

Опыт использования пробиотического комплекса в лечении больных сахарным диабетом 2 типа

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Представлены результаты рандомизированного, открытого контролируемого, одноцентрового исследования в котором у больных сахарным диабетом 2 типа изучалась метаболическая эффективность и безопасность применения в течение одного месяца биологически активной добавки к пище «Бактистатин» в составе комбинированной сахароснижающей и гиполипидемической терапии (тройная терапия) по сравнению с терапией метформином и симвастатином (двойная терапия). Показано, что тройная терапия обладает метаболически нейтральным действием на липидный и углеводный профиль и не вызывает серьезных нежелательных явлений. Двойная терапия снижает в микробиоте кишечника лактобактерии, что расценено как признак дисбиоза I степени. Использование биологически активной добавки к пище с пре- и пробиотическим действием совместно с метформином и симвастатином предупреждает дисбиоз кишечника. Однако «платой» за сдвиг количественного равновесия флоры кишечника даже в рамках референтных значений у этих больных явилась клиническая симптоматика (отрыжка, боль в животе, чувство неполного опорожнения кишечника и императивные позывы на дефекацию), что, по-видимому, указывает на отсутствие необходимости длительного лечения данным пробиотиком на фоне терапии метформином и симвастатином. Лечение больных сахарным диабетом 2 типа пробиотиками должно проводиться строго по показаниям. Продолжение исследований в направлении клинической и лабораторной эффективности и безопасности представленных сегодня на рынке пробиотиков, уточнение механизмов их действия, сравнение разных режимов лечения позволит расширить понимание сложной взаимосвязи между кишечной микрофлорой и хронической гипергликемией и послужит стимулом для разработки нового эффективного терапевтического подхода для лечения пациентов, страдающих сахарным диабетом.

Ключевые слова: биологически активные добавки к пище, бактистатин, сахарный диабет, диабет 2 типа, дисбиоз кишечника, дислипидемия, пробиотик, статины, комбинированная сахароснижающая терапия, гиполипидемическая терапия.

Введение. Использование метагеномного анализа подтверждает гипотезу об участии кишечной микробиоты в генезе сахарного диабета (СД) 2 типа [28], несмотря на выявление разных нарушений количественного и качественного состава микрофлоры кишечника [8, 23, 24, 29, 32]. Сегодня не подлежит сомнению способность кишечной микробиоты участвовать в механизмах развития и прогрессирования СД 2 типа и его осложнений посредством влияния на массу тела, метаболизм желчных кислот, провоспалительную активность, инсулинорезистентность и модуляцию гормонов кишечника [24].

Ряд терапевтических стратегий в лечении СД 2 типа был предложен и осуществлен за несколько последних десятилетий с определенной степенью успеха. Однако защита обеспеченная этими терапевтическими стратегиями, явилась неполной, так как у части наших пациентов все равно развиваются микро- и макрососудистые осложнения [1]. Вышеизложенные факты диктуют необходимость поиска нового подхода к управлению СД 2 типа. Моделирование микробиоты кишки с использованием в составе комплексной терапии средств с пре- и пробиотическим действием возможно даст преимущества при контроле за СД 2 типа [27].

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность использования биологически активной добавки к пище (БАД) «Бактистатин» в сочетании с метформином и симвастатином в комплексной терапии больных СД 2 типа.

Материалы и методы. В 2006–2007 гг. проведено исследование, в ходе которого под наблюдением находилось 20 пациентов (14 мужчин и 6 женщин), страдающих СД 2 типа и медианой возраста 53 года. Пациенты были распределены на две группы в зависимости от получаемой терапии (табл. 1).

До включения в исследование все пациенты подписали информированное согласие. Исходно они принимали пероральную сахароснижающую терапию (метформин) в средней терапевтической дозе, которая в дальнейшем не титровалась. После первичного

Таблица 1
Характеристика обследованных групп

Показатель	1-я группа, n=11	2-я группа, n=9	p
Пол (м/ж)	9/2	5/4	0,20
Возраст, лет	51 [47; 58]	54 [48; 60]	0,65
Длительность СД 2 типа, лет	5 [3; 11]	4 [2; 6]	0,29

обследования, выявления гиперхолестеринемии и определения степени риска сердечно-сосудистых осложнений им случайным образом (рандомизацию больных проводили методом последовательных номеров) было назначено лечение симвастатином 20 мг/сутки (1-я группа) либо симвастатином 20 мг/сутки в сочетании с БАД «Бактистатин» в дозе 2 капсулы по 2 раза в день во время еды (2-я группа).

Одна капсула БАД «Бактистатин» содержит стерилизованную высушенную бесклеточную культуральную жидкость *Bacillus subtilis* штамм 3 в количестве 200 мг, природный алюмосиликат цеолит – 195 мг, гидролизат соевой муки – 100 мг, стеарат кальция или аэросил – 5 мг [16].

Указанные группы пациентов были обследованы трехкратно: 1-й визит до начала лечения, 2-й визит через 1 месяц после начала комбинированной терапии, 3-й визит – через 2 месяца после второго визита.

Для оценки липидного профиля определяли общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП) ферментативным методом на анализаторе «FP-901». Определение вышеуказанных параметров проводили в сыворотке крови, взятой после 8 ч голодания.

Содержание гликированного гемоглобина в цельной венозной крови определяли хроматографическим методом.

Материалом для изучения показателей кишечной микрофлоры явились фекалии, взятые из последней порции калового цилиндра. Фекалии в количестве 1 г отбирались в пробирку с 9 мл стерильной среды «СКС-199» и в течение 1,5 ч доставлялись в микробиологическую лабораторию, где готовился гомогенат, а в последующем – ряд десятикратных серийных разведений от 10^{-2} до 10^{-11} , после чего из каждого разведения материал засеивали по 0,1 мл на чашки с питательными средами.

Чашки с посевами для выделения аэробных бактерий помещали в термостат и инкубировали при 37°C в течение двух суток, а чашки со средой Сабуро оставляли после этого ещё на двое суток при комнатной температуре.

Чашки с посевами на питательных средах для выделения анаэробных микроорганизмов помещали в микроанаэроостат, который заполняли анаэробной газовой смесью и инкубировали в термостате при 37°C в течение трёх суток. После инкубации посевов в термостате все типы выросших колоний подсчитывали и проводили микроскопию. Подсчёт количества каждого вида микроорганизмов в 1 г материала проводили по формуле:

$$M = N \times 10^{n+1},$$

где М – число микробов в 1 г; N – количество выросших колоний на чашке; n – степень разведения материала.

Анализ характера роста микроорганизмов на элективных питательных средах (SS-агар, агар Эндо-

ГРМ, Левина-ГРМ, Сабуро, желточно-солевой агар) позволял провести идентификацию основных представителей аэробов до рода, а на селективных (среды «Клебсиелла 5-АСК» и «Протеус-ППМ») – до вида. Со среды «Эндо-ГРМ» отсеивали лактозоотрицательные и доминирующие лактозоположительные колонии для дифференциации кишечных палочек, цитробактера, энтеробактера и других условно-патогенных энтеробактерий. Идентификацию выделенных бактерий осуществляли общепринятыми в микробиологической практике методами.

У пациентов помимо показателей углеводного и липидного обмена, микробиологических параметров оценивали клинические признаки дисбиоза кишечника со стороны желудочно-кишечного тракта (снижение или отсутствие аппетита, тошнота, рвота, металлический привкус во рту, тупая или схваткообразная боль в животе, боль самостоятельная или при пальпации, отрыжка, аэрофагия, урчание, вздутие живота, чувство неполного опорожнения кишечника, императивные позывы на дефекацию, запор, понос, чередование запора и поноса) и возможные кожные его проявления (заеды, сухость кожи, кожный зуд, аллергические кожные реакции).

Результаты представлены в виде Me [Нк; Вк], где Me – медиана, Нк – нижний квартиль; Вк – верхний квартиль или в виде % (абс.), где % – относительная частота качественного признака в процентах, абс. – абсолютное значение качественного признака. При сравнении независимых групп использовали U-критерий Манна-Уитни, для связанных групп – критерий Вилкоксона. Сравнение качественных признаков в двух связанных и независимых выборках проводили при проверке нулевой статистической гипотезы о равенстве относительных частот в двух популяциях, используя «Вероятностный калькулятор» программы «Statistika». Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [7].

Результаты и их обсуждение. Исходно в обследованных группах показатели липидного и углеводного обмена не отличались (табл. 2). На фоне проведенного лечения уровень холестерина и триглицеридов статистически значимо ($p > 0,05$) снизился как в 1-й, так и во 2-й группе, но между собою данные показатели после лечения не различались. Подобная закономерность прослеживалась и для углеводного обмена: исходно показатели гликемии и гликированного гемоглобина существенно не отличались, после месяца терапии в обеих группах произошло одинаковое статистически значимое снижение показателей углеводного обмена и не наблюдалось существенных различий между ними после лечения. Следовательно, двойной и тройной варианты терапии показали одинаковый липидснижающий и сахароснижающий эффекты.

БАД «Бактистатин» ранее успешно применялся для коррекции нарушений липидного обмена при ишемической болезни сердца (ИБС) [4] и сочетании ИБС и метаболического синдрома [12]. В доступной нам лите-

Таблица 2

Динамика показателей липидного и углеводного обмена на фоне разных схем лечения

Показатель	1-я группа		2-я группа		p*	p**
	1-й визит	2-й визит	1-й визит	2-й визит		
Общий холестерин, ммоль/л	7 [5,72; 7,25]	5,8 [5,26; 6,05]	6,8 [6,0; 6,92]	5,5 [4,8; 5,8]	1	0,6
p	0,016		0,046			
Триглицериды, ммоль/л	1,64 [1,36; 4,73]	1,34 [1,13; 2,21]	3,18 [1,34; 7,46]	1,3 [1,18; 2,71]	0,55	0,60
p	0,016		0,007			
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	4,56 [3,26; 4,83]	3,86 [3,17; 4,11]	4,42 [4,35; 4,78]	3,6 [2,9; 3,9]	0,94	0,71
p	0,07		0,50			
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	0,75 [0,62; 2,15]	0,7 [0,55; 1,7]	1,32 [0,83; 3,37]	0,81 [0,54; 1,94]	0,46	0,94
p	0,343		0,183			
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,01 [0,78; 1,31]	0,96 [0,9; 1,56]	0,88 [0,88; 1,14]	1 [0,96; 1,0]	0,77	0,88
p	1,0		0,289			
Глюкоза до еды, ммоль/л	8,8 [6,7; 10,4]	7,4 [5,5; 8,4]	7,3 [5,6; 8,8]	6,2 [5,7; 7,0]	0,37	0,13
p	1		0,182			
Глюкоза через 2 ч после еды, ммоль/л	8,8 [6,7; 13,3]	7,1 [6,1; 8,2]	8,6 [8,1; 9,9]	7,6 [6,3; 7,8]	0,88	0,71
p	0,07		0,008			
Гликированный гемоглобин	7,8 [7,2; 8,8]	6,82 [6,1; 7,7]	7,7 [6,3; 8,4]	6,8 [6,0; 8,0]	0,55	0,88
p	0,016		0,046			

Примечание: p – при сравнении показателей 1-го и 2-го визитов внутри группы; p* – исходного визита 1-й группы с исходным визитом 2-й группы; p** – повторного визита 1-й группы с повторным визитом 2-й группы.

ратуре мы не обнаружили свидетельств использования данного цеолитсодержащего пробиотика для коррекции гиперлипидемии или гипергликемии у больных, страдающих СД 2 типа. Результаты по другим представителям препаратов этой группы неоднозначны. Существуют работы, в которых показано, что применение лакто-содержащих или бифидосерджащих монопробиотиков либо многокомпонентных пробиотиков у вышеуказанной категории пациентов обеспечивает лучшую коррекцию дислипидемии [19, 26, 31] и гликемический контроль [17, 26, 31]. Противоположно этим результатам клинических испытаний имеются плацебо-контролируемые исследования, которые не подтвердили отчетливый гиполлипидемический [17, 25] и сахароснижающий эффекты [22, 30] изученных пробиотиков.

Исходно в обследованных группах встречаемость симптомов желудочно-кишечной диспепсии не различалась (табл. 3). На фоне проводимой терапии внутри исследуемых групп не наблюдалось какой-либо существенной динамики изученной симптоматики. Однако во 2-й группе, в отличие от 1-й группы, после применения в течение месяца пробиотика в сочетании с метформином и симвастатином, статистически значимо чаще встречались симптомы желудочно-кишечной диспепсии (боль в животе, отрыжка, чувство неполного опорожнения кишечника и императивные позывы на дефекацию). Через два месяца после прекращения лечения БАД «Бактистатин» не было выявлено отличий в частоте вышеуказанных жалоб между 1-й и 2-й группами. На третьем визите ни в 1-й, ни во 2-й группах не отмечалось какой-либо существенной внутригрупповой динамики симптомов желудочно-кишечной диспепсии.

В качестве характерных диагностических клинических признаков дисбиоза выделяют в первую очередь симптомы желудочной и кишечной диспепсии [3, 11]. Вышеуказанные симптомы могут быть также проявлением СД [1], либо следствием ятрогении при назначении препаратов для коррекции основного заболевания и его осложнений [9, 16]. Полученные нами результаты не согласуются с данными других авторов [10, 12], которые отмечали нивелирование желудочно-кишечной симптоматики на фоне приема пробиотика и связывали это с оптимизацией микробного состава кишечной флоры. Использование «Бактистатина» у пациентов, страдающих хроническим панкреатитом в среднем на седьмой день лечения приводило к облегчению симптомов кишечного пищеварения [5]. У больных язвенным колитом на фоне трехнедельного приема вышеуказанного БАД наблюдалось устранение явлений желудочной и кишечной диспепсии [6]. У пациентов с синдромом раздраженного кишечника курсовая терапия этим пробиотиком улучшала качество жизни по данным опросников GSRS и SF-36 [15]. Однако во все вышеперечисленные исследования не были включены пациенты, страдающие СД 2 типа, которые находились на стандартной терапии (метформином и симвастатином), что, на наш взгляд, может обуславливать различие в полученных результатах.

Кожно-аллергические проявления также могут указывать на проявления дисбиоза, однако являются менее патогномичными, т.к. могут быть проявлением декомпенсации СД или других сопутствующих заболеваний.

При анализе динамики кожных проявлений дисбиоза между 1-й и 2-й группами исходно и после

Таблица 3

Динамика симптомов желудочно-кишечной диспепсии на фоне комбинированной терапии

Симптом	Встречаемость, % (абс.)						p*	p**
	1-я группа			2-я группа				
	Визит							
	1-й	2-й	3-й	1-й	2-й	3-й		
Снижение аппетита	27 (3)	9 (1)	0 (0)	33 (3)	33 (3)	29 (2)	0,77	0,18
p	0,27		–	1,0		–		
Тошнота	27 (3)	9 (1)	0 (0)	44 (4)	56 (5)	14 (1)	0,42	0,24
p	0,27		–	0,64		–		
Рвота	27 (3)	9 (1)	0 (0)	56 (5)	44 (4)	29 (2)	0,20	0,07
p	0,27		–	0,64		–		
Металлический привкус во рту	36 (4)	27 (3)	11 (1)	33 (3)	56 (5)	29 (2)	0,65	0,20
p	0,65		–	0,83		–		
Боль в животе	18 (2)	9 (1)	11 (1)	33 (3)	56 (5)	29 (2)	0,44	0,022 0,31
p	0,54		–	0,83		–		
Отрыжка	27 (3)	9 (1)	11(1)	44 (4)	56 (5)	29 (2)	0,42	0,022 0,31
p	0,27		–	0,64		–		
Метеоризм	45 (5)	45 (5)	18 (2)	44 (4)	67 (6)	43 (3)	0,96	0,34
p	1,0		–	0,34		–		
Урчание, вздутие	55 (6)	64 (7)	18 (2)	33 (3)	67 (6)	57 (4)	0,34	0,89
p	0,67		–	0,16		–		
Чувство неполного опорожне- ния кишечника	18 (2)	0 (0)	11 (1)	56 (5)	78 (7)	29 (2)	0,08	0,0003 0,31
p	0,14		–	0,32		–		
Императивные позывы	27 (3)	0 (0)	0 (0)	56 (5)	56 (5)	29 (2)	0,20	0,022 0,06
p	0,06		–	0,64		–		
Понос	27 (3)	45 (5)	11 (1)	33 (3)	56 (5)	29 (2)	0,77	0,65
p	0,38		–	0,83		–		

Примечание: p – при сравнении показателей 1-го и 2-го визитов внутри группы; p* – исходного визита 1-й группы с исходным визитом 2-й группы; p** – повторного визита 1-й группы с повторными визитами 2-й группы.

месячного курса лечения существенных различий не выявлено (табл. 4). Не наблюдалось какой-либо значимой динамики изученных симптомов и внутри каждой группы. Следовательно, применение «Бактистатина» никак не влияло на кожную симптоматику. Описание кожных проявлений на фоне приема подобных БАД у исходно дерматологически здоровых пациентов в доступной нам литературе не встречалось.

Исходно между группами микрофлора кишечника существенно не отличалась (табл. 5). Клебсиеллы, клостридии, золотистый стафилококк и другая патогенная микрофлора не обнаружены в биоматериале. Через один месяц двойной терапии в 1-й группе отмечалось статистически значимое ($p > 0,05$) снижение количества лактобактерий, которое, однако, не различалось с таковым во 2-й группе после проведен-

Таблица 4

Динамика кожных симптомов дисбиоза кишечника в обследованных группах

Симптом	Встречаемость, % (абс.)				р*	р**
	1-я группа		2-я группа			
	1-й визит	2-й визит	1-й визит	2-й визит		
Заеды	18 (2)	9 (1)	44 (4)	33 (3)	0,21	0,18
р	0,54		0,63			
Сухость кожи	18 (2)	0 (0)	33 (3)	22 (2)	0,44	0,10
р	0,14		0,60			
Зуд кожи	18 (2)	9 (1)	33 (3)	22 (2)	0,44	0,42
р	0,54		0,60			
Аллергические кожные реакции	9 (1)	0 (0)	33 (3)	22 (2)	0,18	0,10
р	0,31		0,60			

Примечание: p – при сравнении показателей 1-го и 2-го визитов внутри группы; p* – исходного визита 1-й группы с исходным визитом 2-й группы; p** – повторного визита 1-й группы с повторным визитом 2-й группы.

Таблица 5

Динамика показателей микрофлоры на фоне стандартной и комбинированной терапии

Показатель	1-я группа		2-я группа		р*	р**
	1-й визит	2-й визит	1-й визит	2-й визит		
Бифидобактерии (lg КОЕ/г)	7,0 [5,0; 8,0]	5,0 [4,0; 7,0]	6,0 [5,0; 6,0]	7,0 [5,0; 8,0]	0,18	0,08
р	0,23		0,28			
Лактобактерии, (lg КОЕ/г)	7,0 [6,0; 8,0]	6,0 [5,0; 7,0]	6,0 [6,0; 7,0]	7,0 [6,0; 7,0]	0,29	0,07
р	0,046		0,37			
Бактероиды, (lg КОЕ/г)	6,0 [0; 8,0]	0 [0; 0]	5,0 [0; 5,0]	7,0 [0; 8,0]	0,55	0,03
р	0,22		0,22			
Пептострептококки, (lg КОЕ/г)	0 [0; 8,0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,33	1,0
р	0,98		1,0			
E. coli (lac+), (lg КОЕ/г)	7,0 [5,0; 8,0]	6,0 [5,0; 8,0]	5,0 [3,0; 6,0]	6,0 [4,0; 6,0]	0,15	0,33
р	0,55		0,67			
E. coli (lac-), (lg КОЕ/г)	0 [0; 3,0]	0 [0; 2,0]	3,0 [0; 3,0]	0 [0; 2,0]	0,45	0,94
р	0,72		0,45			

Примечание: p – при сравнении показателей 1-го и 2-го визитов внутри группы; p* – исходного визита 1-й группы с исходным визитом 2-й группы; p** – повторного визита 1-й группы с повторным визитом 2-й группы.

ного лечения. Через месяц терапии во 2-й группе не отмечалось существенного различия количества бактериоидов по сравнению с базальным уровнем, однако это значение было статистически значимо большее, чем в 1-й группе.

Количественный и качественный состав микрофлоры пищеварительного тракта многообразен и включает более 400 видов. Среди всего многообразия микробиоты интересны в диагностическом плане пептострептококки и виды *E. Coli*, которые часто используют для определения общей степени нарушения микробиоты [11].

Имеются противоречивые данные о качественной и/или количественной характеристике кишечной микрофлоры у больных СД 2 типа. Так, N. Larsen et al. [24] обнаружили значительное сокращение фирмикуты, клостридий, и увеличение относительной доли бактериоидов и бетапротеобактерий у данных пациентов, по сравнению со здоровыми лицами. X. Zhang et al. [32] установили, что доля фирмикуты и клостридий была выше в группе пациентов, страдающих СД, по сравнению с группой без нарушений углеводного обмена, однако уровень бетапротеобактерий в группах пациентов с предиабетом и СД оставался более высоким, по сравнению с группой с нормогликемией. F.H. Karlson et al. [23] наблюдали значительно более высокий уровень четырех видов лактобактерий и значительно более низкие уровни пяти видов клостридий в группе СД. J. Sato et al. [29] показали, что в образцах фекалий пациентов, страдающих СД, значительно снижены уровни группы *Clostridium coccoides*, *Atopobium cluster* и *Prevotella*, но значительно увеличен уровень общего *Lactobacillus* по сравнению с контрольной группой. Авторы также отмечали, что уровень обнаружения маркеров живых бактерий кишечника в крови больных СД был значительно выше, чем в контроле (28% против 4%, $p < 0,01$). Н.П. Савченко [8] у больных СД 2 типа обнаружил увеличение количества патогенных

микроорганизмов (*Klebsiella*, *Citrobacter*, протей, *Enterobacter*, кишечная палочка, *Staphylococcus*, грибы *Candida*) на фоне уменьшения содержания *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*. Вышеприведенные расхождения, скорее всего, обусловлены множеством факторов, влияющих на микробный пейзаж кишечника – раса, потребляемая пища, место жительства человека, методы исследования микробиоты и другие.

В настоящее время интенсивно изучаются вопросы эффективности пробиотиков в коррекции атеросклероза и гиперхолестеринемии, ожирения, заболеваний желудочно-кишечного тракта, а также профилактики развития онкологических заболеваний, в частности, колоректального рака. Наибольший интерес в этой связи вызывают препараты бифидобактерий (*Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum* и др.), лактобацилл (*Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus plantarum* и др.), сахаромикотом (*Saccharomyces boulardii*), а также *Bacillus subtilis* [14].

Назначение БАДа с пре- и пробиотическими свойствами может быть патогенетически оправдано у больных СД 2 типа. Установлено, что БАД «Бактиста-тин» содержит ряд биологически активных ингредиентов [16]. Активные метаболиты *Bacillus subtilis* обладают антибактериальной активностью (бактериоцины, лизоцим), что способствует угнетению патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, не влияя при этом на полезную микрофлору кишечника; ферментной активностью (гидролитические энзимы), что содействует полноценному пищеварению; иммунной активностью, что стимулирует синтез интерферона и повышает иммунозащитные функции организма человека. Природный сорбент (цеолит) избирательно сорбирует и выводит токсины и аллергены, не вступая при этом во взаимодействие с витаминами, аминокислотами и белками; уменьшает различные виды интоксикации; нормализует перистальтику кишечника, уменьшает вздутие и спазмы. Пребиотический

компонент (гидролизат соевой муки) обеспечивает благоприятные условия для роста и восстановления нормальной микрофлоры кишечника.

Известно, что после применения БАД «Бакти-статин» у больных ишемической болезнью сердца отмечается улучшение показателей кишечной микрофлоры. Так, у 90% пациентов определяется увеличение бифидо- и лактобактерий, бактероидов на фоне терапии [10]. Полученные нами данные согласуются с мнением других авторов, что у пациентов, страдающих СД 2 типа, прием «Бактистатина» в комбинации с метформинном и симвастатином приводит к поддержанию нормального баланса микробиоты кишечника – сохраняет лактобактерии и увеличивает бактероиды.

До настоящего времени открыт вопрос – какое действие оказывают на функциональное состояние кишечника метаболические нарушения, которые связаны с СД? Еще предстоит выяснить – как долго необходимо принимать БАД с пре- и пробиотическими свойствами для создания благоприятных условий для облигатных микроорганизмов? Нами показано, что один месяц использования тройной комбинации (метформин, статин и «Бактистатин») без учета клинической симптоматики дисбиоза на старте терапии не даёт преимуществ по липидснижающему и гипогликемическому действию перед стандартной терапией у больных СД 2 типа и сопряжен с развитием побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, не смотря на поддержание нормального баланса микробиоты кишечника.

Заключение. БАДы с пре- и пробиотическим действием могут быть использованы в составе комплексной терапии у больных СД 2 типа при наличии показаний (острые кишечные инфекции, антибиотик-ассоциированная диарея, с профилактической целью вместе с приемом антибиотика и после антибактериальной терапии), так как они не оказывают отрицательного воздействия на гликемический и липидемический профиль у данной категории пациентов и улучшают состав микрофлоры кишечника, оцененного по уровню лактобактерий и бактероидов. Не стоит переоценивать вклад указанной комбинации в коррекцию метаболических нарушений, кроме того имеются определенные риски развития кишечной диспепсии, если такая терапия будет назначена без показаний (в отсутствии клинических проявлений дисбиоза кишечника). Для выявления дополнительной метаболической эффективности БАДов с пре- и пробиотическим действием возможно требуется более короткий или, наоборот, длительный курс приема препарата в составе комплексной терапии СД 2 типа. Продолжение исследований в данном направлении должны усилить наше понимание сложной взаимосвязи между кишечной микрофлорой и СД 2 типа, что послужит стимулом для разработки нового эффективного терапевтического подхода для лечения СД. Необходимо признать, что сегодня польза для здоровья от назначения пре- и пробиотиков должна быть доказана на основании

однозначных критериев эффективности, необходимы дальнейшие исследования на лучший штамм(ы), дозы и алгоритмы назначения для их использования. Тем не менее, назначение пре- и пробиотиков, как представляется, имеет большой потенциал с точки зрения здравоохранения, что оправдывает дополнительные исследования в этой области [18].

Литература

1. Дедов, И. И. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – М.: Изд-во МИА, 2011. – 480 с.
2. Калмыкова, А.И. Пробиотики: терапия и профилактика заболеваний. Укрепление здоровья / НПФ «Био-Внста» СибНИПТИП СО РАСХН., – Новосибирск, 2001. – 208 с.
3. Лобзин, Ю.В. Дисбактериоз кишечника / Ю.В. Лобзин [и др.]. – СПб.: Фолиант, 2006. – 253 с.
4. Льявина, В.М. Клиническая эффективность цеолит-содержащего пробиотика в коррекции нарушений липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца / В.М. Льявина // Проф. и клин. мед. – 2006. – № 4. – С. 73–76.
5. Минушкин, О.Н. Опыт применения пробиотика «Бактистатин» в терапии хронического панкреатита / О.Н. Минушкин [и др.] // Фармация. – 2006. – № 3. – С. 39–43.
6. Павленко, В.В. Пробиотики и воспалительные заболевания кишечника: Оценка эффективности пробиотического комплекса «Бактистатин» в терапии больных язвенным колитом / В.В. Павленко [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2015. – № 5. – С. 75.
7. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. – М.: – МедиаСфера. – 2006. – 206 с.
8. Савченко, И.П. Коррекция нарушений кишечного микробиоценоза у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / И.П. Савченко // Междунар. эндокринолог. журнал. 2015. – № 2 (66). – С. 31–33.
9. Семенова, А.Е., Фармакологические аспекты терапии статинами / А.Е. Семенова, И.В. Сергиенко // Атеросклероз и дислипидемия. – № 2 (11) – 2013, С. 4–18.
10. Ткаченко, Е. И., Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению / Е. И. Ткаченко, А.Н. Суворов. – СПб.: СпецЛит, 2007. – 238 с.
11. Ткаченко, Е.И. Питание, микробиоценоз и интеллект человека / Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенский. – СПб.: СпецЛит, 2006. – 590 с.
12. Успенский, Ю.П. Терапия ишемической болезни сердца, ассоциированной с метаболическим синдромом и дисбиозом кишечника (усовершенствованная медицинская технология) / Ю.П. Успенский [и др.]. – СПб.: БИ, 2008. – 8 с.
13. Успенский, Ю.П. Использование продуктов специализированного питания в лечении заболеваний органов пищеварения, ассоциированных с метаболическим синдромом и дисбиозом кишечника: методические рекомендации / Ю.П. Успенский [и др.]. – СПб, 2005. – 24 с.
14. Успенский, Ю.П., Мировые тенденции к расширению сферы использования пробиотиков: актуальность применения средств на основе *Bacillus subtilis* / Ю.П. Успенский, Н.В. Барышников // Гастроэнтерология. Прилож. к журналу Consilium Medicum. 2012. – № 1. – С. 75–79.
15. Шкляев, А.Е. Влияние пробиотической терапии на качество жизни пациентов с синдромом раздраженного кишечника / А.Е. Шкляев, Ю.В. Горбунов // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2015. – № 2. – С. 46–49.
16. Вышковский, Г. Л. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Выпуск 19 / Г.Л. Вышковский [и др.]. – М.: Изд-во РЛС-Медиа, 2011. – 1368 с.
17. Asemi, Z. Effect of multispecies probiotic supplements on metabolic profiles, hs-CRP, and oxidative stress in patients with

- type 2 diabetes / Z. Asemi [et al.] // Ann. Nutr. Metab. – 2013. – Vol. 63, № 1–2. – P. 1–9.
18. Butel, M.J. Probiotics, gut microbiota and health / M.J. Butel // Med. Mal. Infect. – 2014. – Vol. 44, №1. – P. 1–8.
 19. Ejtahed, H.S. Effect of probiotic yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis* on lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus / H.S. Ejtahed [et al.] // J. Dairy Sci. – 2011. – Vol. 94, № 7. – P. 3288–3294.
 20. Han, J.L. Intestinal microbiota and type 2 diabetes: from mechanism insights to therapeutic perspective / J.L. Han, H.L. Lin // World J. Gastroenterol. – 2014, Vol. 20, № 47. – P. 17737–17745.
 21. Hentges, D.J. Anaerobes as normal flora / D.J. Hentges // Anaerobic infections in humans. – San Diego: Academic Press, 1989. – P. 37–53.
 22. Ivey, K.L. The effects of probiotic bacteria on glycaemic control in overweight men and women: a randomised controlled trial / K.L. Ivey [et al.] // Eur. J. Clin. Nutr. – 2014. – Vol. 68, № 4. – P. 447–452.
 23. Karlsson, F.H. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control / F.H. Karlsson [et al.] // Nature. – 2013. – Vol. 498, № 7452. – P. 99–103.
 24. Larsen, N. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults / N. Larsen [et al.] // PLOS One. – 2010. – Vol. 5, № 2. – Art e9085. – P. 1–10.
 25. Mahboobi, S. The effects of probiotic supplementation on markers of blood lipids, and blood pressure in patients with prediabetes: a randomized clinical trial / S. Mahboobi [et al.] // Int. J. Prev. Med. – 2014. – Vol. 5, № 10. – P. 1239–1246.
 26. Moroti, C. Effect of the consumption of a new symbiotic shake on glycemia and cholesterol levels in elderly people with type 2 diabetes mellitus / C. Moroti [et al.] // Lipids in Health and Dis. – 2012. – Vol. 11, № 11. – Art 29. – P. 1–8.
 27. Panwar, H. Probiotics as potential biotherapeutics in the management of type 2 diabetes prospects and perspectives / H. Panwar [et al.] // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2013. – Vol. 29, № 2. – P. 103–112.
 28. Qin, J. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes / J. Qin [et al.] // Nature. – 2012. – Vol. 490, № 7418. – P. 55–60.
 29. Sato, J. Gut dysbiosis and detection of «live gut bacteria» in blood of Japanese patients with type 2 diabetes / J. Sato [et al.] // Diabetes Care. – 2014. – Vol. 37 № 8. – P. 2343–2350.
 30. Tajadadi-Ebrahimi, M. Effects of daily consumption of synbiotic bread on insulin metabolism and serum high-sensitivity C-reactive protein among diabetic patients: a double-blind, randomized, controlled clinical trial / M. Tajadadi-Ebrahimi [et al.] // Ann. Nutr. Metab. – 2014. – Vol. 65, № 1. – P. 34–41.
 31. Tonucci, L.B. Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study / L.B. Tonucci [et al.] // Clin. Nutr. – 2015. – P. 0331–0333.
 32. Zhang, X. Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance / X. Zhang [et al.] // PLOS One. – 2013. – Vol. 8, № 8. – Art e71108. P. 41–56.

O.A. Nagibovich, V.S. Pervova, N.N. Kirichenko

Probiotic complex administration experience in treatment of diabetes mellitus type 2 patients

Abstract. The results of the randomized open single-center study in patients with diabetes type 2 are presented. Metabolic efficiency and safety of dietary supplement «Baktistatin» were studied during one month in complex with combined sugar-reducing therapy and lipid-lowering therapy (triple therapy) compared to metformin and simvastatin therapy (double therapy). The triple therapy was shown to have metabolically neutral effect over the lipid and carbohydrate profile and not to cause adverse effects. Double therapy causes decrease of *Lactobacillus* within the intestinal microbiota, assessed as 1st degree dysbiosis. Administration of pre- and probiotic dietary supplement combined with metformin and simvastatin preventive effect over intestinal dysbiosis was assessed by microbiological analysis. However the shift in the intestinal flora quantitative balance, even within the limits of reference values, in these patients was paid-off by clinical symptoms of eructation, abdominal pain, feeling of incomplete bowel emptying and imperative feeling of defecation within short-term period. Which probably indicates no necessity of long-term treatment using the specified probiotic with metformin and simvastatin therapy background. Diabetes type 2 patients treatment using probiotics should be strictly based on indications. Prospective studies of clinical and laboratory effectiveness and safety of modern probiotics offered by the market, specification of their mechanism of action, comparison of different administration modes will let us widen our understanding of complicated interaction between intestinal microflora and chronic hyperglycemia. Those efforts should stimulate development of new effective therapeutic approaches in diabetes type 2 patients treatment.

Key words: dietary supplement, Baktistatin, diabetes mellitus, diabetes type 2, intestinal dysbiosis, dyslipidemia, probiotic, statins, combined sugar-reducing therapy, lipid-lowering therapy.

Контактный телефон: 8-906-266-61-12; e-mail: drnomos@list.ru