17. Маев И.В., Самсонов А.А., Дичева Д.Т. и др. Клинико-функциональные нарушения верхних отделов пищеварительного тракта у больных сахарным диабетом 2-го типа. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15 (18): 10-14.
18. Шкляев А.Е., Пантюхина А.С., Бендерская Е.Ю. Качество жизни больных с синдромом раздраженного кишечника в процессе лечения. Здоровье и образование.

**REFERENCES**

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Yu. i dr. Sakharnyi diabet 2 tipa u vzroslykh. Klinicheskie Rekomendatsii. Sakharnyi diabet. 2020; 23 (S2): 4-102 (in Russian).
2. Ignatenko G.A., Bagrii A.E., Oprishchenko A.A. Sakharnyi diabet: rukovodstvo dlya vrachei. Donetsk: RB Pozitiv; 2022. 640 (in Russian).
3. Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V. i dr. Epidemiologiya sakharnogo diabeta v Rossiiskoi Federatsii: chto izmenilos' za poslednee desyatiletie? Terapevticheskii arkhiv. 2019; 91 (10): 4-13 (in Russian).
4. American Diabetes Association. ADA Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care. 2021; 44 (Suppl.1): S1-232. doi: 10.2337/dc21-S001
5. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Zubritskii K.S., Palamarchuk Yu.S., Belevtsova E.L. Vliyanie raznykh rezhimov terapii na proyavleniya aritmicheskogo sindroma u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa. Mediko-sotsial'nye problemy sem'i. 2021; T. 26, 4: 49-56 (in Russian).
6. Osipenko M.F., Vorontsova E.S., Zhuk E.A. i dr. Gastroenterologicheskie simptomy pri sakharnom diabete 2 tipa. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2015; 115 (3): 84-89 (in Russian).
7. Runova A.A., Zhulina L.I., Kalinnikova L.A. i dr. Osobennosti terapii sindroma razdrzhennogo kishechnika u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2015; 117 (5): 105-106 (in Russian).
8. Mearin F., Lacy B.E., Chang L., et al. Bowel disorders. Gastroenterology. 2016; 150: 1393-1407.
9. Guangyao Li, Crjwley M.J., Tang H., Yang J.Y. et al. Dipeptidyl peptidase inhibitors and risk of inflammatory bowel disease among patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomizes controlled trials. Diabetes Care. 2019; 42: e119-e121. doi: 10.2337/dcl8-1578
10. Perry P., Kapur N., Barrett T.A. DPP-4 as a novel biomarker for inflammatory bowel disease: is it ready for clinical use? Inflamm. Bowel Dis. 2020; 26: 1720-1721.
11. Ivashkin I.T., Maev I.V., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.K., Belous S.S. i dr. Diagnostika i lechenie sindroma razdrzhennogo kishechnika (Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii i Assotsiatsii koloproktologov Rossii). Ros. Zhurn. Gastroenterol. Gepatol. Kolonoproktol. 2021; 31 (5): 76-93 (in Russian).
12. Vasant D.H., Paine P.A., Black C.J., Houghton L.A. et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. Gut. 2021; 79: 1-27. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324598
13. Wlodarchuk J., Waeniewska A., Fichina J., Dziki A. et al. Current overview on clinical management of chronic constipation. J Clin Med. 2021; 10 (8): 1738. doi: 10.3390/jcm10081738
14. Arasaradnam R.P., Brown S., Forbes A., Fox M.R. et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition. Gut. 2018; 67: 1380-1399. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315909
15. Ignatenko G.A., Bagrii A.E., Sabel'nikova Ya.S., Arshavskaya I.A., Golodnikov I.A., Andrusyak A.Yu. Vybora gipotenzivnoi terapii u bol'nykh s sakharnym diabetom 2 tipa. Prakticheskaya meditsina. 2022; T. 20, 5: 7-12 (in Russian).
16. Bagrii A.E., Shchukina E.V., Mikhailichenko E.S. i dr. Sovremennye medikamentoznye podkhody k kontrolyu glikemii u bol'nykh sakharnym diabetom 1 i 2 tipov. Farmateka. 2021; 28 (4): 74-95 (in Russian).
17. Maev I.V., Samsonov A.A., Dicheva D.T. i dr. Kliniko-funktsional'nye narusheniya verkhnikh otdelov pishchevaritel'nogo trakta u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa. Effektivnaya farmakoterapiya. 2019; 15 (18): 10-14 (in Russian).
18. Shklyaev A.E., Pantyukhina A.S., Benderskaya E.Yu. Kachestvo zhizni bol'nykh s sindromom razdrzhennogo kishechnika v protsesse lecheniya. Zdorov'e i obrazovanie. 2017; 10: 143-145 (in Russian).

- 2017; 10: 143-145.
19. Bajaj A. The variable portability – irritable bowel syndrome. *EC Gastroenterology and Digestive system*. 2020; 7 (2): 1-9.
  20. Игнатенко Г.А., Багрий А.Э., Приколота О.А., Приколота А.В., Могилевская К.Э. Сахароснижающая терапия и течение постковидного синдрома, есть ли связь? *Архивъ внутренней медицины*. 2023; Т. 13, 2 (70): 129-135.
  21. Abrahami D., Douros A., Yin H., Hoi Yun Yu O et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and incidence of inflammatory bowel disease among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *British Medical Journal*. 2018; 360: k872. doi: 10.1136/bmj.k872
  22. Yazbeck R., Howarth G.S., Geier M.S., Demuth H.U., Abbott C.A. Inhibiting dipeptidyl peptidase activity partially ameliorates colitis in mice. *Front Biosci*. 2008; 13: 6850-6858. doi: 10.2741/3193
  23. Karhus M.L., Bronden A., Roder M.E. et al. Remission of bile acid malabsorption symptoms following treatment with the glucagon-like peptide 1 receptor agonist liraglutide. *Gastroenterology*. 2019; 157: 569-571.
  24. Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med*. 2017; 376: 2566-2578.
  25. Ford A.C., Moayyedi P., Chey W.D., Harris L.A., Lacy B.E. et al. American College of Gastroenterology monograph on management of irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol*. 2018; 113: 1-18. doi: 10.1038/s41395-018-0084-x
  26. Петри А., Сабин К. Наглядная медицинская статистика. М: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 224.
  19. Bajaj A. The variable portability – irritable bowel syndrome. *EC Gastroenterology and Digestive system*. 2020; 7 (2): 1-9.
  20. Ignatenko G.A., Bagrii A.E., Prikolota O.A., Prikolota A.V., Mogilevskaya K.E. Sakharosnizhayushchaya terapiya i techenie postkovidnogo sindroma, est' li svyaz'? *Arkhivъ vnutrennei meditsiny*. 2023; T. 13, 2 (70): 129-135 (in Russian).
  21. Abrahami D., Douros A., Yin H., Hoi Yun Yu O et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and incidence of inflammatory bowel disease among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *British Medical Journal*. 2018; 360: k872. doi: 10.1136/bmj.k872
  22. Yazbeck R., Howarth G.S., Geier M.S., Demuth H.U., Abbott C.A. Inhibiting dipeptidyl peptidase activity partially ameliorates colitis in mice. *Front Biosci*. 2008; 13: 6850-6858. doi: 10.2741/3193
  23. Karhus M.L., Bronden A., Roder M.E. et al. Remission of bile acid malabsorption symptoms following treatment with the glucagon-like peptide 1 receptor agonist liraglutide. *Gastroenterology*. 2019; 157: 569-571.
  24. Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med*. 2017; 376: 2566-2578.
  25. Ford A.C., Moayyedi P., Chey W.D., Harris L.A., Lacy B.E. et al. American College of Gastroenterology monograph on management of irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol*. 2018; 113: 1-18. doi: 10.1038/s41395-018-0084-x
  26. Petri A., Sabin K. Naglyadnaya meditsinskaya statistika. M: GEOTAR-Media; 2021. 224 (in Russian).