

*С.Н. Лагутина*

**Оценка эффективности использования способа выбора стартовой линии терапии с применением биомаркеров кишечной микробиоты у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на амбулаторном этапе**

*ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России*

**Резюме.** Заболеваемость патологиями неинфекционного генеза, к которым относится сахарный диабет 2 типа, неуклонно растет среди пациентов среднего и пожилого возрастов. Наличие осложнений, таких как: диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек, полинейропатия, является важной медико-социальной проблемой на амбулаторном этапе. Ведение таких пациентов требует серьезных экономических затрат как в рамках ведения первичного звена, так и в рамках стационарного пребывания. Данная проблема требует поиска новых биомаркеров, позволяющих своевременно скорректировать лекарственные назначения и предотвратить развитие осложненных форм.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, эффективность, дифференцированный подход, микробиота кишечника

**Актуальность.** В настоящее время одной из глобальных медико-социальных угроз для здоровья человека является рост заболеваемости сахарным диабетом 2 типа. Распространенность данной патологии растет во всем мире и по прогнозам ожидается, что к 2050 году его общая частота в мире увеличится на 59,7%. Данная патология встречается как в качестве основного заболевания, так и в сопутствующей патологии других хронических нозологий неинфекционного генеза. Данная тенденция определяет необходимость поиска новых мер, направленных на снижение отрицательных медицинских, социальных и экономических последствий, обусловленных сахарным диабетом и его осложнениями [1,2]. Развитие коморбидности является серьезной значимой проблемой у пациентов на амбулаторном этапе. Это определяется нарушением не только углеводного, но и липидного обменов, где в качестве значимого фактора может является изменение состава и численности микробного биоразнообразия кишечника.

Одним из новых механизмов развития диабета является дисбиоз кишечника, созревание аутореактивных лимфоцитов с выработкой аутоантител к островковым клеткам поджелудочной железы, что под действием факторов внешней среды приводит к развитию инсулинорезистентности и сахарному диабету [3,4]. Известен «метаболический» кластер микробиоты кишечника, который напрямую влияет на процесс глюконеогенеза в печени. Активные метаболиты микроорганизмов способствуют нарушению транспорта глюкозы, что приводит к изменению процессов утилизации и повышению ее в крови [5]. Данный механизм влечет за собой новые диагностические возможности, так как прямое влияние микробиоты и ее метаболитов влечет за собой взаимодействие с дипептидилпептидазами 1,4 типов, ингибиторами которых являются некоторые группы современных пероральных сахароснижающих средств [6].

Цель работы – оценить эффективность использования способа выбора стартовой линии терапии с применением биомаркеров кишечной микробиоты у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на амбулаторном этапе.

**Материал и методы исследования.** В исследовании приняли участие 80 пациентов, которые находились на диспансерном наблюдении БУЗ ВО ВГКП №1 с ранее верифицированным диагнозом сахарный диабет 2 типа на фоне коморбидной патологии (воспалительные заболевания кишечника, ремиссия). Всем пациентам проводилась оценка гликемического профиля (уровень глюкозы, гликированный гемоглобин, общий холестерин (ОХС), липопротеиды низкой плотности (ХС ЛПНП)), а также в период ремиссии симптомов 16s рРНК генетическое секвенирование, где биоматериалом являлся кал. Исследование микробиома кишечника проводили на базе лаборатории «Сербалаб» (г. Санкт-Петербург). Данная научная работа проводилась в рамках реализации проекта программы «УМНИК» (договор № 19607ГУ/2025 от 26.11.2025).

**Полученные результаты и их обсуждение.** В нашем способе была рассчитана динамика изменения целевых показателей гликированного гемоглобина (HbA1C) как разность между его значениями при первичном обращении за помощью и контрольном обследовании. Установлено, что в 78% случаев отмечалась нормализация показателей HbA1C, достигнуты целевые значения. В 22% случаев целевые уровни HbA1C достигнуты не были, но отмечалась нормализация в отношении исходного значения в каждом конкретном случае.

С помощью много факторного линейного регрессионного анализа, строили уравнение прогноза, где в качестве прогнозируемой переменной было выбрано достижение целевых показателей HbA1C в течение 3х месяцев от начала приема сахароснижающих препаратов, а в качестве влияющих переменных количество (%) представителей кишечной микробиоты – Bifidobacterium spp. (flora01), Lactobacillus spp. (flora02), Bacteroides spp. (flora03), Faecalibacterium spp. (flora04), Prevotella spp. (flora05), Akkermansia spp. (flora06), Alistipes spp. (flora07), Blautia spp. (flora08), Dorea spp. (flora09), Holdemanella spp. (flora10), Bilophila spp. (flora11), Desulfovibrio spp. (flora12), Methanobrevibacter spp. (flora13), Fusobacterium spp. (flora14), Klebsiella spp. (flora15), Escherichia/Shigella spp. (flora16), Clostridium spp. (flora17), Enterobacter spp. (flora18), Campylobacter spp. (flora19), измеренное при первичном обращении пациентов.

Получена модель прогнозирования динамики достижения целевых показателей HbA1C (Прогноз<sub>гг</sub>) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и коморбидным фоном:

$$\text{Прогноз}_{\text{гг}} = 0,465913 - 0,0271572 * \text{flora01} + 0,0399254 * \text{flora02} - 0,0165383 * \text{flora03} - 0,0110521 * \text{flora04} + 0,0180827 * \text{flora05} - 0,0334038 * \text{flora06} + 0,00138898 * \text{flora07} + 0,0974163 * \text{flora08} - 0,0327063 * \text{flora09} - 0,0645469 * \text{flora10} + 0,132709 * \text{flora11} + 0,0495197 * \text{flora12} + 0,116148 * \text{flora13} - 0,0409887 * \text{flora14} - 0,00614291 * \text{flora15} - 0,0355506 * \text{flora16} + 0,00561337 * \text{flora17} - 0,0247992 * \text{flora18} - 0,0503733 * \text{flora19}$$

На обучающей выборке получили следующие результаты. У пациентов, которые достигли целевые показатели HbA1C величина Прогнозгт была менее 0,5 усл.ед.

У пациентов, не достигших целевых показателей HbA1C, Прогнозгт составил 0,5 усл.ед. и более.

У пациентов, достигших целевых показателей HbA1C, в лечении был использован Ситаглиптин в монотерапии. У пациентов, не достигших целевых показателей HbA1C, использовали Ситаглиптин в сочетании с Метформинном [7]. Назначение сахароснижающей терапии в анамнезе производили с помощью пероральных сахароснижающих препаратов: Метформин, Ситаглиптин в дозировках, соответствующих протоколу лечения СД 2 типа. Стартовая дозировка Метформина составляла 500 мг, достигая максимальной суточной - 3000 мг, Ситаглиптина - 100 мг/сутки [8]. Был сделан вывод о возможности дифференцированного подбора сахароснижающей терапии при СД 2 типа у лиц с коморбидными состояниями с использованием разработанной нами формулы. Результаты динамического наблюдения за пациентами представлены в таблице 1.

**Таблица 1 – Динамика нормализации гликемического профиля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа**

Показатель	Использован подход ступенчатого лечения в соответствии клиническим рекомендациям (n=48)	Выбрана стартовая линия терапии по предложенному способу (n=32)
<b>До лечения</b>		
Уровень глюкозы, ммоль/л	7,9±1,0	7,8±1,0
Уровень HbA1C, %	7,7±1,0	7,6±0,5
<b>Результаты первого мониторинга</b>		
Уровень глюкозы, ммоль/л	6,8±1,0	6,4±1,0
Уровень HbA1C, %	6,9±1,0	6,2±1,0
<b>Результаты второго мониторинга</b>		
Уровень глюкозы, ммоль/л	6,5±1,0	5,8±1,0
Уровень HbA1C, %	6,4±1,0	6,1±1,0
<b>Доля пациентов, у которых наступила клиническая ремиссия в течение полугода от начала терапии (%)</b>		
Ремиссия	67	94

В группе пациентов, схему терапии которым подбирали с использованием разработанного способа у 30 из 32 человек после назначенной терапии выявлена нормализация показателей гликемического профиля. Стоит отметить, что достижение целевых значений сохранялось и в течение последующего времени от начала применения терапии.

В группе пациентов, где был применялся ступенчатый подход с использованием эмпирического этапа на подбор схемы только у 32 из 48 пациентов в течении аналогичного периода времени происходила нормализация показателей гликемического профиля. У 16 пациентов целевые значения HbA1C не были достигнуты.

**Выводы.** В результате динамического наблюдения за пациентами с сахарным диабетом 2 типа на амбулаторном этапе в соответствии назначенным схемам терапии

используемого способа стоит отметить высокую эффективность, диагностическую ценность, нормализацию целевых показателей в более короткие сроки, что указывает на значимую роль биомаркеров кишечной микробиоты в развитии данного заболевания и требует дальнейшего изучения тематики. Разработанный способ показал свою высокую эффективность и может быть внедрен в клиническую практику врачей первичного звена (врач-терапевт, врач-эндокринолог).

*Литература / References.*

1. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 / Ong, Kanyin Liane et al. // The Lancet, Volume 402, Issue 10397, 203 – 234

2. Распространенность избыточной массы тела и ожирения у больных язвенным колитом: исследование случай-контроль / Г. Р. Бикбаева, М. А. Ливзан, Н. С. Лисютенко [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – № 4 (212). – С. 6-11

3. Покровская, Е. В. Новые взгляды на состояние кишечной микробиоты при ожирении и сахарном диабете 2 типа / Е. В. Покровская, М. Ш. Шамхалова, М. В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № 3. – С. 253-262

4. Роль микробиоты кишечника в развитии сахарного диабета 1 типа / Л. И. Ибрагимова, Е. А. Колпакова, А. В. Дзагахова [и др.] // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24, № 1. – С. 62-69

5. Оценка роли микробиоты кишечника в развитии сахарного диабета 2 типа у пациентов с язвенным колитом / С. Н. Лагутина, А. А. Пашкова, В. В. Дудурич [и др.] // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2023. – № 94. – С. 83-87.

6. Особенности разнообразия кишечной микробиоты у пациентов пожилого возраста с метаболическими нарушениями (обзор литературы) / П. А. Чишков, С. Н. Лагутина, Ю. А. Котова [и др.] // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2023. – Т. 9, № 3. – С. 366-382. – DOI 10.18413/2658-6533-2023-9-3-0-7.

7. Патент № 2850612 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/155, А61К 31/4985, А61Р 3/10. Способ выбора стартовой линии сахароснижающей терапии при сахарном диабетом 2 типа у лиц с воспалительными заболеваниями кишечника : заявл. 03.03.2025 : опубл. 12.11.2025 / С. Н. Лагутина, А. А. Пашкова, О. С. Скуратова, М. С. Кострыкина ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

8. Сахарный диабет 2 типа у взрослых: клинические рекомендации / И.И. Дедов, М. Шестакова, А.Ю. Майоров [и др.]. - Москва: Пи Квадрат, 2023. - 228 с.

*Abstract.*

*S.N. Lagutina*

*Evaluation of the efficiency of using a method of selecting the starting line of therapy with the use of intestinal microbiota biomarkers in patients with type 2 diabetes mellitus at the outpatient stage*

*VSMU named after N.N. Burdenko*

The incidence of non-infectious diseases, including type 2 diabetes, is steadily increasing among middle-aged and elderly patients. Complications such as diabetic nephropathy, chronic kidney disease, and polyneuropathy pose a significant medical and social challenge in outpatient settings. Managing these patients requires significant financial resources, both in primary care and in hospital settings. This challenge necessitates the search for new biomarkers that can promptly adjust medication prescriptions and prevent the development of complications.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, efficacy, differentiated approach, intestinal microbiota

**Сведения об авторах:** Лагутина Светлана Николаевна – к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко Минздрава России; svlagutina97@mail.ru.

**Конфликт интересов:** автор заявляет отсутствие конфликта интересов.