

Верхневолжский медицинский журнал. 2025; 24(1): 45–49

Upper Volga Medical Journal. 2025; 24(1): 45–49

УДК 616.341-002-008.87-085: [615.241:663.12]

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОБИОТИКА, СОДЕРЖАЩЕГО *SACCHAROMYCES BOULARDII* CNCM I-745, ДЛЯ УСТРАНЕНИЯ СИСТЕМОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ГИПЕРДИНАМИЧЕСКОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА В ТОНКОЙ КИШКЕ

А. С. Котусов<sup>1</sup>, Н. А. Бенуни<sup>1</sup>, Ф. С. Аджиева<sup>2</sup>, А. А. Ивлева<sup>1</sup>, Р. В. Масленников<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет), г. Москва, Россия,

<sup>2</sup>ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия

**Аннотация.** Для оценки эффективности пробиотика, содержащего *Saccharomyces boulardii*, в отношении устранения системного воспаления и гипердинамического кровообращения у пациентов с синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке проведено одностороннее слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование. Спустя три месяца лечения признаки синдрома избыточного бактериального роста отсутствовали у 80% пациентов экспериментальной группы, получавших *Saccharomyces boulardii*, и у 23,1% пациентов контрольной группы, получавших плацебо ( $p = 0,002$ ). У пациентов экспериментальной группы в крови снизились уровни лабораторного показателя бактериальной транслокации (липополисахарид), системного воспаления (С-реактивный белок), а также наблюдались положительные сдвиги параметров, по которым оценивается наличие гипердинамического кровообращения. Уровень маркера вазодилатирующей эндотелиальной дисфункции (нитраты сыворотки крови) снизился более значительно у пациентов экспериментальной группы, чем у пациентов контрольной группы.

**Ключевые слова:** пробиотик, системное воспаление, гипердинамическое кровообращение, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке

**Для цитирования:** Котусов А. С., Бенуни Н. А., Аджиева Ф. С., Ивлева А. А., Масленников Р. В. Эффективность пробиотика, содержащего *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, для устранения системного воспаления и гипердинамического кровообращения у пациентов с синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Верхневолжский медицинский журнал. 2025; 24(1): 45–49

## EFFICACY OF PROBIOTIC CONTAINING *SACCHAROMYCES BOULARDII* CNCM I-745 FOR ELIMINATION OF SYSTEMIC INFLAMMATION AND HYPERDYNAMIC CIRCULATION IN PATIENTS WITH SMALL INTESTINAL BACTERIAL OVERGROWTH

А. С. Kotusov<sup>1</sup>, N. A. Benuni<sup>1</sup>, F. C. Adzhieva<sup>2</sup>, A. A. Ivleva<sup>1</sup>, R. M. Maslennikov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>2</sup>National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia

**Abstract.** A single-blind, randomized, placebo-controlled study was conducted to evaluate the efficacy of a probiotic containing *Saccharomyces boulardii* in eliminating systemic inflammation and hyperdynamic circulation in patients with small intestinal bacterial overgrowth syndrome. After three months of treatment signs of small intestinal bacterial overgrowth syndrome were absent in 80% of patients in the experimental group receiving *Saccharomyces boulardii* and in 23,1% of patients in the control group receiving placebo ( $p = 0,002$ ). In patients in the experimental group, blood levels of a laboratory indicator of bacterial translocation (lipopolysaccharide), systemic inflammation (C-reactive protein) decreased, and a positive shift in parameters assessing the presence of hyperdynamic circulation was observed. The level of a marker of vasodilating endothelial dysfunction (serum nitrates) decreased more significantly in patients in the experimental group than in patients in the control group.

**Key words:** probiotic, systemic inflammation; hyperdynamic circulation; small intestinal bacterial overgrowth

**For citation:** Kotusov A. S., Benuni N. A., Adzhieva F. S., Ivleva A. A., Maslennikov R. V. Efficacy of probiotic containing *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 for elimination of systemic inflammation and hyperdynamic circulation in patients with small intestinal bacterial overgrowth. Upper Volga Medical Journal. 2025; 24(1): 45–49

## Введение

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) определяется как увеличение численности бактерий в тонкой кишке до показателя, превышающего 100000 клеток на 1 миллилитр содержимого [1-4]. Наличие у пациента СИБР тесно связано с возникновением системного воспаления и гемодинамических изменений по типу гипердинамического кровообращения. СИБР часто возникает у пациентов с декомпенсированным циррозом печени.

В настоящее время для лечения СИБР используются антибактериальные препараты [4]. Однако их применение может нарушать структуру кишечного микробиома, способствовать развитию антибиотикорезистентности, поражений желудочно-кишечного тракта, связанных с применением антибиотиков [5-10]. В связи с риском развития данных осложнений на сегодняшний день актуальной задачей является поиск альтернативных препаратов для лечения СИБР. Наиболее перспективной альтернативой являются пробиотики. Они имеют свойство избирательно подавлять конкретные виды патогенных и условно-патогенных бактерий [11-15]. Среди микроорганизмов, которые могут быть использованы для создания пробиотика, особый интерес вызывает *Saccharomyces boulardii*, которые уже продемонстрировали антагонистический эффект в отношении *Helicobacter pylori* [16] и *Clostridioides difficile* [17-18], однако ещё не были оценены в лечении СИБР.

**Цель исследования:** оценить эффективность использования пробиотика с содержанием *Saccharomyces boulardii* для устранения системного воспаления и гипердинамического кровообращения у пациентов с СИБР.

## Материал и методы исследования

Проведено одностороннее слепое рандомизированное и плацебо-контролируемое исследование, одобренное локальным этическим комитетом Сеченовского университета (протокол №21-22 от 09.12.2021). Все пациенты, включённые в исследование, подписали информированное согласие на участие в исследовании. Данное исследование представляет фрагмент более крупного исследования, зарегистрированного на [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT05231772), а также частью исследования, опубликованного 05.02.2024 в *Journal of Clinical Medicine* (<https://doi.org/10.3390/jcm13030919>).

В исследование включались лица в возрасте от 18 до 70 лет, страдающие циррозом печени, диагностированным данными гистологического или лабораторного и инструментального исследования, в сочетании с СИБР. Критериями исключения были приём пребиотиков, пробиотиков, антибиотиков и алкоголя в течение 6 недель до начала исследования,

наличие воспалительных и онкологических заболеваний кишечника. Пациентов, которые раньше времени прекратили принимать исследуемый препарат или плацебо, начали принимать другие пробиотики, пребиотики или антибиотики во время наблюдения, либо пожелали прекратить участие в исследовании, также были исключены. Было обследовано 198 пациентов, 33 из которых соответствовали критериям (табл. 1). Участники были случайным образом распределены по двум группам: экспериментальную и контрольную в соотношении 1,5:1. Для распределения пациентов в группы использовали функцию программы Microsoft Office Excel RANDBETWEEN (1:5), которая генерировала числа от 1 до 5. Пациентов, для которых выпадали номера от 1-го до 3-х, распределяли в экспериментальную группу. Пациентов, для которых выпадали номера 4 и 5, распределяли в контрольную группу.

**Таблица 1. Основные характеристики участников исследования по группам**

**Table 1. Main characteristics of the study participants by groups**

Характеристики пациентов	Экспериментальная группа (20 пациентов)	Контрольная группа (13 пациентов)
Средний возраст, лет	53	53
Средний индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	26,2	25,9
Пол, мужчины / женщины	6/14	6/7

В экспериментальной группе участники исследования получали пробиотик, содержащий *Saccharomyces boulardii* CNCM I 745 (Энтерол®; Biocodex, г. Жантйи, Франция) в дозировке 250 мг два раза в день на протяжении 3 месяцев. В контрольной группе пациенты получали плацебо в такой же дозировке в течение того же промежутка времени. Участникам исследования не сообщали, что именно они получают — пробиотик или плацебо. Кроме того, пациенты продолжали получать лечение по поводу своих основных заболеваний в соответствии с клиническими рекомендациями.

Каждому пациенту, включенному в исследование, провели клинический и биохимический анализы крови, водородно-метановый дыхательный тест для диагностики СИБР [19]. У пациентов измеряли изначальную концентрацию водорода в выдыхаемом воздухе. Затем пациенты принимали по 10 мг лактулозы, растворённой в 200 мл воды, после чего концентрацию водорода в выдыхаемом воздухе определяли каждые 15 минут на протяжении 90 минут. Если в течение 90 минут проведения теста наблюдалось повышение концентрации водорода на 0,002%, то наличие СИБР считалось подтверждённым.

Таблица 2. Изменения лабораторных показателей участников исследования по группам

Table 2. Changes in laboratory parameters of study participants by groups

Показатели	Экспериментальная группа (20 пациентов)			Контрольная группа (13 пациентов)		
	на момент включения	после лечения	P	на момент включения	после лечения	P
Средний конечный диастолический объём левого желудочка, мл	101	85	<0,001	95	100	0,657
Средняя фракция выброса левого желудочка, %	61,7	62,2	0,126	59,6	59,6	0,859
Средний ударный объём, мл	62	54	<0,001	57	63	0,541
Средняя частота сердечных сокращений, ударов/мин	71	74	0,087	71	69	0,422
Средний сердечный выброс, л/мин	4,3	4,1	0,007	4,4	4,4	0,701
Среднее артериальное давление (среднее), мм рт. ст.	85	87	0,095	82	89	0,289
Среднее системное сосудистое сопротивление, дин·с·см <sup>5</sup>	1513	1773	0,001	1509	1536	0,600
Нитраты в сыворотке крови (среднее), мкмоль/л	120	97	0,717	146	136	0,807
ЛПС (среднее), мМЕ/мл	30	4	0,010	17	17	0,155
C-реактивный белок, мг/л	8	7	0,036	7	7	0,937

Также оценивались признаки системного воспаления (уровень С-реактивного белка), бактериальной транслокации (сывороточный липополисахарид (ЛПС), определённый с помощью фотометрии). Кроме того, для оценки гемодинамических показателей производили измерение систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД) и пульса с использованием полуавтоматического тонометра. Рассчитывали среднее артериальное давление по формуле  $(САД + 2 \times ДАД) / 3$ . Другие показатели гемодинамики, такие как конечный систолический и конечный диастолический объёмы левого желудочка, фракция выброса, ударный объём и сердечный выброс, оценивали с использованием эхокардиографии. Системное сосудистое сопротивление рассчитывалось как отношение среднего артериального давления к сердечному выбросу. Также определялись показатели вазодилатирующей эндотелиальной дисфункции (нитраты в сыворотке крови). Данные обследования были проведены повторно через 3 месяца, когда пациенты прекратили прием пробиотика или плацебо.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения STATISTICA 10 (StatSoft Inc., г. Талса, штат Оклахома, США). Данные представлены в виде медианы (межквартильного размаха). Различия между непрерывными переменными оценивались с помощью теста Манна – Уитни, поскольку многие переменные не имели нормального распределения. Изменения значений переменных в ходе исследования оценивали с помощью теста Вилкоксона. Для оценки различий между категориальными переменными использовался точный тест Фишера. Значения  $p \leq 0,05$  считались статистически значимыми.

### Результаты исследования

По окончании трёхмесячного курса лечения все пациенты снова прошли обследование. Через 3 месяца лечения СИБР отсутствовал у 80 % пациентов в экспериментальной группе и у 23,1 % в контрольной группе ( $p = 0,002$ ). В результате лечения у пациентов экспериментальной группы с устранённым СИБР наблюдалось существенное снижение уровня лабораторных признаков бактериальной транслокации (ЛПС сыворотки) и системного воспаления (С-реактивный белок). Также у этих пациентов наблюдались положительные изменения показателей гипердинамического кровообращения – повышение системного сосудистого сопротивления, снижение конечного диастолического объёма левого желудочка, ударного объёма и сердечного выброса (табл. 2).

В контрольной группе существенных изменений лабораторных показателей зафиксировано не было. Кроме того, уровень нитратов в сыворотке крови (биомаркер эндотелиальной дисфункции) более существенно снизился у пациентов из экспериментальной группы, чем у пациентов из контрольной группы. Серьёзных побочных эффектов во время приёма препарата не наблюдалось ни у одного участника исследования. У одного пациента из экспериментальной группы возник кратковременный кожный зуд, который разрешился самостоятельно.

### Обсуждение

Нарушения структуры микробиоценоза кишечника могут приводить к таким заболеваниям, как кишечный дисбиоз и синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке [20]. Диагностика кишечного дисбиоза затруднена, так как методы его диагностики не стандартизированы, тогда как СИБР в тонкой кишке может быть диагностирован в условиях клиники в соответствии с клиническими рекомендациями [19]. В ряде исследований и мета-анализа

зов приводятся сведения о том, что наличие СИБР часто сочетается с наличием цирроза печени, а также с повышенным уровнем бактериальной транслокации, наличием системного воспаления, вазодилатацией и возникновением гипердинамического кровообращения [21–22].

При СИБР количество бактерий в тонкой кишке значительно увеличивается, что приводит к их транслокации (особенно при наличии цирроза печени, для которого характерна повышенная проницаемость кишечного барьера [23–25]) — проникновению бактерий и компонентов их клеток из кишечного содержимого в стенку кишки, перитонеальную жидкость, лимфатические узлы брюшной полости, порталный и системный кровотоки.

Транслокация бактерий приводит к развитию системного воспаления, которое проявляется, в том числе, системной вазодилатацией, опосредованной выделением оксида азота (II). Системная вазодилатация ведёт к возникновению артериальной гипотензии. В ответ на гипотензию запускаются компенсаторные механизмы, в результате действия которых происходит задержка жидкости и увеличивается венозный возврат, что увеличивает конечный диастолический объём левого желудочка. Сердце вынуждено перекачивать увеличенный объём крови, что проявляется увеличением сердечного выброса. Данное состояние называется гипердинамическим кровообращением.

В настоящем исследовании показано, что устранение СИБР с помощью исследуемого пробиотика снижает уровень бактериальной транслокации (оценивался по показателю ЛПС в сыворотке крови), уменьшает выраженность системного воспаления (оценивалась по уровню С-реактивного белка) и вазодилатирующей эндотелиальной дисфункции (оценивалась по уровню нитратов в сыворотке крови), уменьшает вазодилатацию (о чём свидетельствует рост системного сосудистого сопротивления) и гиперволемию (оценивалась по показателю конечного диастолического объёма левого желудочка). В конечном итоге устраняет гипердинамическое кровообращение.

Наше исследование было ограничено небольшим числом участников. Необходимы дальнейшие исследования с большим числом участников, а также периодическое обследование пациентов с устранённым СИБР для решения вопроса о необходимости проведения его повторной терапии.

### Заключение

Пробиотик, содержащий *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, эффективен для устранения системного воспаления и гипердинамического кровообращения у пациентов с СИБР. Данный эффект также сопровождается уменьшением выраженности бактериальной транслокации и вазодилатирующей эндотелиальной дисфункции.

### Список источников

1. Bushyhead D., Quigley E.M.M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth-Pathophysiology and Its Implications for Definition and Management. *Gastroenterology*. 2022; 163(3): 593-607. doi: 10.1053/j.gastro.2022.04.002
2. Efremova I., Maslennikov R., Poluektova E., Vasilieva E., Zharikov Y., Suslov A., Letyagina Y., Kozlov E., Levshina A., Ivashkin V. Epidemiology of small intestinal bacterial overgrowth. *World J Gastroenterol*. 2023; 29(22): 3400-3421. doi: 10.3748/wjg.v29.i22.3400
3. Ghoshal U.C., Sachdeva S., Ghoshal U., Misra A., Puri A.S., Pratap N., Shah A., Rahman M.M., Gwee K.A., Tan V.P.Y., Ahmed T., Lee Y.Y., Ramakrishna B.S., Talukdar R., Rana S.V., Sinha S.K., Chen M., Kim N., Holtmann G. Asian-Pacific consensus on small intestinal bacterial overgrowth in gastrointestinal disorders: An initiative of the Indian Neurogastroenterology and Motility Association. *Indian J Gastroenterol*. 2022; 41(5): 483-507. doi: 10.1007/s12664-022-01292-x
4. Skrzydło-Radomańska B., Cukrowska B. How to Recognize and Treat Small Intestinal Bacterial Overgrowth? *J Clin Med*. 2022; 11(20): 6017. doi: 10.3390/jcm11206017
5. Li T., Wang Z., Guo J., de la Fuente-Nunez C., Wang J., Han B., Tao H., Liu J., Wang X. Bacterial resistance to antibacterial agents: Mechanisms, control strategies, and implications for global health. *Sci Total Environ*. 2023; 860: 160461. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.160461
6. Buddle J.E., Fagan R.P. Pathogenicity and virulence of *Clostridioides difficile*. *Virulence*. 2023; 14(1): 2150452. doi: 10.1080/21505594.2022.2150452
7. Baran A., Kwiatkowska A., Potocki L. Antibiotics and Bacterial Resistance-A Short Story of an Endless Arms Race. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(6): 5777. doi: 10.3390/ijms24065777
8. Ramirez J., Guarner F., Bustos Fernandez L., Maruy A., Sdepanian V.L., Cohen H. Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10: 572912. doi: 10.3389/fcimb.2020.572912
9. Abad C.L.R., Safdar N. A Review of *Clostridioides difficile* Infection and Antibiotic-Associated Diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am*. 2021; 50(2): 323-340. doi: 10.1016/j.gtc.2021.02.010
10. Kesavelu D., Jog P. Current understanding of antibiotic-associated dysbiosis and approaches for its management. *Ther Adv Infect Dis*. 2023; 10: 20499361231154443. doi: 10.1177/20499361231154443
11. Kim S.K., Guevarra R.B., Kim Y.T., Kwon J., Kim H., Cho J.H., Kim H.B., Lee J.H. Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. *J Microbiol Biotechnol*. 2019; 29(9): 1335-1340. doi: 10.4014/jmb.1906.06064
12. Mazziotta C., Tognon M., Martini F., Torreggiani E., Rotondo J.C. Probiotics Mechanism of Action on Immune Cells and Beneficial Effects on Human

- Health. Cells. 2023; 12(1): 184. doi: 10.3390/cells12010184
13. Pal R., Athamneh A.I.M., Deshpande R., Ramirez J.A.R., Adu K.T., Muthuirulan P., Pawar S., Biazzo M., Apidianakis Y., Sundekilde U.K., de la Fuente-Nunez C., Martens M.G., Tegos G.P., Seleem M.N. Probiotics: insights and new opportunities for *Clostridioides difficile* intervention. Crit Rev Microbiol. 2023; 49(3): 414-434. doi: 10.1080/1040841X.2022.2072705
  14. Sharma S., Kumar S., Sajjad S., Sharma S. Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: A Review Article. Cureus. 2023; 15(3): e36565. doi: 10.7759/cureus.36565
  15. So D., Quigley E.M.M., Whelan K. Probiotics in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease: review of mechanisms and effectiveness. Curr Opin Gastroenterol. 2023; 39(2): 103-109. doi: 10.1097/MOG.0000000000000902
  16. Szajewska H., Horvath A., Koiodziej M. Systematic review with meta-analysis: Saccharomyces boulardii supplementation and eradication of Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther. 2015; 41(12): 1237-1245. doi: 10.1111/apt.13214
  17. Barbosa M.L.L., Albano M.O., Martins C.D.S., Warren C.A., Brito G.A.C. Role of probiotics in preventing *Clostridioides difficile* infection in older adults: an integrative review. Front Med (Lausanne). 2023; 10: 1219225. doi: 10.3389/fmed.2023.1219225
  18. Dinleyici M., Vandenplas Y. Clostridium difficile Colitis Prevention and Treatment. Adv Exp Med Biol. 2019; 1125: 139-146. doi: 10.1007/5584\_2018\_322
  19. Rezaie A., Buresi M., Lembo A., Lin H., McCallum R., Rao S., Schmulson M., Valdovinos M., Zakko S., Pimentel M. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. Am J Gastroenterol. 2017; 112(5): 775-784. doi: 10.1038/ajg.2017.46
  20. Maslennikov R., Ivashkin V., Efremova I., Poluektova E., Kudryavtseva A., Krasnov G. Gut dysbiosis and small intestinal bacterial overgrowth as independent forms of gut microbiota disorders in cirrhosis. World J Gastroenterol. 2022; 28(10): 1067-1077. doi: 10.3748/wjg.v28.i10.1067
  21. Maslennikov R., Pavlov C., Ivashkin V. Small intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis: systematic review and meta-analysis. Hepatol Int. 2018; 12(6): 567-576. doi: 10.1007/s12072-018-9898-2
  22. Maslennikov R., Pavlov C., Ivashkin V. Is small intestinal bacterial overgrowth a cause of hyperdynamic circulation in cirrhosis? Turk J Gastroenterol. 2019; 30(11): 964-975. doi: 10.5152/tjg.2019.18551
  23. Nicoletti A., Ponziani F.R., Biolato M., Valenza V., Marrone G., Sganga G., Gasbarrini A., Miele L., Grieco A. Intestinal permeability in the pathogenesis of liver damage: From non-alcoholic fatty liver disease to liver transplantation. World J Gastroenterol. 2019; 25(33): 4814-4834. doi: 10.3748/wjg.v25.i33.4814
  24. Lian X.X., Sun Y.P., Guo X.X. Correlation between intestinal mucosal permeability and prognosis in patients with liver cirrhosis. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2020; 28(1): 58-63. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.01.014
  25. Choi Y., Jeon W.K., Hwang S.J., Kim B.I., Sohn C.I., Park D.I., Cho Y.K., Kim H.J., Park J.H. The role of the gut barrier function in the pathophysiology of viral liver cirrhosis. Hepatogastroenterology. 2011; 58(109): 1244-1247. doi: 10.5754/hge10338

*Котусов Александр Сергеевич (контактное лицо) — резидент СНК кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, дом 2, стр.4; alexanderkotusov@gmail.com*

*Поступила в редакцию /  
The article received 12.11.2024.*

*Принята к публикации /  
Was accepted for publication 12.01.2025.*