

Нормагут — і кишечник скаже ГУТ!



**СУЧАСНИЙ
ДРІЖДЖОВИЙ
ПРОБІОТИК
ІЗ НІМЕЧЧИНИ!**



РП МОЗ України UA/9221/01/01 від 30.12.2013.,
випускається без рецепту

Ю.В. Марушко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти, О.Д. Московенко, к. мед. н., доцент кафедри педіатрії післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Ефективність і безпека застосування *Saccharomyces boulardii* у клінічній практиці



Ю.В. Марушко



О.Д. Московенко

Лікарі первинної ланки надання медичної допомоги – це насамперед педіатри та сімейні лікарі. Сьогодні перед ними постає низка складних питань, найперше – діагностики та лікування основних захворювань дитячого віку.

Останніми роками, незважаючи на досягнення медичної науки, нові можливості діагностики та впровадження сучасних технологій лікування, зберігаються високі показники захворюваності серед дитячого населення України [9]. Зміни динаміки поширеності хвороб дитячого віку мають різноспрямовані тенденції: незначне зменшення захворюваності серед дітей 1-го року життя та її зростання у дітей старших вікових категорій [1]. Так, у дітей дошкільного та шкільного віку велику частку у структурі захворюваності складають запальні захворювання верхніх дихальних шляхів, гострі респіраторні вірусні інфекції, отити, бронхіти, пневмонії, шлунково-кишкові розлади. Це пов'язано з багатьма факторами – порушенням екології навколишнього середовища, неналежним станом матеріального забезпечення багатьох верств населення, безконтрольним прийомом препаратів через відсутність рецептурного контролю видачі лікарських засобів. Особливої шкоди завдає часто нерациональне та необгрунтоване використання антибактеріальних засобів, у тому числі антибіотиків широкого спектра дії, які призначають пацієнтам без показань, що сприяє розвитку різних ускладнень – хронізації захворювання, порушенню мікробіоти кишечника, антибіотикасоційованої діареї (ААД), вторинних імунodefіцитів [8].

Гострі захворювання складають найбільшу частку патологій у дітей, які перебувають під спостереженням педіатрів та лікарів загальної практики. Для дітей грудного та дошкільного віку небезпечною є гостра діарея (вірусної чи бактеріальної природи), яка спричиняє зневоднення організму та розвиток ускладнень. Часто лікарі призначають антибактеріальні засоби педіатричним пацієнтам із захворюваннями органів дихання, шлунково-кишкового тракту (ШКТ), сечовидільної системи тощо, що є ще однією причиною зростання кількості ускладнень, які потребують корекції. Згідно із спостереженнями, найчастіше виникають діарея чи запори, а також загальні симптоми інтоксикації [22].

Для підвищення ефективності лікування та запобігання розвитку ускладнень з боку ШКТ на фоні антибактеріальної терапії лікарю первинної ланки насамперед необхідно контролювати стан мікробіоти кишечника. З метою з'ясувати значення порушення мікрофлори кишечника для патогенезу низки захворювань у дітей проведено багато досліджень, за результатами яких їх роль можна вважати доведеним фактом. Під дією антибіотиків змінюється якісний та кількісний склад мікробіоценозу кишечника внаслідок розмноження умовно-патогенних мікроорганізмів у надмірній кількості, що призводить до дисбіозу кишечника та порушення його основних функцій. Згідно з даними літератури, ААД часто виникає на фоні використання амоксициліну/клавуланату (у 10-25% випадків), цефіксиму (у 15-20% випадків), значно рідше – інших цефалоспоринов та макролідів (у 2-5% випадків) [2]. Вказані антибактеріальні препарати найчастіше використовує у своїй практиці лікар первинної ланки.

Як запобігти негативним наслідкам антибактеріальної терапії? Найголовніше – визначити, чи існує необхідність у використанні антибактеріальних препаратів для лікування дитини із соматичною патологією. Якщо призначення антибіотика є життєво необхідним, лікар має раціонально підійти до вибору антибактеріального препарату і тривалості його курсу.

Враховуючи анатомо-фізіологічні особливості травної системи дітей різного віку, можна передбачити можливі ускладнення антибактеріальної терапії та запобігти їх розвитку. Основний профілактичний захід – це підтримання кількісного та якісного складу нормальної мікрофлори [11].

Для збереження здоров'я дітей, які отримують антибактеріальну терапію, у комплексному лікуванні необхідно використовувати пробіотики [7]. На сьогодні застосування пробіотиків вважають одним з альтернативних підходів у профілактиці та лікуванні діареї. Вони можуть модулювати імунну відповідь, продукувати протимікробні компоненти. Один з основних механізмів їх дії зумовлений здатністю пробіотиків до адгезії та конкуренції з іншими мікроорганізмами за засвоєння харчових речовин [20]. Найбільш вивченими пробіотиками, які мають доведений оздоровчий ефект, є кишкові молочнокислі бактерії. Однак їх використовувати найбільш доцільно після закінчення терапії антибактеріальними препаратами, і тривалість курсу має становити приблизно 1 міс [16].

Пошук пробіотиків, застосування яких дало б можливість запобігти розвитку ранніх ускладнень антибактеріальної терапії у дітей, триває. У цьому аспекті зрозумілий інтерес представляють пробіотики, які містять у своєму складі дріжджоподібні гриби, що не гинуть у кишечнику під дією антибіотиків. На сьогодні серед них найбільш вивченими є *Saccharomyces boulardii* – вид непатогенних одноклітинних дріжджових грибів роду *Saccharomycetes*, яким притаманна генетично детермінована резистентність відносно всіх груп антибіотиків, сульфаніламідів. При цьому вони не пригнічують ріст облігатних мікроорганізмів у просвіті кишечника. *S. boulardii* стійкі до дії соляної кислоти і при щоденному прийомі знаходяться у всіх відділах ШКТ. Для організму людини вони є транзитною флорою, тому через 2-5 днів після завершення курсу повністю виводяться без будь-яких побічних реакцій [17].

Цілком очевидно, що, враховуючи властивості *S. boulardii*, їх слід ширше використовувати у клінічній практиці. У численних дослідженнях останніх 30 років здійснено оцінку ефективності та безпеки використання *S. boulardii* у клінічній практиці, а також визначено механізми їх впливу на мікрофлору кишечника. Важливо зазначити, що *S. boulardii* в експериментальних та клінічних дослідженнях продемонстрували високу ефективність у корекції шлунково-кишкових розладів.

Так, Т. Kelesidis (2012) провів систематичний огляд даних літератури з вивчення доказової бази ефективності та безпеки використання *S. boulardii*

у лікуванні та профілактиці шлунково-кишкових розладів різної етіології у дітей та дорослих [20]. Автор брав до уваги лише стандартизовані рандомізовані контрольовані дослідження [14].

Згідно з даними літератури, виділяють такі основні механізми впливу *S. boulardii* на патогенні мікроорганізми:

- пригнічують ріст патогенних мікроорганізмів у просвіті кишечника (зв'язок клінічної ефективності *S. boulardii* з прямою інгібуючою дією на фазу розмноження патогенних штамів мікроорганізмів у кишечнику доведений);
- проявляють, зв'язуючись із токсинами патогенів, антисекреторний ефект на рецептори ентероцитів, стимулюють їх ферментативну активність, активують протизапальні механізми, стимулюють синтез поліамінів, що, у свою чергу, підвищує секрецію дисахаридів (лактази, сукрази, мальтози, амінопептидази), та збільшують активність носія глюкози на мембрані ентероцитів, що забезпечує максимальну абсорбцію глюкози [5];
- знижують продукцію прозапальних цитокінів та стимулюють Т-клітини лімфатичних вузлів очеревини [14], можуть стимулювати підвищення рівня секреторного IgA у кишечнику [10, 11] (в експерименті на тваринах виявлено зв'язок *S. boulardii* з підвищенням рівня IgG до токсинів А та В *Clostridium difficile* у сироватці крові [12, 13]).

Європейське товариство дитячих гастроентерологів, гепатологів та нутриціологів разом із Європейським товариством із вивчення дитячих інфекційних захворювань (ESPGHAN/ESPID) у 2014 році провели низку клінічних досліджень і за їх результатами дійшли висновку, що пробіотики доцільно використовувати у лікуванні та профілактиці шлунково-кишкових розладів різної етіології, зокрема, для запобігання розвитку ускладнень з боку ШКТ на фоні антибактеріальної терапії. Грунтуючись на результатах клінічних досліджень, для цього рекомендовано використовувати 2 пробіотики – *S. boulardii* та *Lactobacillus rhamnosus* GG [8, 10, 18].

Особливий інтерес для лікарів-клініцистів становить їх використання у лікуванні ААД – гострого

Продовження на стор. 38.

Ефективність і безпека застосування *Saccharomyces boulardii* у клінічній практиці

Продовження. Початок на стор. 37.

запалення слизової оболонки кишечника, зумовленого прийомом антибактеріальних препаратів широкого спектра дії. Найчастіше ААД спричиняє бактеріальний збудник *C. difficile*. Захворюваність на ААД у дітей, які отримували антибактеріальну терапію, коливається в межах від 11 до 40% [15]. Комплексне лікування ААД включає використання пробіотиків, яке є обґрунтованим патогенетичним чинником – порушенням нормальної мікрофлори кишечника.

Згідно з даними літератури, використання *S. boulardii* на фоні антибактеріальної терапії у дітей та дорослих знижує ризик виникнення діареї. З метою оцінки ефективності *S. boulardii* у запобіганні ААД проведено подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження. У ході його проведення обстежено 269 дітей віком від 6 міс до 14 років із різною соматичною патологією (отитом, пневмонією, бронхітом та ін.), які для лікування основного захворювання отримували стандартну антибактеріальну терапію, до якої додавали 250 мг *S. boulardii* двічі на день протягом усього періоду прийому антибіотика. Експериментальну групу склали 132 пацієнти, контрольну групу (плацебо) – 137 дітей. За результатами дослідження встановлено, що *S. boulardii* на фоні антибактеріальної терапії достовірно знижували ризик виникнення ААД (спостерігалася у 4 (3,4%) дітей основної групи та у 22 (17,3%) із групи плацебо). У пацієнтів основної групи з ААД тяжкість загального стану не потребувала відміни антибіотика. У проведених дослідженнях продемонстровано достовірно значущу ефективність використання *S. boulardii* у лікуванні та профілактиці ААД у дітей основної групи порівняно з групою плацебо. *S. boulardii* як складова комплексної терапії основного захворювання характеризувалися у всіх пацієнтів відсутністю ознак непереносимості [21, 23].

! *S. boulardii* мають високу клінічну ефективність у лікуванні гострої діареї різної етіології. Вони незамінні у лікуванні та профілактиці ААД, їх можна призначати з 1-го дня антибактеріальної терапії.

У практиці сімейного лікаря та педіатра найбільш складними є випадки гострих розладів травлення. Серед дітей перших 5 років життя це часта причина госпіталізації. Від 50 до 80% випадків гострої діареї у дітей пов'язані з вірусною інфекцією, переважно з ротавірусною.

S. boulardii є високоефективними у лікуванні вірусних діарей. В.О.С. Naflesia та співавт. з метою оцінки ефективності *S. boulardii* у лікуванні гострої вірусної діареї у дітей провели подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження за участю 185 дітей віком від 6 до 48 місяців, госпіталізованих з ознаками гострої діареї, які отримували у складі комплексної терапії *S. boulardii* протягом 5 днів [15]. У дітей, які отримували *S. boulardii* протягом 48 год від початку діареї, спостерігалася значно менша кількість рідких випорожнень порівняно з контрольною групою. На 3-й день лікування у 82% дітей випорожнення були оформлені. За результатами дослідження встановлено, що вища ефективність *S. boulardii* у лікуванні діареї у дітей залежить від тривалості курсу лікування і часу включення пробіотика до схеми терапії. Чим раніше лікар призначить *S. boulardii*

у складі комплексної терапії діареї, тим вищою буде ефективність і коротшою тривалість лікування.

У дослідженні, в якому оцінили ефективність пробіотика *S. boulardii* у запобіганні діареї мандрівників, за участю 1231 пацієнта показано, що у пацієнтів, які отримували *S. boulardii* для профілактики діареї, частота рідких випорожнень була у середньому 31%, що становило достовірну різницю із показником групи плацебо (43%). У дослідженні використовували дві дози препарату, який містив *S. boulardii*: 250 та 500 мг на добу. Відмінності у частоті розвитку діареї залежно від дози препарату не встановлені [4]. У зв'язку з тим, що останнім часом багато родин подорожують разом із дітьми раннього віку, профілактика діареї мандрівників є надзвичайно важливою. Педіатрам та лікарям загальної практики варто враховувати цей фактор у профілактиці захворювання [19].

Важливу роль відіграють *S. boulardii* також у комплексному лікуванні амебіази кишечника у дітей. Е.С. Dinleyici та співавт. (2009) провели проспективне рандомізоване відкрите клінічне дослідження за участю 50 дітей з гострим гемоколітом, спричиненим *Entamoeba histolytica*. Пацієнти були розподілені на 2 групи по 25 дітей кожна. Усі пацієнти отримували метронідазол, одна група (n=25) – 250 мг *S. boulardii* двічі на день. Отримані результати показали достовірне зменшення тривалості гемоколіту у дітей, які одночасно з метронідазолом отримували у складі комплексного лікування *S. boulardii* [22]. В експерименті на тваринах, проведеному у 2018 р., продемонстровано ефективність використання *S. boulardii* для зменшення морфологічних змін стінки кишечника, спричинених лямбліями [6].

Останніми роками значно зріс інтерес лікарів-клініцистів до вивчення змін кишкової мікробіоти, що може бути причиною багатьох патологічних станів, найперше синдрому подразненого кишечника (СПК). Оцінка складу мікробіоти калу пацієнтів із СПК достовірно показує зміни кількості та співвідношення лактобацил та біфідобактерій, збільшення кількості факультативних бактерій, переважно стрептококів та *Escherichia coli*, й анаеробних мікроорганізмів, таких як *Clostridium*. На сьогодні використання пробіотиків для збільшення концентрації лактобацил та біфідобактерій є неефективним через їх швидку елімінацію з просвіту кишечника та коротку тривалість існування колоній. Більш перспективним є застосування пробіотиків, які пригнічують ріст умовно-патогенної та патогенної мікрофлори у кишечнику та створюють умови для відновлення власної мікробіоти. У цьому аспекті найбільш ефективними є *S. boulardii*, які самостійно виводяться з кишечника і не є типовими постійними представниками мікробіоти [3].

Наведені вище дані свідчать про високу ефективність та безпеку використання *S. boulardii* у комплексному лікуванні та профілактиці гострих захворювань ШКТ.

Таким чином, ґрунтуючись на результатах багатьох експериментальних та клінічних досліджень, можна вважати доведеною необхідність використання пробіотика *S. boulardii* у практиці лікаря первинної ланки надання медичної допомоги. Насамперед вони становлять інтерес для педіатрів та сімейних лікарів.

! У педіатричній практиці вагомим аргументом на користь включення *S. boulardii* у схеми комплексного лікування є їх високий профіль безпеки, який є доведеним. Використання у клінічній практиці *S. boulardii* знижує ризик розвитку порушень, характерних для СПК.

На фармацевтичному ринку України представлено цілу низку лікарських засобів та біодобавок, які містять *S. boulardii*. У педіатричній практиці рекомендовано використовувати пробіотики, які мають велику доказову базу їх ефективності та які містять у своєму складі, як правило, один пробіотик. Один із таких препаратів – Нормгут, який випускають у формі капсул. Одна капсула Нормгут містить 250 мг ліофілізованих сухих дріжджів *S. boulardii* з мінімальною кількістю 10¹⁰ клітин/г. Препарат рекомендовано призначати дітям із 2 років по 1 капсулі 1-2 р/добу. При гострій діареї курс лікування становить 3-5 діб. Якщо дитина отримує антибактеріальну терапію, Нормгут рекомендують використовувати з 1-го дня лікування. Для профілактики діареї мандрівників рекомендують прийом препарату Нормгут по 1 капсулі за 5 днів до запланованої подорожі, а потім щоденно протягом усієї подорожі. Максимальна тривалість курсу – 30 днів.

В Україні Нормгут використовують у клінічній практиці вже понад 10 років – і препарат зарекомендував себе як ефективний та доступний лікарський засіб.

! Показання для застосування препарату Нормгут:

- гостра та хронічна бактеріальна діарея;
- гостра вірусна діарея;
- діарея мандрівників;
- лікування та профілактика колітів та діареї, асоційованих із терапією антибіотиками;
- дисбіоз кишечника;
- СПК;
- псевдомембранозний коліт та захворювання, спричинені *C. difficile*;
- діарея, пов'язана з тривалим ентеральним харчуванням.

Отже, клінічна ефективність та високий профіль безпеки пробіотика *S. boulardii* у лікуванні гострої діареї, профілактиці розвитку ААД мають експериментально та клінічно доведене підґрунтя. Тому *S. boulardii* доцільно застосовувати для лікування та профілактики шлунково-кишкових розладів різної етіології, запобігання розвитку ускладнень з боку ШКТ на фоні антибактеріальної терапії. Важливе значення має їх вплив на віруси, які спричиняють діарею. Тривають дослідження, у тому числі клінічні, предметом вивчення яких є імуностимулювальний ефект цього пробіотика.

Отже, ґрунтуючись на даних літератури та висновках ESPGHAN (2014), ми рекомендуємо пробіотик *S. boulardii* (Нормгут) для широкого використання у клінічній практиці.