

Эффективность и безопасность аутопробиотической терапии у пациентов с сахарным диабетом второго типа

В. И. Симаненков, д.м.н., проф. кафедры внутренних болезней клинической фармакологии и нефрологии¹
Н. В. Бакулина, д.м.н., проф. кафедры внутренних болезней клинической фармакологии и нефрологии¹
С. В. Тихонов, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней клинической фармакологии и нефрологии¹
Е. И. Ермоленко, д.м.н., проф.², проф. кафедры медицинской микробиологии¹
В. Д. Декканова, ст. лаборант¹
М. П. Котылева, научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии²
Н. С. Лавренова, научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии²
Л. С. Воропаева, аспирант, лаборант-исследователь отдела молекулярной микробиологии²
М. Д. Коржева, ассистент кафедры внутренних болезней клинической фармакологии и нефрологии¹
А. Н. Суворов, д.м.н., проф.^{2,3}, член-корр. РАН
А. Н. Цапиева, научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии²

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Efficacy and safety of autoprobiotic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus

V. I. Simanenkova, N. V. Bakulina, S. V. Tikhonov, E. I. Ermolenko, V. D. Dekkanova, M. P. Kotyleva, N. S. Lavrenova, L. S. Voropaeva, M. D. Korzheva, A. N. Suvorov, A. N. Tsapieva

North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg State University; Saint Petersburg, Russia

Резюме

В оригинальной статье приводятся результаты исследования с участием 12 пациентов с СД 2 типа, которым проводилась 14-дневная терапия промышленным пробиотиком, содержащим штаммы *E. faecium* L3, или аутопробиотической закваской на основе собственных энтерококков пациента. Терапия промышленным штаммом *E. faecium* L3 и аутопробиотиком на основе аутоштамма *E. faecium* характеризовалась примерно одинаковым влиянием на выраженность гастроэнтерологических жалоб и количественно-качественные характеристики кишечной микробиоты. В группе пациентов, получающих аутоштамм *E. faecium*, отмечалось достоверное снижение уровня С-реактивного белка.

Ключевые слова: аутопробиотическая терапия, аутопробиотики, пробиотики, дисбиоз, дисбактериоз, сахарный диабет второго типа, ожирение, *E. faecium*, *E. faecium* L3.

Summary

The original article presents the results of a study in which 12 patients with DM type 2 received 14-day therapy with an industrial probiotic (*E. faecium* L3 strains) or autoprobiotic (patient's own *E. faecium*). Therapy with the industrial probiotic and autoprobiotic had approximately the same effect on the severity of gastroenterological complaints and the quantitative/qualitative characteristics of the intestinal microbiota. In the group of *E. faecium* autostrain, there was a significant decrease of C-reactive protein.

Key words: autoprobiotic therapy, autoprobiotics, probiotics, dysbiosis, type 2 diabetes mellitus, obesity, *E. faecium*, *E. faecium* L3.

Введение

В XXI веке человечество столкнулось с пандемией неинфекционных заболеваний – ожирением и сахарным диабетом второго типа (СД 2 типа). Для обозначения данной проблемы в медицинской литературе нередко используется термин *diabesity* (англ. diabetes – диабет и obesity – ожирение) [1].

Эпидемиологические исследования демонстрируют, что частота встречаемости ожирения с 1975 по 2014 год утроилась. В 2014 году морбидное ожирение диагностировалось у 2,3 % мужчин и 5,0 % женщин. По прогнозу Всемирной организации

здравоохранения (ВОЗ), к 2025 году 6 % мужчин и 9 % женщин будут страдать данным вариантом ожирения [2].

Схожие тенденции роста заболеваемости отмечаются и для СД 2 типа. К 2030 году распространенность преддиабета составит 8 %, СД 2 типа – 10 %, таким образом, около 20 % населения будут иметь нарушение углеводного обмена [3].

В российском эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ было продемонстрировано, что индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² имеют около 30 % населения, СД 2 типа стра-

дают 4,6 % россиян [4]. По данным масштабного отечественного исследования NATION, СД 2 типа диагностируется лишь 54 % пациентов с данным заболеванием, таким образом, реальная распространенность СД 2 типа в РФ находится на уровне 6 % [5].

Наиболее значимыми последствиями ожирения и СД 2 типа являются возникающие системные сосудистые осложнения – поражение сосудов печени, магистральных сосудов сердца и головного мозга, приводящее к развитию инфарктов и инсультов, инвалидизации и преждевременной смертности пациентов [6].

Классический подход к терапии данных заболеваний включает использование немедикаментозных методов (диетотерапия, интенсификация физической активности, психотерапия), фармакотерапию и бариатрическую метаболическую хирургию.

Основной целью лечения пациентов с ожирением является снижение веса и коррекция имеющихся метаболических нарушений. Эффективность подходов по лечению ожирения не является одинаковой. Диетотерапия и изменение образа жизни позволяют снизить вес на 3–8 %, дополнительное использование фармакологических препаратов – на 10–12 %, хирургические методы лечения – на 30–35 % [7]. Стабильное снижение избыточного веса пациента на 3–5 % благоприятно влияет на обмен глюкозы и улучшает течение СД 2 типа [6].

На территории Российской Федерации одобрено применение лишь трех лекарственных препаратов для лечения ожирения: ингибитора липаз в желудочно-кишечном тракте (орлистат), агониста рецепторов к глюкагоноподобному пептиду-1 (ГПП-1), (лираглутид) и препарата центрального действия (сIBUTРАМИН). Даже в случае эффективной терапии данными лекарственными средствами у пациентов имеется высокий риск рикошетного набора веса и нарастания метаболических нарушений.

Для лечения пациентов с СД 2 типа используются следующие фармакологические агенты: препараты сульфонил мочевины, глиниды, бигуаниды, тиазолидиндионы, ингибиторы α -глюкозидаз, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера второго типа и инсулины [6]. Перечисленные классы лекарственных препаратов имеют неодинаковую эффективность, на фоне их применения потенциально могут развиваться различные нежелательные лекарственные реакции.

Бариатрические хирургические вмешательства приводят к выраженному снижению веса у пациентов с морбидным ожирением, в ряде си-

туаций вызывая ремиссию СД 2 типа. В соответствии с современными рекомендациями бариатрическое хирургическое вмешательство может применяться у пациентов с ИМТ выше 40 кг/м², у пациентов с ИМТ 30–35 кг/м² и ассоциированными с ожирением заболеваниями, у пациентов с ИМТ 30–35 кг/м² и тяжелым течением СД 2 типа. Ограничения более активного использования данного метода лечения у пациентов с ожирением и СД 2 типа связаны с высокой стоимостью и риском развития осложнений. Так, у пациентов, перенесших оперативные вмешательства с шунтирующим компонентом, имеются риски развития мальадсорбции, витаминно-белковой недостаточности, что требует пожизненного сопровождения таких больных [5].

Влияние микробиоты на течение СД 2 типа и ожирения

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), печень и поджелудочная железа оказывают значимое влияние на пищевое поведение человека, а также на процессы, происходящие в жировой ткани за счет регулирования потока нутриентов, бактериальных метаболитов, желчных кислот и кишечных гормонов, в частности инкретинных. Важную регулирующую роль в этих процессах играет микробиота ЖКТ [8]. Длительная параллельная эволюция человека и его микробиоты способствовала созданию согласованной симбиотической системы, участвующей в реализации множества физиологических функций, таких как энергетический обмен, метаболическая сигнализация, функционирование иммунной системы и регулирование работы кишечника [9].

Результаты многочисленных доклинических и клинических исследований продемонстрировали связь между качественными и количественными характеристиками микробиоты и ожирением, метаболическим синдромом, СД 2 типа [10–13]. В развитии инсулинорезистентности важную роль играет повышение сывороточной концентрации аминокислот с разветвленной боковой

цепью, наблюдающееся при пролиферации бактерий *Prevotella copri* и *Bacteroides vulgatus* в кишечнике [5]. У пациентов с преддиабетом и СД 2 типа отмечается снижение концентрации бутират-продуцирующих бактерий, а также концентрации грамотрицательной анаэробной бактерии *Akkermansia muciniphila*. В работе M. Yassour *et al.* было продемонстрировано, что снижение *Akkermansia muciniphila* возникает в преддверии СД 2 типа [14]. *Akkermansia muciniphila* потенциально обладает протективным действием в плане развития метаболических нарушений при ожирении. Повышенные концентрации данной бактерии отмечаются у людей с избыточным весом и ожирением, имеющих метаболически здоровый фенотип, по сравнению с пациентами, имеющими какие-либо метаболические расстройства, в частности СД 2 типа. Высокие кишечные концентрации *Akkermansia muciniphila* ассоциированы с более выраженной эффективностью диетотерапии в плане снижения веса и улучшением гомеостаза глюкозы [15].

В ряде работ продемонстрировано, что сахароснижающие препараты, в частности метформин, оказывают благоприятное влияние на состав кишечной микрофлоры, что может рассматриваться в качестве потенциального механизма действия данной молекулы при сахарном диабете [16].

Потенциальные механизмы влияния кишечной микробиоты на течение ожирения, инсулинорезистентности и СД 2 типа представлены в таблице 1.

Кишечная микробиота влияет на течение ожирения, инсулинорезистентности и СД 2 типа за счет следующих механизмов:

1. получение дополнительной энергии из неперевариваемых пищевых волокон;
2. изменение гормональной активности ЖКТ, в частности снижение синтеза и продукции пептида-YY и ГПП-1;
3. изменение активности цАМФ-зависимой протеинкиназы и индуцированного натошак фактора адипоцитов (FIAF, fasting induced

Таблица 1
Эффективность пробиотической терапии у пациентов с ожирением и СД 2 типа, по результатам метаанализа Н. Koutnikova et al. 2019 года [17]

Влияние на вес	
Пациенты с нормальным весом	Нет достоверного влияния
Пациенты с избыточным весом	Снижение массы тела на 0,94 кг Снижение индекса массы тела на 0,55 кг/м ² Снижение окружности талии на –1,31 см Снижение площади висцеральной жировой ткани на 6,30 см ²
Пациенты с ожирением	Нет достоверного влияния
Влияние на обмен глюкозы	
Здоровые	Нет достоверного влияния
Предиабет	Нет достоверного влияния
СД 2 типа	Снижение тощачковой глюкозы на –0,66 ммоль/л Снижение гликированного гемоглобина на –0,28% Снижение инсулина на –1,66 мЕд/л

- adipose factor), ответственных за окисление свободных жирных кислот;
4. негативное влияние на плотные контакты слизистой ЖКТ, что обуславливает повышение проницаемости слизистой;
 5. поступление эндотоксинов, в частности липополисахарида, в системный кровоток с последующими развитием эндотелиальной дисфункции и системного воспаления;
 6. функциональные и структурные изменения печеночной ткани (жировая дистрофия), сопровождающиеся уменьшением детоксикационного потенциала печени, стимуляцией глюконеогенеза и синтеза холестерина;
 7. изменение пула желчных кислот, оказывающих в норме регуляторное влияние на пищевое поведение и метаболические процессы в организме посредством взаимодействия с FXR и TGR-5 – рецепторами.

Эффективность и безопасность пробиотиков у пациентов с ожирением и СД 2 типа

Учитывая недостаточность эффективных и безопасных терапевтических стратегий, коррекция микробиоты может стать новым подходом лечения ожирения, СД 2 типа и других метаболических расстройств.

На лабораторных животных были продемонстрированы эффективность

и безопасность ряда пробиотических агентов. Штаммы *Akkermansia muciniphila* благоприятно влияли на метаболизм глюкозы у лабораторных животных [5]. Генетически модифицированная бактерия *Lactococcus lactis*, продуцирующая ГПП-1, продемонстрировала эффективность и безопасность в доклинических исследованиях.

Эффективность и безопасность терапии пробиотиками активно изучаются и в клинических исследованиях.

В базе данных Medline имеется около 100 рандомизированных клинических исследований (РКИ) и 16 метаанализов, посвященных изучению эффективности и безопасности пробиотической терапии у пациентов с ожирением, и 92 РКИ и 41 метаанализ, посвященные применению пробиотиков при СД 2 типа.

В метаанализе L. Caifeng et al. оценивалось влияние различных пробиотических штаммов на течение СД 2 типа. В анализ было включено 12 РКИ, проведенных в 2012–2016 годы. В проведенном метаанализе было продемонстрировано достоверное влияние пробиотических штаммов *Bifidobacterium lactis* BB-12 и *Lactobacillus acidophilus* LA-5 на уровень тощачковой глюкозы у пациентов с СД 2 типа.

В метаанализе Н. Koutnikova et al. 2019 года, включившем около ста РКИ с общим количеством пациентов более 6 тысяч, оценивалась эффективность различных пробиотических штаммов

и их комбинаций у пациентов с избыточным весом, ожирением, преддиабетом и СД 2 типа [17].

Результаты метаанализа Koutnikova H. et al. от 2019 года представлены в таблице 1.

Продemonстрированные в работе Н. Koutnikova et al. эффекты в большей степени наблюдались при использовании комбинированных препаратов, содержащих несколько пробиотических штаммов. Наибольшая эффективность отмечалась при использовании штаммов *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Streptococcus salivarius subsp. thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii*.

Недостаточная и непродолжительная эффективность пробиотиков может быть связана с тем, что промышленные штаммы являются чужеродными для экологической системы кишечника, что мешает реализации их терапевтического потенциала и обуславливает их транзитное нахождение в организме человека.

Учитывая описанные недостатки промышленных пробиотических штаммов, видится целесообразным исследование эффективности и безопасности аутопробиотической терапии у пациентов с ожирением и СД 2 типа.

Медицинская технология «аутопробиотическая терапия» является методом коррекции дисбиотических расстройств путем перорального приема средства, содержащего культуру кишечных аутоштаммов. Применение аутобактерий позволяет персонализировать пробиотическую терапию, что способствует повышению ее эффективности и безопасности ввиду иммунологической толерантности к собственным бактериям и большей адаптации индигенных представителей микробиоты к условиям существования в организме хозяина.

Метод аутопробиотической поддержки является запатентованным подходом профилактики и лечения дисбиотических расстройств и различных заболеваний. В последние годы сотрудниками ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» и ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» были проведены исследования, про-

Таблица 2

Динамика лабораторных биохимических показателей участников исследования из группы аутопробиотической терапии

Биохимические показатели	До начала терапии	Через 14 дней после окончания терапии	Достоверность
АЛТ	19,0 ± 4,5	16,1 ± 6,0	p > 0,05
АСТ	20,1 ± 4,3	19,6 ± 4,1	p > 0,05
ЩФ	57,8 ± 24,2	59,5 ± 22,2	p > 0,05
ГТПП	27,6 ± 5,2	34,8 ± 6,9	p > 0,05
Общий билирубин	8,8 ± 3,3	8,51 ± 4,70	p > 0,05
Прямой билирубин	2,8 ± 0,6	2,6 ± 0,9	p > 0,05
Альбумин	44,5 ± 11,7	45,3 ± 13,0	p > 0,05
Глюкоза	7,2 ± 1,3	7,3 ± 1,6	p > 0,05
Инсулин	11,2 ± 3,1	10,3 ± 2,7	p > 0,05
ЛДГ	185,16 ± 37,00	159,0 ± 41,1	p > 0,05
ТГ	3,4 ± 0,7	3,5 ± 0,5	p > 0,05
Общий холестерин	6,7 ± 1,2	6,69 ± 1,50	p > 0,05
ЛПНП	4,4 ± 0,7	4,4 ± 0,8	p > 0,05
ЛПВП	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,4	p > 0,05
СРБ	2,61 ± 0,6	2,15 ± 0,4	p < 0,05

демонстрировавшие эффективность аутопробиотической терапии у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК), постинфекционным СРК, внебольничной пневмонией, воспалительными заболеваниями кишечника, заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori* [18].

Материалы и методы

В пилотном исследовании приняли участие 12 пациентов (10 женщин и 2 мужчин) среднего возраста (52 ± 4,7 года) с СД 2 типа, которым проводилась терапия аутопробиотической закваской на основе собственных энтерококков по 50 мл 8,5 lg колониеобразующих единиц на 1 мл два раза в день курсом 14 дней.

Критерии включения в исследование:

- мужчины и женщины в возрасте от 45 до 60 лет;
- окружность талии (ОТ) ≥ 80 см для женщин и ≥ 94 см для мужчин;
- дислипидемия, стабильная терапия статинами не менее 3 месяцев до включения в исследование;
- гипертоническая болезнь, стабильная антигипертензивная терапия не менее 3 месяцев до включения в исследование;
- СД 2 типа на фоне диетотерапии или стабильной терапии метформином на протяжении 3 месяцев.

Критерии не включения в исследование:

- сахарный диабет первого типа;
- прием сахароснижающих препаратов, кроме метформина, на момент начала исследования;
- неконтролируемая артериальная гипертензия, требующая коррекции антигипертензивной терапии, на момент включения в исследование;
- дислипидемия, требующая коррекции гиполипидемической терапии, на момент начала исследования;
- ишемическая болезнь сердца (ИБС), в том числе ИМ в анамнезе;
- нарушения ритма и проводимости, требующие медикаментозной коррекции;

- хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса.

На этапе включения в исследование у всех пациентов были получены образцы стула, которые использовались для изучения микробиоценоза кишечника методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с флуоресцентной детекцией результатов амплификации в режиме реального времени. У больных группы вмешательства из первого образца фекалий выделялись аутоштаммы энтерококков для приготовления закваски.

После отбора индивидуальных колоний на селективных питательных средах получили чистую бактериальную культуру *E. faecium*, из которой была выделена ДНК, осуществлена ПЦР с целью точного определения вида микроорганизма и выявления генетических детерминант патогенности. Штаммы с наличием генов детерминант патогенности были отбракованы. Отобранные индивидуальные штаммы *E. faecium* были использованы для приготовления персонализированного продукта, предназначенного для восстановления и (или) поддержания индивидуального микробиоценоза.

Персонализированные штаммы энтерококка также были помещены в криогенный депозитари, что обеспечило возможность повторного приготовления аутопробиотической закваски в будущем и проведения дополнительного курса терапии.

Аутопробиотическая терапия и терапия промышленным штаммом *Enterococcus faecium* L3 осуществлялись на протяжении 14 дней.

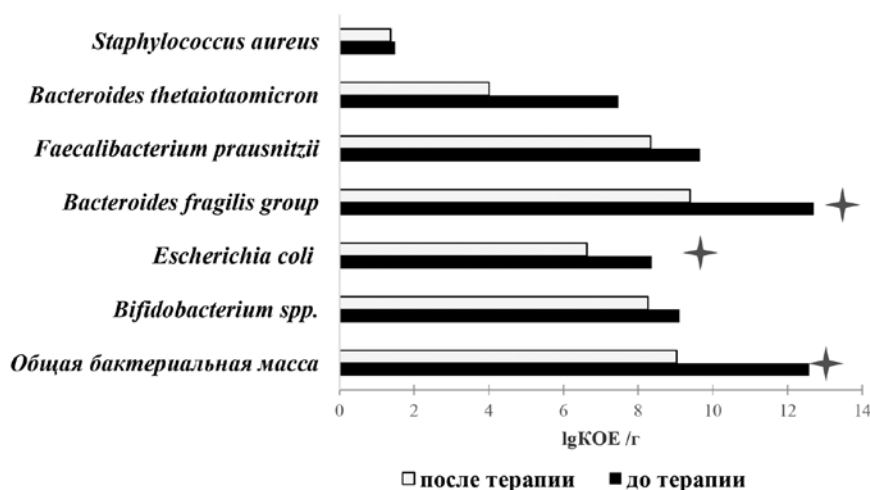
Полимеразная цепная реакция образца стула в режиме реального времени осуществлялась на этапе включения пациентов в исследование и через 2 недели после окончания пробиотической или аутопробиотической терапии с целью изучения динамики изменения кишечной микробиоты.

ПЦР в режиме реального времени с флуоресцентно-мечеными зондами Taqman проводилась на приборе Bio-Rad с использованием наборов реагентов «Колонофлор-16» («Альфа-Лаб», Россия). Данная методика позволяет выявить и количественно оценить облигатных и условно патогенных представителей микробиоты: *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium difficile*, *Enterococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Escherichia coli enteropathogenic*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Faecali-*

Таблица 3

Количественная оценка состава микробиоты кишечника у пациентов с СД 2 типа до и после курса аутопробиотической терапии

Пациент	Общая бактериальная масса	<i>Lactobacillus</i> spp.	<i>Bifidobacterium</i> spp.	<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacteroides fragilis</i> group	<i>Faecalibacterium</i> <i>prausnitzii</i>	<i>Clostridium</i> <i>perfringens</i>	<i>Bacteroides</i> <i>thetaiotaomicron</i>	<i>Enterobacter</i> spp. <i>Citrobacter</i> spp.
Группа аутопробиотической терапии до лечения									
№ 1	6×10^{11}	$< 10^5$	2×10^9	8×10^6	2×10^{11}	1×10^9	5×10^5	2×10^7	7×10^7
№ 2	5×10^9	$< 10^5$	9×10^8	1×10^9	1×10^{14}	4×10^7	0	3×10^9	0
№ 3	6×10^{11}	$< 10^5$	2×10^8	1×10^8	6×10^{11}	6×10^8	0	7×10^7	0
№ 4	6×10^{13}	$< 10^5$	1×10^9	2×10^8	1×10^{13}	4×10^9	0	3×10^8	2×10^7
№ 5	5×10^{12}	$< 10^5$	2×10^{10}	1×10^9	5×10^{12}	6×10^{11}	0	0	0
№ 6	1×10^{13}	$< 10^5$	3×10^9	6×10^7	2×10^{12}	1×10^{10}	0	6×10^9	2×10^7
Группа аутопробиотической терапии после лечения									
№ 1	6×10^9	$< 10^5$	1×10^9	7×10^6	2×10^{11}	8×10^8	0	5×10^6	0
№ 2	2×10^9	$< 10^5$	2×10^8	4×10^8	2×10^9	1×10^7	0	1×10^8	0
№ 3	1×10^9	$< 10^5$	2×10^8	3×10^6	1×10^9	6×10^7	0	8×10^6	0
№ 4	4×10^7	$< 10^5$	2×10^7	4×10^6	2×10^9	1×10^9	0	3×10^6	1×10^7
№ 5	5×10^9	$< 10^5$	1×10^{10}	1×10^8	1×10^9	4×10^9	0	1×10^9	0
№ 6	5×10^{10}	$< 10^5$	2×10^9	6×10^7	2×10^9	2×10^8	0	2×10^8	2×10^7
Достоверность	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Рисунок. Влияние аутопробиотической терапии на микробиоценоз кишечника больных с СД 2 типа. Примечание: * – достоверные отличия; $p < 0,05$.

bacterium prausnitzii, *Proteus mirabilis/vulgaris*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida* spp., *Clostridioides difficile*, *Clostridium perfringens*, *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., а так же общее количество бактерий.

С целью оценки влияния проводимой терапии на метаболические процессы в организме до назначения и через 14 дней после окончания курса

лечения у пациентов забиралась кровь для проведения биохимического исследования с целью определения концентрации аланинаминотрансферазы (АЛАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутаминтранспептидазы (ГГТ), фракций билирубина, альбумина, глюкозы, инсулина, лактата дегидрогеназы (ЛДГ), триглицеридов, общего холестерина, липопротеидов

низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), С-реактивного белка (СРБ).

Для оценки выраженности основных гастроэнтерологических жалоб использовались 4-балльные аналоговые шкалы: 0 – отсутствие симптома, 1 – симптом слабой интенсивности, 2 – симптом средней интенсивности, 3 – симптом выраженной интенсивности, 4 – крайне сильная, нестерпимая симптоматика.

Полученные результаты

Аутопробиотическая терапия хорошо переносилась, нежелательные лекарственные реакции у участников исследования не возникали.

На фоне проводимого лечения у пациентов из группы вмешательства достоверно снижалась выраженность метеоризма с 2,6 до 1,5 балла, увеличивалась частота стула с 1,2 до 1,7 раза в сутки.

Динамика лабораторных биохимических показателей пациентов, получивших аутопробиотическую терапию, представлена в таблице 2.

После проведенной терапии достоверное снижение концентрации

СРБ отмечалось в группе аутопробиотической терапии, изменения других показателей в обеих группах были недостоверны, что может быть связано с малым количеством наблюдений.

Количественная оценка состава микробиоты кишечника у пациентов с СД 2 типа до и после 14-дневного курса аутопробиотической терапии, оцениваемая при помощи ПЦР в режиме реального времени, представлена в таблице 3 и на рисунке.

В группе промышленного пробиотика *Enterococcus faecium* L3 также отмечалось достоверное уменьшение общей бактериальной нагрузки, достоверное уменьшение концентрации *Escherichia coli* и *Bacteroides fragilis* group.

Заключение

В проведенном исследовании терапия промышленным штаммом *E. faecium* L3 и аутопробиотиком на основе аутоштамма *E. faecium* характеризовалась примерно одинаковой эффективностью.

Препараты в равной степени уменьшали выраженность метеоризма и увеличивали частоту стула, кроме того, обладали схожим влиянием на кишечную микробиоту. Так, в группе вмешательства и в контрольной группе отмечалось достоверное снижение общей бактериальной массы, *E. coli* и *Bacteroides fragilis* group.

Достоверного влияния проводимого лечения на большинство биохимических показателей у пациентов выявлено не было, однако отмечалось статистически значимое снижение СРБ.

На основании полученных данных складывается впечатление о позитивном влиянии аутопробиотической терапии на выраженность гастроэнтерологических жалоб у пациентов с СД 2 типа. Отсутствие достоверной положительной динамики по большинству лабораторных биохимических показателей может быть связано с малым размером выборки и непродолжительным периодом лечения. При этом выявленное уменьшение концентрации СРБ у пациентов после аутопробиотической

терапии, достоверное снижение титра условно патогенных бактерий в образцах стула может свидетельствовать о потенциальном благоприятном влиянии аутопробиотической терапии на течение СД 2 типа. Коррекции микробиоты кишечника может обуславливать уменьшение выраженности системного воспаления, маркером которого является СРБ, что впоследствии потенциально может приводить к уменьшению инсулинорезистентности и улучшению метаболизма глюкозы.

СД 2 типа является крайне распространенным заболеванием со сложным патогенезом. Уменьшение продолжительности жизни и снижение ее качества, большой процент инвалидизации больных СД 2 типа актуализируют поиск новых путей профилактики и комплексной терапии. Коррекция микробиоты кишечника может стать эффективным подходом лечения, поскольку дисбиоз является не только фоном, предрасполагающим к развитию СД 2 типа, но и пусковым, а также модифицирующим течение заболевания фактором.

Потенциально эффективными подходами к нормализации гомеостаза глюкозы посредством влияния на кишечный микробиом могут являться: разработка персонализированного питания; поиск «идеального» пробиотического штамма или их комбинаций; использование генетически модифицированных бактерий, продуцирующих вещества, регулирующие пищевое поведение и метаболизм глюкозы; изобретение способов доставки пропионата и метформина в проксимальный отдел толстой кишки; фекальная трансплантация.

Повторяющиеся курсы аутопробиотической терапии могут стать новым эффективным подходом к терапии СД 2 типа и его осложнений, что требует дальнейшего изучения эффективности и безопасности данного терапевтического воздействия. Бесспорным преимуществом аутопробиотической терапии являются ее безопасность и возможность введения аутопробиотиков более короткими курсами.

Список литературы

- Sanjay K. Diabetes. J Pak Med Assoc. 2013. N63 (4). P. 532.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. Lancet. 2016. N387 (10026). P. 1377–1396.
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res Clin Pract. 2019. P. 157–107843.
- Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. N6 (13). С. 4–11.
- Деодов И. И., Мельниченко Г. А., Шестакова М. В. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (Лечение морбидного ожирения у взрослых). Ожирение и метаболизм. 2018. N15. P. 53–70.
- ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2019. Russian Journal of Cardiology. 2020. N25 (4). P. 1–3839. (In Russ.)
- Courcoulas AP, Christian NJ, Belle SH, et al. Weight change and health outcomes at 3 years after bariatric surgery among individuals with severe obesity. JAMA. 2013. N310 (22). P. 2416–2425.
- Courcoulas AP, Christian NJ, Belle SH, et al. Weight change and health outcomes at 3 years after bariatric surgery among individuals with severe obesity. JAMA. 2013. N310 (22). P. 2416–2425.
- Brunkwall L, Orho-Melander M. The gut microbiome as a target for prevention and treatment of hyperglycaemia in type 2 diabetes: from current human evidence to future possibilities. Diabetologia. 2017. N60 (6). P. 943–951.
- Ley R.E., Turnbaugh P., Klein S., et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. Nature. 2006. N444. P. 1022–3.
- Turnbaugh P. J., Hamady M., Yatsunenko T., et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. Nature. 2009. N457. P. 480–4.
- Wu X. Molecular characterisation of the faecal microbiota in patients with type II diabetes. Curr Microbiol. 2010. N61. P. 69–78.
- Egshatyan L., Kashtanova D., Popenko A., et al. Gut microbiota and diet in patients with different glucose tolerance. Endocr Connect. 2016. N5 (1). P. 1–9.
- Yassour M., Lim M.Y., Yun H.S., et al. Sub-clinical detection of gut microbial biomarkers of obesity and type 2 diabetes. Genome Med. 2016. N8 (1). P. 17.
- Dao MC, Everard A, Aron-Wisniewsky J, et al. Akkermansia muciniphila and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. Gut. 2016. N65. P. 426–436. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308778.
- Forslund K., Hildebrand F., Nielsen T., et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. Nature. 2015. N528. P. 262–266.
- Koutnikova H, Genser B, Monteiro-Sepulveda M, et al. Impact of bacterial probiotics on obesity, diabetes and non-alcoholic fatty liver disease related variables: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ Open. 2019. N9 (3). e017995.
- Соловьева О. И., Симаненков В. И., Суворов А. Н. и др. Использование пробиотиков и аутопробиотиков в лечении синдрома раздраженной толстой кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. N143 (7). P. 115–120.

Для цитирования: Симаненков В. И., Бакулина Н. В., Тихонов С. В., Ермоленко Е. И., Декканова В. Д., Котылева М. П., Лавренова Н. С., Воропаева Л. С., Коржева М. Д., Суворов А. Н., Цапиева А. Н. Эффективность и безопасность аутопробиотической терапии у пациентов с сахарным диабетом второго типа. Медицинский алфавит. 2020; (30): 48–53. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-30-48-53>.

For citation: Simanenkova V. I., Bakulina N. V., Tikhonov S. V., Ermolenko E. I., Dekkanova V. D., Kotyleva M. P., Lavrenova N. S., Voropaeva L. S., Korzheva M. D., Suvorov A. N., Tsapieva A. N. Efficacy and safety of autoprobiotic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Medical alphabet. 2020; (30): 48–53. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-30-48-53>.