

Saccharomyces boulardii – пробіотик, якому можна довіряти

Аналізуючи останні напрацювання науковців у сферах мікробіології та медицини, вчення про кишковий мікробіом і його значення у забезпеченні здоров'я людини, без сумніву, можна вважати головним досягненням медичної науки ХХ-ХХІ ст. Якщо на початку дослідницького шляху вчені зосереджували увагу на загальних характеристиках мікробіому кишечника в нормі та при патології, можливостях різних пробіотиків при тих чи інших захворюваннях, то сьогодні акцент роблять не лише на ефективності, а й на безпечності окремих штамів мікроорганізмів.

Кишковий мікробіом і пробіотики

Здоров'я людини тримається на «трьох китах»: геном, вплив зовнішнього середовища (екологія, харчування, фізична активність) і мікробіом. Кількісні та якісні характеристики останнього є своєрідним індикатором стану здоров'я. Мікробіом людини включає кілька біотопів, найбільшим із яких є мікробіом кишечника. Його склад у кожної людини є унікальним та залежить від багатьох факторів (особливостей харчування, складу сім'ї, наявності захворювань і їх лікування, регіональних відмінностей тощо). Основними функціями мікробіоти кишечника є метаболічна, захисна, імуногенна, генетична, детоксикаційна, синтетична (синтез нутрієнтів, вітамінів групи В, К, С, фолієвої та нікотинової кислот; В.В. Бережний і співавт., 2019). Тобто значення нормальної мікробіоти кишечника виходить далеко за межі травного тракту.

Мікрофлора є динамічною системою, яка реагує на дію внутрішніх і зовнішніх факторів. Сьогодні доступні результати багатьох досліджень, котрі демонструють різний мікробіотний пейзаж кишечника у нормі та при патології (не лише гастроентерологічній). Таким чином, підвищується інтерес до методів корекції мікробіому кишечника як перспективного напрямку комплексного лікування та профілактики багатьох захворювань, зокрема за допомогою пробіотиків.

Умовним початком «ери пробіотиків» можна вважати 1904 р., коли Ілля Мечников запропонував гіпотезу, згідно з якою молочнокислі бактерії сприяють покращенню здоров'я та довголіттю. Вчений вважав, що аутоінтоксикацію та утворення токсичних речовин у кишечнику (які лежать в основі процесу старіння) можна інгібувати за допомогою модифікації кишкової мікрофлори. Сам же І. Мечников систематично вживав кисломолочні продукти та чисту культуру болгарської молочнокислої палички. «Хвилю пробіотиків» пізніше підхопили Анрі Тісе з Інституту Пастера (встановив, що значна колонізація кишечника біфідобактеріями асоційована зі зниженням ризику діареї у дітей, вперше виділив *Bacillus bifidus communis*), Альфред Ніссле (виділив непатогенний штам кишкової палички у випорожненнях здорового солдата під час епідемії шигельозу). Поняття «пробіотик» увійшло у медичну термінологію у 1965 р. з ініціативи Ліллі та Стіллуелл. Ним позначали мікробні фактори, що сприяють росту інших мікроорганізмів.

Сучасний пробіотик – який він?

Згідно з сучасним визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, пробіотик – це живі мікроорганізми, які у разі їх призначення в адекватних кількостях зумовлюють позитивний вплив на макроорганізм. Важливо наголосити на тому, що пробіотиком може називатися лише той продукт, котрий містить достатню кількість мікроорганізмів (від 2×10^7 до $3,2 \times 10^{12}$ колонієутворювальних одиниць у дозі). Ефективність пробіотика має бути підтверджена результатами клінічних досліджень.

Сьогодні фармацевтичний ринок переповнений засобами, які позиціонуються як пробіотики. Проте накопичені більше ніж за 100 років дані демонструють, що не всі пробіотики є корисними та безпечними. Сучасний пробіотик має відповідати таким вимогам: чинити позитивну дію на організм людини, не зумовлювати побічних ефектів при тривалому застосуванні, зберігати свої властивості в шлунково-кишковому тракті, володіти клінічною ефективністю та мати просту технологію виробництва.

Найбільш вивченим пробіотиком є *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) – вид непатогенних одноклітинних дріжджових грибів роду *Saccharomyces*. В Україні цей пробіотик відомий за комерційною назвою **Нормагут**

(виробник – «Ардейфарм ГмбХ», Німеччина). Незважаючи на те що ця бактерія не є типовим представником мікрофлори кишечника людини, вона сприяє нормалізації мікробіому, володіє прямим антагонізмом до низки патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів. *S. boulardii* (Нормагут) також забезпечує антиоксидантний, антисекреторний, трофічний ефекти, проявляє ферментативну активність, покращує неспецифічний імунний захист. Після прийому пробіотика максимальна його концентрація в кишечнику досягається на 3-тю добу, а через 2-5 днів після припинення вживання пробіотик повністю елімінується з організму.

Пробіотики – це група засобів, які, з одного боку, викликають значний інтерес у науковців та активно досліджуються у всьому світі, з іншого – не завжди вшановуються належною увагою українських клініцистів. Проте рекомендації авторитетних міжнародних організацій, результати клінічних досліджень і метааналізів підтверджують ефективність лише обмеженого переліку пробіотичних штамів у лікуванні деяких захворювань у дітей.

Гострий гастроентерит у дітей

Незважаючи на швидкий темп розвитку медичної науки, гостра діарея зберігає своє «почесне» 2-ге місце серед причин смерті дітей до 5 років. У рамках програмної доповіді 25-го Європейського гастроентерологічного тижня (2017) прозвучали такі статистичні дані: у структурі дитячої смертності частка гострих гастроентеритів складала 15%, причому 98% цих випадків припадає на країни, що розвиваються. Звичайно, назвати гостру діарею смертельно небезпечним захворюванням складно, проте представлені статистичні дані змушують світову медичну спільноту активно вивчати нові можливості терапії гострої діареї у дітей.

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, діарея – це наявність 3 чи більше епізодів неоформлених або рідких випорожнень порівняно з такими за попередні 24 год; при цьому епізодом вважаються рідкі випорожнення протягом 1 дня і більше, а його закінченням – принаймні 2 дні після нормалізації випорожнень. Розрізняють гостру діарею тривалістю до 7 днів, тривалу (затяжну) – довше 7, але менше 14 днів, хронічну (постійну, стійку) – понад 14 днів.

У 2014 р. були опубліковані оновлені рекомендації Європейського товариства гастроентерології, гепатології та нутриціології (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) та Європейського товариства дитячих інфекційних хвороб (European Society of Pediatric Infectious Diseases, ESPID) щодо лікування дітей з гострим гастроентеритом. Згідно з цим документом, лікування таких пацієнтів включає регідратацію, дієтотерапію, ентеросорбенти (діосмектит), рацекадотрил та деякі пробіотики. Робоча група ESPGHAN виділила три категорії пробіотиків, які значно відрізняються за своїми клінічними ефектами: пробіотики з позитивною рекомендацією, пробіотики з недостатніми доказами щодо їх ефективності та пробіотики з негативною рекомендацією. До першої категорії пробіотиків, які володіють достатньою доказовою базою, належать лише 4 штами: *S. boulardii*, *L. rhamnosus GG*, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, термічно оброблені *Lactobacillus acidophilus*; при цьому найвищий рівень доказовості – ІА – стосується лише перших двох штамів (А. Guarino et al., 2014).

На початку 2020 р. Н. Szajewska та співавт. опублікували систематичний огляд з метааналізом 29 РДК, у яких ефективність пробіотика *S. boulardii* у лікуванні гострого гастроентериту у дітей порівнювали з плацебо чи відсутністю терапії. Систематичний огляд загалом охопив 4217 пацієнтів, котрі були рандомізовані на досліджувану (n=2152) та контрольну (n=2065) групи. Вік дітей

коливався від 1 міс до 15 років, проте у більшості досліджень взяли участь діти віком 60 міс і менше. У 18 РДК пацієнти приймали *S. boulardii* у добовій дозі 500 мг, проте у 6 дослідженнях застосовували дозу <300 мг, а в одному – 4000 мг. Тривалість прийому пробіотика у 20 РДК становила 5 днів, у решті РДК – від 3 до 10 днів.

Метааналіз 23 РДК із загальною кількістю учасників 3450 дітей показав, що прийом *S. boulardii* сприяє зменшенню тривалості діареї (середня різниця – СР – 1,06 днів; 95% довірчий інтервал – ДІ – від -1,32 до -0,79). Метааналіз 8 РДК із загальною кількістю учасників 999 дітей виявив зменшення тривалості госпіталізації (СР – 0,85 днів; 95% ДІ від -1,35 до -0,34). У пацієнтів, які отримували пробіотик *S. boulardii*, відмічали зниження частоти дефекації, яке було статистично значущим на 3-й (СР – 1,30 днів; 95% ДІ від -2,16 до -0,44) та 4-й (СР – 1,35 днів; 95% ДІ від -2,33 до -0,38) дні хвороби. У 6 РДК повідомлялося про зменшення тривалості блювання на тлі прийому пробіотика (СР – 0,42 днів; 95% ДІ від -0,72 до -0,12).

Дані про побічні явища, пов'язані з терапією, були зібрані з 9 РДК. У 8 з них повідомили про відсутність побічних ефектів при прийомі пробіотика, і лише в одного пацієнта при вживанні *S. boulardii* виник метеоризм.

Таким чином, на підставі доказів пробіотик *S. boulardii* зменшує тривалість діареї та терміну госпіталізації дітей із гострим гастроентеритом (Н. Szajewska et al., 2020).

Розглянемо кілька РДК, у яких вивчали вплив пробіотика *S. boulardii* на перебіг діареї у дітей, більш детально.

У дослідження А. Javeed та співавт. (2018) було включено 314 дітей віком від 6 міс до 5 років, госпіталізованих з приводу гострої водянистої діареї, розподілених на 2 групи: групу А (n=157; отримували регідратаційну терапію та пробіотик *S. boulardii*) та групу В (n=157; отримували лише регідратаційну терапію). У 89,17% дітей, включених у РДК, тривалість діареї до моменту госпіталізації коливалась у межах 1-2 днів.

Під час дослідження було виявлено, що включення у терапію пробіотика *S. boulardii* сприяє швидшому одужанню пацієнта та усуненню діареї (табл. 1). СР тривалості діареї в обох групах складала 22 год.

Користь *S. boulardii* доведена в РДК за участю 120 дітей віком від 5 міс до 6 років з гострою водянистою діареєю (S. Bhat et al., 2018). На відміну від попереднього дослідження, учасники були розподілені на 3 групи: 1-ша група (контрольна) отримувала пероральну регідратаційну терапію (ОРТ) та препарати цинку, 2-га – ОРТ + препарат цинку + пробіотик *Bacillus clausii*, 3-тя група – ОРТ + препарат цинку + *S. boulardii* по 250 мг 2 рази на добу. У всіх групах тривалість діареї до госпіталізації становила приблизно 30 год. У групах також оцінювали тривалість блювання та лихоманки. Після лікування найкраща динаміка перебігу захворювання спостерігалася у пацієнтів, що вживали *S. boulardii* (табл. 2).

Таблиця 1. Тривалість гострої діареї у дітей (А. Javeed et al., 2018)

Дні	Група А, n (%)	Група В, n (%)
3-4	90 (57,33%)	72 (45,86%)
5-6	67 (42,67%)	85 (54,14%)
Разом	157 (100%)	157 (100%)

Таблиця 2. Динаміка перебігу гострої діареї (S. Bhat et al., 2018)

Показник	1-ша група	2-га група	3-тя група
Тривалість діареї (год)	57,65±26,31	53,33±16,78	41,68±10,84
Тривалість перебування у стаціонарі (год)	80,85±26,42	78,15±16,58	65,23±10,17
Тривалість лихоманки (год)	23,30±23,14	12,15±8,09	10,45±7,18

Частота випорожнень істотно зменшилась у групах, що вживали пробіотики, на 4-й день захворювання, нормалізація консистенції випорожнень відбулася на 3-й день, що значно швидше, ніж у контрольній групі.

Таким чином, застосування пробіотика *S. boulardii* у складі комплексної терапії у дітей з гострою водянистою діареєю сприяє зменшенню тривалості останньої (майже на 16 год порівняно з контрольною групою, у той час коли тривалість діареї у контрольній групі та групі *Bacillus clausii* відрізнялася лише на 4,32 год), терміну перебування в стаціонарі.

К. Azim та співавт. (2014) продемонстрували щоденну динаміку перебігу гострої водянистої діареї при різних тактиках лікування. У дослідження включено 90 дітей з гострою водянистою діареєю, які були розподілені на 2 групи: контрольну (n=45), що отримувала стандартну терапію (пероральна або парентеральна регітрація, корекція електролітів при потребі), та досліджувану (n=45), пацієнти якої крім стандартної терапії приймали пробіотик *S. boulardii*. Результати РДК продемонстрували кращу динаміку редукції симптомів (блювання, лихоманки, ознак дегідратації) при включенні до стандартної терапії пробіотика *S. boulardii* та меншу тривалість перебування дитини в стаціонарі (табл. 3-4).

Найчастішим збудником гострої водянистої діареї є ротавірус (С.Л. Walker et al., 2013). Згідно з епідеміологічними дослідженнями, кожна дитина віком до 5 років, незалежно від її соціально-економічного статусу, щонайменше 1 раз мала ротавірусну діарею (I. Wilhelmi et al., 2009). У РДК S. Das та співавт. (2016) порівнювали ефективність і безпеку пробіотика *S. boulardii* у дітей з ротавірусною діареєю віком від 3 міс до 5 років. У дітей, котрі крім основної терапії отримували *S. boulardii* 500 мг/добу (n=30), середня тривалість діареї була значно меншою, ніж у групі контролю (n=30): 60 та 89 год відповідно (95% ДІ від -41,2 до -16,8), як і тривалість госпіталізації (74 та 91 год відповідно; 95% ДІ -33,46 до -0,54). За час дослідження жодних побічних явищ не виявлено.

Антибіотикасоційована діарея

Не менш актуальною проблемою в педіатрії є антибіотикасоційована діарея (AAD). Робоча група ESPGHAN у 2016 р. опублікувала рекомендації щодо застосування пробіотиків для профілактики ААД у дітей на підставі результатів систематичних оглядів і рандомізованих клінічних досліджень (РДК). У цьому документі виділені лише два пробіотичних штами (*S. boulardii* та *L. rhamnosus* GG), які володіють достатньою доказовою базою та рекомендовані для профілактики ААД у дітей. Для профілактики *Clostridium difficile*-асоційованої діареї робоча група ESPGHAN рекомендує лише один пробіотик – *S. boulardii*. Щодо решти штамів немає достатньо доказів, щоб рекомендувати їх для профілактики ААД у дітей (H. Szajewska et al., 2016).

ААД – це ще одна ніша для застосування пробіотиків з доведеною ефективністю. ААД розвивається у 5-39% хворих у часовому проміжку від старту антибіотикотерапії до 2 міс після її закінчення (L.V. McFarland, 1998). Нещодавно був проведений масштабний систематичний огляд та метааналіз 17 досліджень із загальною кількістю учасників 3631, котрі амбулаторно приймали пероральні антибіотики (найчастіше амоксицилін і кларитроміцин у складі ерадикаційної терапії *H. pylori*). Для профілактики ААД

використовували такі пробіотики: *Lactobacilli* spp., *Lactococcus* spp., *Bacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Saccharomyces* spp., *Leuconostoc cremoris*, *Clostridium* spp. та *Streptococcus* spp. У 8 дослідженнях застосовували два чи більше пробіотичних штамів.

Метааналіз даних показав, що пробіотики знижують ризик розвитку ААД на 51% (відносний ризик – ВР – 0,49; 95% ДІ 0,36-0,67). Цей результат був підтверджений для двох штамів – *Saccharomyces boulardii* та *Lactobacillus rhamnosus* GG (S. Blaabjerg et al., 2017).

Згідно з метааналізом L. McFarland (2010), що включав 31 РДК (n=5029), яке проводилося у дорослих, одночасне призначення *S. boulardii* та антибіотикотерапії достовірно знижувало ризик розвитку ААД (ВР 0,47; 95% ДІ 0,35-0,63; p<0,001). Метааналіз показав, що застосування *S. boulardii* є ефективним та безпечним у 84% випадків.

Вивчення можливості пробіотика *S. boulardii* для профілактики та лікування ААД у дітей стало метою ще одного РДК, проведеного L.-S. Shan та співавт. (2013) у Китаї. Всього залучено 333 дитини з гострим інфекційним захворюванням нижніх дихальних шляхів, з приводу чого була призначена парентеральна антибіотикотерапія. Усі пацієнти були розподілені на дві групи: групу А (n=167) – отримувала антибіотик та *S. boulardii* 500 мг/день та групу В (n=166) – лише антибіотик. Через 2 тижні проаналізовано результати лікування

283 пацієнтів: частота діареї була нижчою у групі А, ніж у групі В (6/139 (4,3%) проти 28/144 (19,4%); ВР 0,22; 95% ДІ 0,1-0,5).

Другим етапом РДК було вивчення ефективності *S. boulardii* для лікування ААД. Учасників групи В з ААД (n=42) було розділено на 2 підгрупи: В1 (отримували *S. boulardii*) та В2. Уже через 5 днів застосування *S. boulardii* сприяло зниженню частоти випорожнень порівняно з такою у контрольній підгрупі (у 91,3% хворих підгрупи В1 порівняно з 21,1% підгрупи В2; P<0,001). Середня тривалість діареї також була меншою у підгрупі В1 (2,31±0,95 та 8,97±1,07 дня; P<0,001).

Отже, пробіотик *S. boulardii* можна рекомендувати як ефективний засіб для профілактики ААД, а також діареї мандрівника. Результати деяких досліджень, які увійшли до систематичного огляду, також свідчать про ефективність *S. boulardii* у профілактиці діареї, асоційованої з ентеральним харчуванням та ерадикацією *H. pylori*.

Таким чином, результати дослідження показують, що одночасне застосування *S. boulardii* та антибіотика характеризується меншою частотою розвитку ААД, а застосування пробіотика у хворих з ААД сприяє зниженню частоти випорожнень і зменшенню тривалості діареї.

Підготувала Ілона Цюпа



НОРМАГУТ

Saccharomyces boulardii

НОРМАГУТ ДЛЯ ПРИКРИТТЯ –
І ЗДОРОВА ВСЯ СІМ'Я!

ДОЦІЛЬНО
ПРИЙМАТИ РАЗОМ
З АНТИБІОТИКОМ



MEGA

We care



Normagut. Лікарський засіб. Умови відпуску: без рецепта. Виробник: Ардейфарм ГмбХ, Лорфельдштрассе 20, 58313 Хердек, Північний Рейн-Вестфалія, Німеччина. РП UA/9221/01/01 від 04.04.2019. Інформація для розповсюдження у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на сайтах медичної тематики. Подана інформація є загальною. Не рекомендується приймати препарат у дітей, вагітних жінок, жінок, що годують груддю, та осіб з алергією на будь-які компоненти препарату. При наявності алергічних реакцій слід припинити прийом препарату. Планування вагітності слід здійснювати за умови застосування препарату Normagut. Normagut Інста. Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Не виставляти ГМО. Виробник: МІГА ЛАЙФ-САЙЕНСІЗ (Австралія) ПТ Лтд., 60 Мешел Авеню, Південна, Вікторія 3810, Австралія. Виконано державною санітарно-епідеміологічною експертизою №05.03.02-03/28709 від 02.07.2015.



Таблиця 3. Порівняння частоти випорожнень

День	Стандартна терапія + <i>S. boulardii</i>	Стандартна терапія	P
1	5,93±0,68	5,87±0,69	0,64
2	3,56±0,84	5,31±0,73	<0,001
3	2,02±0,64	4,18±0,88	<0,001
4	0,29±0,69	3,04±0,92	<0,001
5	0±0,0	1,80±1,14	<0,001

Таблиця 4. Середня тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі

	Стандартна терапія + <i>S. boulardii</i>	Стандартна терапія
Кількість днів	3,09±0,46	5,07±0,93