

# Изучение эффективности комбинированной терапии с применением рифаксими́на и *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 у пациентов с синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке на фоне длительного приема ингибиторов протонной помпы

И.В. Маев<sup>✉1</sup>, Д.Н. Андреев<sup>1</sup>, Р.И. Шабуров<sup>1,2</sup>, А.В. Заборовский<sup>1</sup>, А.К. Фоменко<sup>1</sup>, Ф.С. Соколов<sup>1</sup>, С.В. Царегородцев<sup>1</sup>, М.К. Девкота<sup>1</sup>, Д.Т. Дичева<sup>1</sup>, С.В. Черёмушкин<sup>1,2</sup>, Н.В. Черёмушкина<sup>1</sup>, А.В. Вычкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина" им. Н.А. Семашко», Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Изучение эффективности комбинированной терапии с применением рифаксими́на и *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 у пациентов с синдромом избыточного бактериального роста (СИБР) на фоне длительного приема ингибиторов протонной помпы (ИПП) в сравнении с монотерапией рифаксими́ном.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное сравнительное исследование в двух параллельных группах. Включению подлежали пациенты, длительно и непрерывно (более 3 мес) принимающие ИПП с верифицированным СИБР. Для верификации СИБР всем пациентам проводили водородно-метановый дыхательный (ДВТ) тест с лактулозой. Для объективизации выраженности клинической симптоматики проводилась оценка с использованием валидированного опросника «7x7», а для оценки динамики качества жизни (КЖ) применяли опросник КЖ SF-36 Health Status Survey. Пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы на 2 группы в зависимости от получаемой в течение последующих 7 дней терапии: 1-я группа – рифаксими́н (400 мг 2 раза в сутки); 2-я группа – рифаксими́н 400 мг 2 раза в сутки и пробиотик *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (лекарственный препарат Энтерол®, Biocodex, Франция), 500 мг 2 раза в сутки. Верификация эрадикации СИБР по данным ДВТ с лактулозой, а также повторная клиническая оценка выраженности симптоматики и КЖ пациентов проводились через 4 нед после завершения терапии.

**Результаты.** В исследование были включены 108 пациентов (средний возраст 38,7±8,9 года, 65,7% – женщины). Средняя длительность приема ИПП на момент включения в исследование составила 4,81 мес (95% доверительный интервал 4,15–5,46). Через 4 нед после лечения повторный ДВТ с лактулозой продемонстрировал, что в 1-й группе частота регистрации СИБР составила 41,5% (n=22/53), тогда как во 2-й группе этот показатель был равен 21,8% (n=12/55; p=0,038). Полное статистически значимое купирование диареи отмечено только во 2-й группе (p=0,033). Итоговый медианный балл по опроснику «7x7» после терапии оказался достоверно ниже во 2-й группе (p=0,0010). В обеих группах отмечена значимая тенденция к улучшению КЖ по данным опросника SF-36.

**Заключение.** Настоящее проспективное сравнительное исследование продемонстрировало, что комбинированная терапия с применением рифаксими́на и *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 у пациентов с СИБР на фоне длительного приема ИПП в сравнении с монотерапией рифаксими́ном оказывается эффективнее в рамках эрадикации СИБР, регресса клинических проявлений и улучшения КЖ пациентов.

**Ключевые слова:** синдром избыточного бактериального роста, ингибиторы протонной помпы, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рифаксими́н, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

**Для цитирования:** Маев И.В., Андреев Д.Н., Шабуров Р.И., Заборовский А.В., Фоменко А.К., Соколов Ф.С., Царегородцев С.В., Девкота М.К., Дичева Д.Т., Черёмушкин С.В., Черёмушкина Н.В., Вычкин А.В. Изучение эффективности комбинированной терапии с применением рифаксими́на и *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 у пациентов с синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке на фоне длительного приема ингибиторов протонной помпы. Терапевтический архив. 2025;97(8):660–667. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203301

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Маев Игорь Вениаминович** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного фак-та Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». E-mail: ProRekt-02@msmsu.ru; SPIN-код: 1994-0933

**Андреев Дмитрий Николаевич** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного фак-та Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». SPIN-код: 2980-3362

**Шабуров Рафик Исхакович** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного фак-та Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», глав. врач ЧУЗ «КБ "РЖД-Медицина" им. Н.А. Семашко»

**Заборовский Андрей Владимирович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фармакологии лечебного фак-та Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». SPIN-код: 9592-2405

✉ **Igor V. Maev.** E-mail: ProRekt-02@msmsu.ru; ORCID: 0000-0001-6114-564X

**Dmitry N. Andreev.** ORCID: 0000-0002-4007-7112

**Rafik I. Shaburov.** ORCID: 0000-0001-9741-0150

**Andrey V. Zaborovskiy.** ORCID: 0000-0002-7923-9916

## Study on the efficacy of combination therapy with rifaximin and *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 in patients with small intestinal bacterial overgrowth associated with long-term use of proton pump inhibitors

Igor V. Maev<sup>✉1</sup>, Dmitry N. Andreev<sup>1</sup>, Rafik I. Shaburov<sup>1,2</sup>, Andrey V. Zaborovskiy<sup>1</sup>, Aleksei K. Fomenko<sup>1</sup>, Philipp S. Sokolov<sup>1</sup>, Sergei V. Tsaregorodtsev<sup>1</sup>, Mikhail K. Devkota<sup>1</sup>, Diana T. Dicheva<sup>1</sup>, Sergei V. Cheremushkin<sup>1,2</sup>, Natalya V. Cheremushkina<sup>1</sup>, Artem V. Vychkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Semashko Clinical Hospital "RZD-MEDICINA", Moscow, Russia

### Abstract

**Aim.** To evaluate the efficacy of combination therapy with rifaximin and *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 versus rifaximin monotherapy in patients with small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) associated with long-term proton pump inhibitor (PPI) use.

**Materials and methods.** A prospective comparative study with two parallel groups was conducted. Eligible patients were those on continuous long-term PPI therapy (>3 months) with confirmed SIBO. SIBO was diagnosed in all patients using a lactulose Hydrogen/Methane Breath Test (HMBT). Symptom severity was assessed using the validated "7x7" Questionnaire, and Quality of Life (QoL) was evaluated using the SF-36 Health Status Survey. Enrolled patients were randomized into two groups based on a 7-day treatment regimen: Group 1 received rifaximin (400 mg twice daily); Group 2 received rifaximin (400 mg twice daily) plus the probiotic *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (Enterol® drug product, Biocodex, France; 500 mg twice daily). SIBO eradication was confirmed via repeat lactulose HMBT, and symptom severity/QoL were reassessed 4 weeks after treatment completion.

**Results.** 108 patients were enrolled (mean age 38.7±8.9 years; 65.7% female). Mean PPI treatment duration at enrollment was 4.81 months (95% confidence interval 4.15–5.46). At 4-week follow-up, repeat lactulose HMBT showed SIBO persistence in 41.5% of Group 1 (n=22/53) versus 21.8% in Group 2 (n=12/55;  $p=0.038$ ). Statistically significant resolution of diarrhea was observed only in Group 2 ( $p=0.033$ ). The final median "7x7" Questionnaire score was significantly lower in Group 2 ( $p=0.0010$ ). Both groups showed significant trends toward QoL improvement on the SF-36 survey.

**Conclusion.** This prospective comparative study demonstrates that combination therapy with rifaximin and *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 appears more effective than rifaximin monotherapy for SIBO eradication, symptom regression, and QoL improvement in patients with PPI-associated SIBO.

**Keywords:** small intestinal bacterial overgrowth, proton pump inhibitors, gastroesophageal reflux disease, rifaximin, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

**For citation:** Maev IV, Andreev DN, Shaburov RI, Zaborovskiy AV, Fomenko AK, Sokolov PhS, Tsaregorodtsev SV, Devkota MK, Dicheva DT, Cheremushkin SV, Cheremushkina NV, Vychkin AV. Study on the efficacy of combination therapy with rifaximin and *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 in patients with small intestinal bacterial overgrowth associated with long-term use of proton pump inhibitors. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(8):660–667. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203301

### Информация об авторах / Information about the authors

**Фоменко Алексей Константинович** – преподаватель каф. фармакологии лечебного фак-та Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». SPIN-код: 2800-1670

**Aleksei K. Fomenko.** ORCID: 0000-0002-1794-7263

**Соколов Филипп Сергеевич** – преподаватель каф. фармакологии лечебного фак-та Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

**Philipp S. Sokolov.** ORCID: 0000-0003-2813-6498

**Царегородцев Сергей Вадимович** – преподаватель каф. фармакологии лечебного фак-та Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

**Sergei V. Tsaregorodtsev.** ORCID: 0000-0002-0254-0516

**Девкота Михаил Кумарович** – преподаватель каф. фармакологии лечебного фак-та Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

**Mikhail K. Devkota.** ORCID: 0000-0002-3736-4196

**Дичева Диана Тодоровна** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного фак-та Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

**Diana T. Dicheva.** ORCID: 0000-0001-9224-7382

**Черёмушкин Сергей Викторович** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного фак-та Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», гл. терапевт ЧУЗ «КБ "РЖД-Медицина" им. Н.А. Семашко»

**Sergei V. Cheremushkin.** ORCID: 0000-0002-0982-2006

## Введение

Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) представляет собой клинический синдром, характеризующийся значительным увеличением количества бактерий в тонкой кишке и проявляющийся симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. К наиболее частым клиническим проявлениям СИБР принято относить вздутие живота, флатуленцию, тошноту, абдоминальную боль, а также диарею [1, 2]. Согласно последним рекомендациям Американского колледжа гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology) базисом диагностики СИБР являются дыхательные водородные тесты (ДВТ) с применением глюкозы или лактулозы, а лечение должно предусматривать антибактериальную терапию (АБТ) с использованием неабсорбируемых или системных антибактериальных препаратов (АБП) [1]. Клиническое значение СИБР определяется его способностью маскироваться под симптомы ряда других заболеваний ЖКТ, что усложняет дифференциальную диагностику в рутинной практике и нередко определяет рефрактерность к традиционным методам лечения ассоциированных патологий [3].

Длительное применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) является одним из наиболее известных факторов СИБР [2, 4]. Изменение pH в желудке сказывается на моделях выживаемости отдельных родов и видов микроорганизмов, а также способствует их активной миграции по ЖКТ [5]. Последний метаанализ, обобщивший 19 исследований ( $n=7055$ ), продемонстрировал, что у пациентов, принимающих ИПП, повышен риск развития СИБР (отношение шансов – ОШ 1,71, 95% доверительный интервал – ДИ 1,20–2,43) [6]. Крупное мультицентровое исследование ( $n=1851$ ), проведенное в Мексике, показало, что симптомы, характерные для СИБР (диарея, вздутие живота, боль и дискомфорт в животе), в 44,1% случаев дебютировали после приема курса ИПП [7].

Лечение СИБР должно предусматривать АБТ с использованием неабсорбируемых или системных АБП после верификации данного состояния ДВТ [1]. Согласно последнему метаанализу применение АБТ существенно эффективнее, чем плацебо/контрольные препараты в разрешении СИБР (отношение рисков – ОР 2,46, 95% ДИ 1,33–4,55;  $p=0,004$ ) [8]. Вместе с тем эффективность наиболее часто назначаемого препарата для эрадикации СИБР – рифаксимины – составляет 72,9%, что является субоптимальным результатом [9]. Существуют данные, что добавление к традиционному АБП пробиотика небактериального происхождения *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 способствует повышению уровня эрадикации СИБР по данным ДВТ [10].

**Цель исследования** – изучение эффективности комбинированной терапии с применением рифаксимины и *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 у пациентов с СИБР на фоне длительного приема ИПП в сравнении с монотерапией рифаксимином.

## Материалы и методы

### Дизайн исследования

На клинической базе ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» в поликлинических отделениях филиалов ОАО «РЖД-Медицина» (Москвы и Московской области) проведено проспективное сравнительное исследование в 2 параллельных группах. Включению подлежали пациенты, длительно и непрерывно (более 3 мес) принимающие ИПП, с верифицированным СИБР (по данным ДВТ).

На этапе скрининга оценивалось соответствие пациентов критериям включения:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет;
- длительный (более 3 мес) и непрерывный прием ИПП по поводу заболеваний пищевода и желудка, а также ассоциированных патологических состояний;
- СИБР (верифицированный по данным ДВТ);
- подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Пациента не включали в исследование или исключали из него, если его профиль соответствовал хотя бы 1 из критериев невключения/исключения:

- известная или предполагаемая гиперчувствительность к активному веществу или какому-либо из вспомогательных веществ препарата исследования;
- наличие на момент включения в исследование онкологических заболеваний;
- наличие аутоиммунных заболеваний в анамнезе или в настоящий момент;
- беременность;
- назначение доперамиды и других противодиарейных средств, АБП, пробиотиков в течение 30 дней до момента начала терапии;
- назначение антидепрессантов, противотревожных препаратов;
- назначение иммуносупрессоров и цитостатиков;
- необходимость в применении центрального венозного катетера;
- хроническая печеночная и/или почечная недостаточность;
- большое депрессивное расстройство, тревожность, другие психические расстройства, требующие медикаментозной коррекции;
- острое нарушение мозгового кровообращения, инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение 90 дней до скрининга;
- пациенты, участвующие или участвовавшие в других клинических интервенционных исследованиях в течение 30 дней до момента начала терапии;
- злоупотребление алкоголем или психотропными средствами и другими лекарственными препаратами (ЛП) в настоящее время или в течение последнего года;
- несоблюдение участником правил участия в исследовании (пропуск приема препаратов; по решению иссле-

## Информация об авторах / Information about the authors

**Черёмушкина Наталья Васильевна** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного фак-та Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

**Вычкин Артем Валерьевич** – студент стоматологического фак-та ФГБОУ «Российский университет медицины»

**Natalya V. Cheremushkina.** ORCID: 0000-0002-6387-1001

**Artem V. Vychkin.** ORCID: 0009-0005-1511-6377

дователя, если участник отказывается сотрудничать с исследователем или недисциплинирован и т.д.);

- возникновение в ходе исследования иных причин, препятствующих проведению исследования согласно протоколу.

Для верификации СИБР пациентам проводился водородно-метановый дыхательный (ДВТ) тест с лактулозой. Перед проведением неинвазивной диагностики пациенту рекомендовалось исключить прием пищи за 12–14 ч (натощак), чрезмерные физические нагрузки и прием алкоголя. Для фиксирования базового уровня водорода (H<sub>2</sub>) и метана (CH<sub>4</sub>) пациент, находясь в сидячем положении, выдыхал в специальный пакет для сбора воздуха. После проведения I этапа исследования пациент выпивал приготовленный раствор с лактулозой «СИБРТЕСТ» (ООО «ИЗОКАРБ», Россия). Далее через каждые 15 мин после приема лактулозы производился сбор проб выдыхаемого воздуха в специальные пакеты с маркировкой времени забора. Общая продолжительность исследования составила 120 мин. Не допускалось отклонение от фиксированного времени взятия проб более 2 мин. Всего заполнялось 8 пакетов с воздухом, включая базовую пробу. Концентрация водорода, метана и кислорода измерялась с помощью анализатора GastroCH4ECK Gastrolyser (Bedfont Scientific Ltd, England). Положительный результат ДВТ фиксировался при превышении базальной концентрации водорода более чем на 20 ppm по сравнению с базовыми пробами на 0 и 15-й минутах. При отсутствии значимого увеличения концентрации водорода (<5 ppm) в диагностических пробах на 30, 45, 60, 75-й минутах фиксировался отрицательный результат.

Все пациенты, включенные в исследование, были в дальнейшем рандомизированы (методом простой компьютерной рандомизации) на две группы в зависимости от получаемой в течение последующих 7 дней терапии:

- 1-я группа – рифаксимин, 400 мг 2 раза в сутки,  $n=53$ ;
- 2-я группа – рифаксимин, 400 мг 2 раза в сутки и пробиотик *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (ЛП Энтерол®, Biocodex, Франция), 500 мг 2 раза в сутки,  $n=55$ .

В качестве пробиотика для дополнения к терапии рифаксимином выбран штамм *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 небактериального происхождения. Многие бактериальные пробиотики в той или иной степени подвержены воздействию АБП при одновременном приеме [11]. Данный штамм абсолютно не подвержен действию АБП, поскольку является грибковым пробиотиком, что стало веским обоснованием выбора препарата Энтерол® в качестве дополнения к монотерапии СИБР.

После подписания пациентом добровольного информированного согласия на участие в исследовании всем пациентам проводили первичный мониторинг основных клинических показателей. Так, в обеих группах прецизионно оценивались такие симптомы, как **абдоминальный дискомфорт, абдоминальная боль, вздутие живота и диарея** (стул кратностью более 3 раз в сутки – 6 и 7-й тип по Бристольской шкале формы кала), включая частоту развития диареи, длительность, а также количество актов неоформленного стула за сутки. Данные параметры фиксировались в индивидуальной регистрационной карте пациента исходя из его ответов (да/нет). Для объективизации выраженности клинической симптоматики проводилась оценка с использованием валидированного опросника «7×7» [12]. Последующая оценка вышеперечисленных показателей, а также повторный ДВТ для подтверждения эрадикации СИБР проводились спустя 4 нед после окончания терапии.

Для оценки качества жизни (КЖ) пациентов с СИБР использовали адаптированную русскоязычную версию унифицированного опросника SF-36 Health Status Survey, содержащего 36 пунктов, сгруппированных по 8 шкалам. Показатели каждой шкалы варьируются от 0 до 100 баллов (100 означает полное здоровье). Все шкалы формируют 2 основных компонента здоровья – физический и психологический. Оценка КЖ по опроснику SF-36 проводилась дважды – до терапии и после нее.

### Этика

Исследование подготовлено и проведено в соответствии с законодательными, нормативными, отраслевыми стандартами и применимыми этическими требованиями. Протокол исследования был одобрен решением Межвузовского комитета по этике (выписка из протокола №11 заседания от 14 ноября 2024 г.).

### Статистический анализ

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью специального программного обеспечения MedCalc 23.1.1 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 11 (США). Анализировали качественные (факт купирования отдельных симптомов) и количественные (динамику медианного балла по опроснику «7×7» и опроснику SF-36) конечные точки. Проверка статистических гипотез осуществлена с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни, критерия Уилкоксона и параметрического критерия Фишера. Различия между группами могут считаться достоверными при  $p<0,05$ .

### Результаты

#### Популяция пациентов

На I этапе в процессе скрининга отобраны 359 пациентов, длительно принимающих ИПП, среди которых 23 отказались от последующего проведения ДВТ на СИБР. Положительный результат при проведении ДВТ зарегистрирован у 108 пациентов (32,14%), которые и были включены в настоящее исследование (рис. 1). Средний возраст обследованных лиц составил  $38,7\pm 8,9$  года, в гендерной структуре преобладали женщины ( $n=71$ , 65,7%). Наиболее часто длительную терапию ИПП назначали пациентам с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью ( $n=65$ , 60,2%), пациентам кардиологического профиля для гастропротекции при приеме ацетилсалициловой кислоты ( $n=19$ , 17,6%), пациентам с заболеваниями суставов для гастропротекции при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов ( $n=13$ , 12,0%), больным с неуточненной или функциональной диспепсией ( $n=11$ , 10,2%). Средняя длительность приема ИПП на момент включения в исследование составила 4,81 (95% ДИ 4,15–5,46) мес.

#### Анализ эффективности в группах сравнения

В соответствии с дизайном исследования методом простой компьютерной рандомизации сформировано 2 группы в зависимости от получаемой в течение последующих 7 дней терапии. До начала терапии СИБР зарегистрирован у всех пациентов обеих групп. Через 4 нед после окончания лечения повторный ДВТ продемонстрировал, что в 1-й группе частота регистрации СИБР составила 41,5% ( $n=22/53$ ), тогда как во 2-й группе этот показатель был равен 21,8% ( $n=12/55$ ). Статистический анализ с применением критерия Фишера выявил достоверность различий между группами после лечения ( $p=0,038$ ; рис. 2).

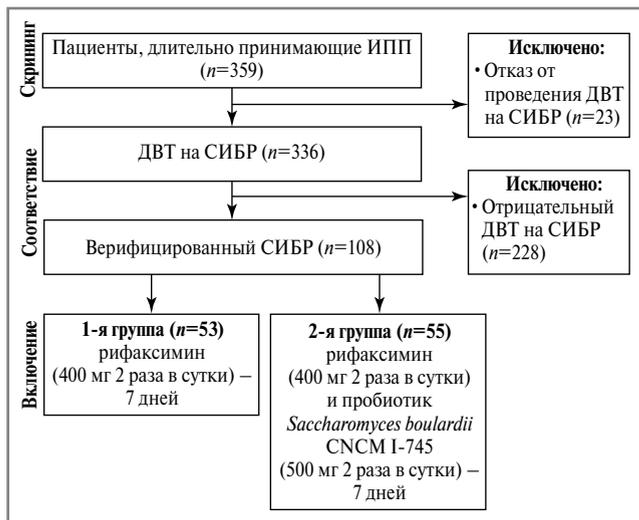


Рис. 1. Поточковая диаграмма исследования.

Fig. 1. Study flowchart.

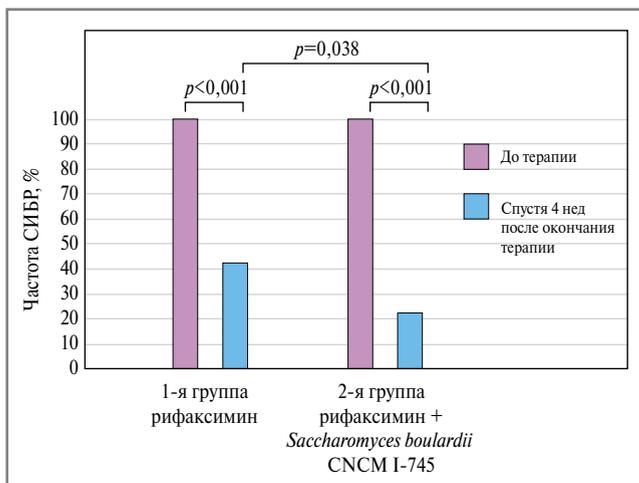


Рис. 2. Эффективность эрадикации СИБР в группах сравнения по результатам ДВТ.

Fig. 2. Small intestinal bacterial overgrowth eradication efficacy in comparison groups based on Hydrogen/Methane Breath Test results.

При оценке отдельных клинических проявлений СИБР (абдоминального дискомфорта, абдоминальной боли, вздутия живота и диареи) до и после терапии в обеих группах был выявлен регресс симптоматики СИБР (табл. 1). Вместе с тем полное статистически значимое купирование диареи было отмечено только во 2-й группе ( $p=0,033$ ).

Согласно опроснику «7×7» медианный балл после терапии значимо снизился с 18,0 (95% ДИ 16,0–19,0) до 9,0 (95% ДИ 8,0–11,0) в 1-й группе и с 20,0 (95% ДИ 18,0–21,0) до 7,0 (95% ДИ 6,0–8,0) во 2-й группе (рис. 3). Итоговый медианный балл после терапии оказался достоверно ниже во 2-й группе ( $p=0,001$ ).

### Анализ КЖ в группах сравнения

Динамику показателей КЖ оценивали по шкалам физического и психологического компонентов опросника SF-36. В обеих группах отмечена значимая тенденция к ее улучшению ( $p<0,05$ ), однако более выраженная она была во

Таблица 1. Динамика отдельных клинических проявлений СИБР до и после терапии в группах  
Table 1. Changes in individual small intestinal bacterial overgrowth clinical manifestations before and after therapy across groups.

Симптомы	Группа, абс. (%)			
	1-я (n=53)		2-я (n=55)	
	до	после	до	после
Абдоминальный дискомфорт	30 (56,6)	16 (30,2)	33 (60,0)	11 (20,0)
Абдоминальная боль	8 (15,09)	2 (3,8)	9 (16,4)	2 (3,6)
Вздутие живота	25 (47,2)	13 (25,5)	27 (49,1)	9 (16,4)
Диарея	10 (18,9)	5 (9,4)*	9 (16,4)	0 (0)*

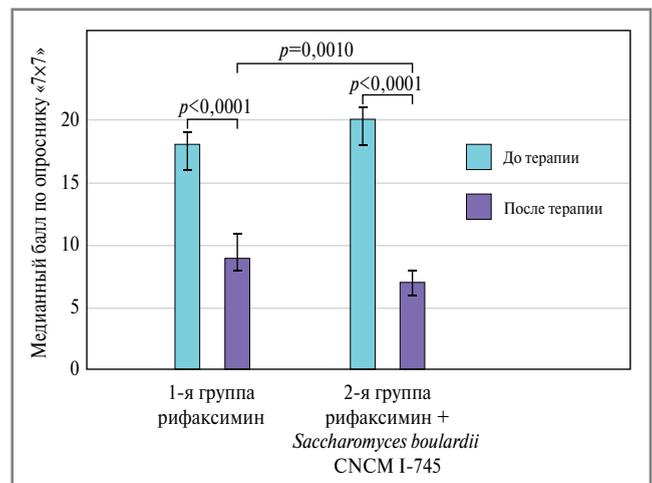
\* $p<0,05$  между 1 и 2-й группами.

Рис. 3. Динамика медианного балла по опроснику «7×7» в группах сравнения.

Fig. 3. Dynamics of the median "7×7" questionnaire score in comparison groups.

2-й группе (рис. 4). Так, в 1-й группе медиана физического компонента выросла с 38,5 (95% ДИ 36,2–39,6) до 46,1 (95% ДИ 44,8–47,9), а психологического с 34,4 (95% ДИ 32,9–37,3) до 36,4 (95% ДИ 35,0–39,5), тогда как во 2-й группе медиана физического компонента выросла с 38,1 (95% ДИ 37,0–39,5) до 49,6 (95% ДИ 48,7–50,4), а психологического с 37,2 (95% ДИ 33,2–38,3) до 41,0 (95% ДИ 39,4–43,2) балла.

### Обсуждение

Клиническое значение СИБР определяется его способностью маскироваться под проявления ряда других заболеваний ЖКТ, что усложняет его дифференциальную диагностику в рутинной практике [2]. СИБР рассматривается как возможный патогенетический механизм в формировании ряда заболеваний, ассоциированных с изменениями моторики ЖКТ, а также альтерацией качественного и количественного состава микрофлоры кишечника [1, 3, 13, 14]. К настоящему времени накопилось достаточно много дан-

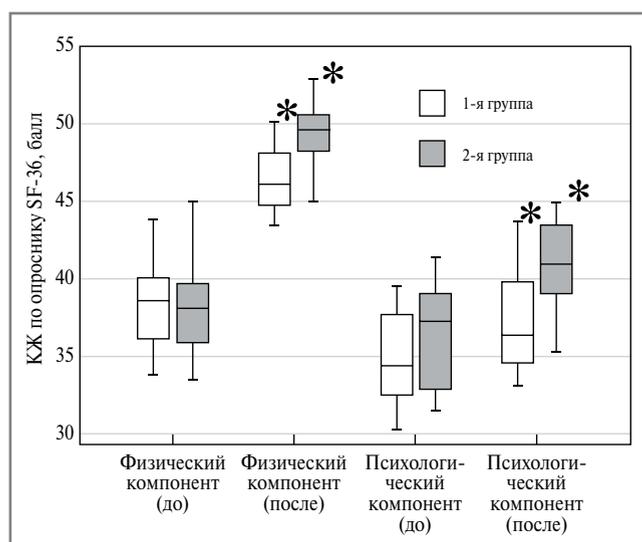


Рис. 4. Динамика КЖ пациентов до и после терапии в группах сравнения. \* $p < 0,05$ .

Fig. 4. Changes in patient quality of life before and after therapy in comparison groups.

ных о частой ассоциации СИБР с длительным применением ИПП [4, 6]. Эта ситуация особенно актуальна в свете того, что класс ИПП является одним из самых назначаемых в клинической гастроэнтерологии, что обусловлено широкой распространенностью кислотозависимых заболеваний в популяции и отсутствием четких критериев депрескрайбинга этих препаратов у определенных категорий пациентов [15–17].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности комбинированной терапии с применением рифаксими́на и *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (ЛП Энтерол®) у пациентов с СИБР на фоне длительного приема ИПП. Путем первичного скрининга пациентов, длительно (более 3 мес) принимающих ИПП, методом ДВТ показано, что СИБР регистрируется у 32,14% больных. В дальнейшем все пациенты, включенные в исследование, рандомизированы на 2 группы в зависимости от получаемой в течение последующих 7 дней терапии: 1-я группа – рифаксимин (400 мг 2 раза в сутки); 2-я группа – рифаксимин (400 мг 2 раза в сутки) и пробиотик *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (500 мг 2 раза в сутки). Спустя 4 нед повторный ДВТ продемонстрировал, что в 1-й группе частота регистрации СИБР составила 41,5%, тогда как во 2-й группе этот показатель был значительно ниже – 21,8% ( $p=0,038$ ). При этом статистически значимое полное купирование диареи отмечено только во 2-й группе ( $p=0,033$ ). В целом данные о частоте СИБР в нашем исследовании подтверждаются другими исследователями, особенно в популяции пациентов с гастроэнтерологическими жалобами, где данное патологическое состояние регистрируется примерно у 1/3 пациентов [18, 19]. При этом субоптимальная эффективность 7-дневного курса монотерапии рифаксими́ном также нередко выявлялась в других работах с аналогичным периодом наблюдения. Так, в исследовании E. Lauritano и соавт. (2009 г.) частота регистрации СИБР спустя 1 мес после недельной терапии рифаксими́ном составила 36,6% [20]. Полное купирование диареи у пациентов 2-й группы в нашем исследовании, по всей видимости, было обеспечено целевым действием *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 на это клиническое проявление, включая регресс антибиотико-

ассоциированной диареи, риск которой остается даже при применении неабсорбируемых АБП. В целом полученные результаты согласуются с данными нескольких крупных исследований и метаанализов, демонстрирующих эффективность *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 в рамках регресса риска антибиотикоассоциированной (включая *Clostridioides difficile*-ассоциированную) диареи [21–24]. В частности, согласно метаанализу L. McFarland (2010 г.), обобщившему результаты 10 рандомизированных исследований, проводившихся во взрослой популяции, одновременное назначение *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 и антибиотикотерапии достоверно снижает риск развития антибиотикоассоциированной диареи (ОР 0,47, 95% ДИ 0,35–0,63;  $p < 0,001$ ) [23]. Аналогичные результаты продемонстрированы в метаанализе H. Szajewska и соавт. (2015 г.), где оценивалась эффективность применения пробиотика небактериального происхождения *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 как у взрослых, так и у детей (ОР 0,47, 95% ДИ 0,38–0,57) [24]. Последние клинические рекомендации и резолюция Экспертного совета постулируют о том, что добавление пробиотического штамма *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (ЛП Энтерол®) на фоне АБТ способствует как первичной, так и вторичной профилактике *C. difficile*-ассоциированной болезни [25, 26].

## Заключение

Таким образом, настоящее проспективное сравнительное исследование продемонстрировало, что комбинированная терапия с применением рифаксими́на и *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (ЛП Энтерол®) у пациентов с СИБР на фоне длительного приема ИПП в сравнении с монотерапией рифаксими́ном оказывается эффективнее в рамках эрадикации СИБР, регресса клинических проявлений, полного купирования диареи и улучшения КЖ пациентов.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Р.И. Шабуров – концепция статьи; И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Р.И. Шабуров, А.В. Заборовский – концепция и дизайн исследования; Д.Н. Андреев, А.К. Фоменко, Ф.С. Соколов, Д.Т. Дичева, С.В. Царегородцев – написание текста статьи; Д.Н. Андреев, Ф.С. Соколов, А.К. Фоменко, А.В. Вычкин, М.К. Девкота, Д.Т. Дичева – сбор и обработка материала исследования; Д.Н. Андреев, А.К. Фоменко, Ф.С. Соколов, Д.Т. Дичева, С.В. Царегородцев, А.В. Вычкин – обзор литературы; Д.Н. Андреев, А.К. Фоменко, Ф.С. Соколов, Д.Т. Дичева, Н.В. Черёмушкина, С.В. Царегородцев – анализ материала исследования; Д.Н. Андреев, А.К. Фоменко, С.В. Царегородцев – статистическая обработка данных; И.В. Маев, С.В. Черёмушкин, Р.И. Шабуров, А.В. Заборовский, Н.В. Черёмушкина – редактирование статьи; И.В. Маев, Р.И. Шабуров, А.В. Заборовский – утверждение окончательного варианта статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. I.V. Maev, D.N. Andreev, R.I. Shaburov – conceptualization; I.V. Maev, D.N. Andreev, R.I. Shaburov, A.V. Zaborovskiy – conceptualization and study design; D.N. Andreev, A.K. Fomenko, Ph.S. Sokolov, D.T. Dicheva, S.V. Tsaregorodtsev – writing – original draft; D.N. Andreev, Ph.S. Sokolov, A.K. Fomenko, A.V. Vychkin, M.K. Devkota, D.T. Dicheva – investigation, data curation; D.N. Andreev, A.K. Fomenko, Ph.S. Sokolov, D.T. Dicheva, S.V. Tsaregorodtsev, A.V. Vychkin – writing – review & editing (literature); D.N. Andreev, A.K. Fomenko, Ph.S. Sokolov,

D.T. Dicheva, N.V. Cheremushkina, S.V. Tsaregorodtsev – formal analysis; D.N. Andreev, A.K. Fomenko, S.V. Tsaregorodtsev – formal analysis (statistical); I.V. Maev, S.V. Cheremushkin, R.I. Shaburov, A.V. Zaborovskiy, N.V. Cheremushkina – writing – review and editing; I.V. Maev, R.I. Shaburov, A.V. Zaborovskiy – final approval of manuscript.

**Источник финансирования.** Материал подготовлен при финансовой поддержке компании ООО «Биокодекс». Спонсор не участвовал в сборе, анализе данных, интерпретации результатов. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

**Funding source.** The paper was prepared with the financial support of the company Biocodex. The sponsor was not involved in the data collection and analysis and the interpretation of results. In preparing the manuscript, the authors maintained the independence of opinion.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования одобрен Межвузовским комитетом по этике (выписка из протокола №11 заседания от 14 ноября 2024 г.). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

**Compliance with the principles of ethics.** The study protocol was approved by the By the Intercollegiate Ethics Committee (excerpt from Minutes No. 11 of the November 14, 2024 meeting). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

**Compliance with the principles of ethics.** The study protocol was approved by the By the Intercollegiate Ethics Committee (excerpt from Minutes No. 11 of the November 14, 2024 meeting). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

## Список сокращений

АБП – антибактериальный препарат  
АБТ – антибактериальная терапия  
ДВТ – дыхательный водородный тест  
ДИ – доверительный интервал  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ИПП – ингибитор протонной помпы

КЖ – качество жизни  
ЛП – лекарственный препарат  
ОР – отношение рисков  
ОШ – отношение шансов  
СИБР – синдром избыточного бактериального роста

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Pimentel M, Saad RJ, Long MD, Rao SSC. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(2):165-78. DOI:10.14309/ajg.0000000000000501
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Ивашкина Н.Ю. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: клиническое значение, критерии диагностики и терапевтическая тактика. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. 2016;3:118-25 [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN, Ivashkina NYu. Small bowel bacterial overgrowth syndrome: Clinical relevance, criteria of diagnostics and therapeutic management. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2016;3:118-25 (in Russian)].
- Losurdo G, Salvatore D'Abramo F, Indelicati G, et al. The influence of small intestinal bacterial overgrowth in digestive and extra-intestinal disorders. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3531. DOI:10.3390/ijms21103531
- Lo WK, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(5):483-90. DOI:10.1016/j.cgh.2012.12.011
- Bruno G, Zaccari P, Rocco G, et al. Proton pump inhibitors and dysbiosis: Current knowledge and aspects to be clarified. *World J Gastroenterol*. 2019;25(22):2706-19. DOI:10.3748/wjg.v25.i22.2706
- Su T, Lai S, Lee A, et al. Meta-analysis: proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth. *J Gastroenterol*. 2018;53(1):27-36. DOI:10.1007/s00535-017-1371-9
- Schmulson MJ, Frati-Munari AC. Bowel symptoms in patients that receive proton pump inhibitors. Results of a multicenter survey in Mexico. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2019;84(1):44-51. DOI:10.1016/j.rgmx.2018.02.008
- Takakura W, Rezaie A, Chey WD, et al. Symptomatic response to antibiotics in patients with small intestinal bacterial overgrowth: A systematic review and meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2024;30(1):7-16. DOI:10.5056/jnm22187
- Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: Rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(5):604-16. DOI:10.1111/apt.13928
- García-Collinot G, Madrigal-Santillán EO, Martínez-Bencomo MA, et al. Effectiveness of *Saccharomyces boulardii* and metronidazole for small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis. *Dig Dis Sci*. 2020;65(4):1134-43. DOI:10.1007/s10620-019-05830-0
- Neut C, Mahieux S, Dubreuil LJ. Antibiotic susceptibility of probiotic strains: Is it reasonable to combine probiotics with antibiotics? *Med Mal Infect*. 2017;47(7):477-83. DOI:10.1016/j.medmal.2017.07.001
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Полуэктова Е.А., и др. Возможности применения Опросника «7×7» (7 симптомов за 7 дней) для оценки динамики симптомов функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(3):24-33 [Ivashkin VT, Sheptulin AA, Poluektova YeA, et al. Potential of «7×7» (7 symptoms per 7 days) questionnaire in assessment of symptom dynamics of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(3):24-33 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2016-26-3-24-33
- Ziatzios G, Giamarellos-Bourboulis EJ, Papanikolaou IS, et al. Is small intestinal bacterial overgrowth involved in the pathogenesis of functional dyspepsia? *Med Hypotheses*. 2017;106:26-32. DOI:10.1016/j.mehy.2017.07.005
- Ивашкин В.Т., Фомин В.В., Ткачева О.Н., и др. Синдром избыточного бактериального роста в практике врачей различных специальностей (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(2):14-34 [Ivashkin VT, Fomin VV, Tkacheva ON, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in various specialties of medical practice (literature review and Expert Council Resolution). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(2):14-34 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2024-954
- Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Перспективы лечения больных с кислотозависимыми заболеваниями. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014;(2):15-24 [Kucheryavyy YuA, Andreev DN. Perspectives of treatment of patients with acid-dependent diseases. *Clinical Prospects of Gastroenterology, Hepatology*. 2014;(2):15-24 (in Russian)].
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Шабуров Р.И. Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекцию. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):4-11 [Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA, Shaburov RI. Current advances in the treatment of gastroesophageal reflux disease: A focus on esophageal protection. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(8):4-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.08.000387
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., и др. Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы и выбор оптимального препарата данной группы (по результатам научного форума, состоявшегося в рамках XXVI Объединенной Российской гастроэнтерологической недели). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(6):7-18 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. Deprescribing and optimal selection of proton pump inhibitors (Contributions of the 26th United Russian Gastroenterology Week). *Russian*

- Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(6):7-18 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-6-7-18
18. Liu Chen Kiow J, Bellila R, Therrien A, et al. Predictors of small intestinal bacterial overgrowth in symptomatic patients referred for breath testing. *J Clin Med Res*. 2020;12(10):655-61. DOI:10.14740/jocmr4320
19. Efremova I, Maslennikov R, Poluektova E, et al. Epidemiology of small intestinal bacterial overgrowth. *World J Gastroenterol*. 2023;29(22):3400-21. DOI:10.3748/wjg.v29.i22.3400
20. Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, et al. Antibiotic therapy in small intestinal bacterial overgrowth: Rifaximin versus metronidazole. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009;13(2):111-6. PMID:19499846
21. Маев И.В., Андреев Д.Н., Соколов Ф.С., и др. Эффективность пробиотика *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 в рамках профилактики и лечения диареи у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Терапевтический архив*. 2022;94(10):1163-70 [Maev IV, Andreev DN, Sokolov PS, et al. Efficacy of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 probiotic drug in the prevention and treatment of diarrhea in hospitalized patients with new coronavirus infection COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(10):1163-70 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.10.201881
22. Zhang DM, Xu BB, Yu L, et al. A prospective control study of *Saccharomyces boulardii* in prevention of antibiotic-associated diarrhea in the older inpatients. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2017;56(6):398-401 (in Chinese). DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.06.003
23. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol*. 2010;16(18):2202-22. DOI:10.3748/wjg.v16.i18.2202
24. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(7):793-801. DOI:10.1111/apt.13344
25. Ивашкин В.Т., Ляшенко О.С., Драпкина О.М., и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по профилактике неинфекционных заболеваний по диагностике и лечению *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-ассоциированной болезни у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(3):85-119 [Ivashkin VT, Lyashenko OS, Drapkina OM, et al. Clinical Practice Guidelines of the Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases on the Diagnosis and Treatment of *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-associated Disease in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(3):85-119 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2023-33-3-85-119
26. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Андреев Д.Н., и др. Современные подходы к диагностике и лечению *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-ассоциированной болезни у взрослых (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(2):19-33 [Ivashkin VT, Maev IV, Andreev DN, et al. Modern approaches to the diagnosis and treatment of *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-associated disease in adults (literature review and Expert Council Resolution). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(2):19-33 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2023-33-2-19-33

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.04.2025



OMNIDOCTOR.RU