

Клиническая эффективность препаратов на основе пробиотических штаммов *Saccharomyces boulardii*

В.Н. Дроздов¹, ORCID: 0000-0002-0535-2916, e-mail: vndrozдов@yandex.ru

К.И. Арефьев¹, ORCID: 0000-0003-1436-6671, e-mail: kiarefev@gmail.com

С.Ю. Сереброва^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-7163-7119, e-mail: svetasurebrova@mail.ru

Е.В. Ших¹, ORCID: 0000-0001-6589-7654, e-mail: chih@mail.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Резюме

Микрофлора кишечника в свете интегральной совокупности знаний о ее значимости для организма человека рассматривается в настоящее время как дополнительный «виртуальный» орган, продуцирующий множество биологически активных соединений, влияющих на различные свойства и функции макроорганизма: ферментацию неперевариваемых пищевых полисахаридов, поддержание оптимальных значений внутрипросветного pH и «кишечного барьера», активность иммунной системы, витаминный статус, энергетический гомеостаз, ангиогенез. *Saccharomyces boulardii* не является представителем естественной микрофлоры кишечника человека, но, применяемый как пробиотик, взаимодействует с ней, восстанавливая баланс короткоцепочечных жирных кислот, снижая уровни бактериальных токсинов, действуя как суррогатная нормальная микрофлора до момента восстановления и замещения естественными ее представителями. *S. boulardii* обладает иммуностимулирующей и противовоспалительной активностью. Результаты клинических исследований продемонстрировали эффективность применения *S. boulardii* при коррекции патологических состояний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, *Clostridium difficile*, *Candida albicans*, *Salmonella typhimurum*, *Yersinia enterocolitum*, простейшими рода *Entamoeba*, а также при лечении синдрома раздраженного кишечника и антибиотик-ассоциированной диареи. Эффективность лекарственного препарата, содержащего *S. boulardii*, продемонстрирована в статье результатами клинических исследований и клиническим примером. Этот лекарственный препарат зарекомендовал себя как высокоэффективное и безопасное пробиотическое средство, позволяющее предотвращать и лечить ряд заболеваний желудочно-кишечного тракта, обладающее физиологически-оптимизированным фармакодинамическим эффектом, имитирующим защитные свойства нормальной микрофлоры кишечника человека. При использовании лекарственного препарата, содержащего *S. boulardii*, как у взрослых, так и у детей не наблюдаются серьезные побочные эффекты, что расширяет возможности его безопасного применения в клинической практике.

Ключевые слова: *Saccharomyces boulardii*, пробиотики, дисбактериоз, эффективность пробиотиков, воспалительные заболевания кишечника, клостридиальный колит, антибиотик-ассоциированная диарея, синдром раздраженного кишечника

Для цитирования: Дроздов В.Н., Арефьев К.И., Сереброва С.Ю., Ших Е.В. Клиническая эффективность препаратов на основе пробиотических штаммов *Saccharomyces boulardii*. *Медицинский совет*. 2020;(5):104–112. doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-104-112.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical efficacy of drugs based on probiotic strains of *Saccharomyces boulardii*

Vladimir N. Drozdov¹, ORCID: 0000-0002-0535-2916, e-mail: vndrozдов@yandex.ru

Konstantin I. Arefev¹, ORCID: 0000-0003-1436-6671, e-mail: kiarefev@gmail.com

Svetlana Yu. Serebrova^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-7163-7119, e-mail: svetasurebrova@mail.ru

Evgenia V. Shikh¹, ORCID: 0000-0001-6589-7654, e-mail: chih@mail.ru

¹ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, bld. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia

Abstract

Intestinal microflora in terms of the integral body of knowledge about its importance for the human body is now considered as an additional “virtual” organ, producing many biologically active compounds that affect the various properties and functions of the macroorganism: fermentation of non-digestible food polysaccharides, maintenance of the optimal values of the intra-lumen pH and “intestinal barrier”, the activity of the immune system, vitamin status, energy homeostasis, angiogenesis. *Saccharomyces boulardii* is not a representative of the natural microflora of the human intestine, but, used as a probiotic, interacts with it, restoring the balance of short-chain fatty acids, reducing the levels of bacterial toxins, acting as a surrogate normal microflora until it is restored and replaced by natural representatives. *S. boulardii* has immunostimulating and anti-inflammatory activity. The results of clinical studies have demonstrated the effectiveness of *S. boulardii* in correcting pathological conditions associated with *Helicobacter*

pylori, *Clostridium difficile*, *Candida albicans*, *Salmonella typhimurum*, *Yersinia enterocolitium*, protozoa *Entamoeba* and in treating irritable bowel syndrome and antibiotic-associated diarrhea. The efficacy of a drug containing *S. boulardii* has been demonstrated in the article by clinical studies and a clinical example. This drug has proven to be a highly effective and safe probiotic agent for the prevention and treatment of a number of diseases of the gastrointestinal tract with physiologically optimized pharmacodynamic effect that simulates the protective properties of normal human intestinal microflora. When using a drug containing *S. boulardii*, both adults and children do not have serious side effects, which increases the possibility of its safe use in clinical practice.

Keywords: *Saccharomyces boulardii*, probiotics, dysbacteriosis, efficiency of probiotics, inflammatory bowel diseases, clostridial colitis, antibiotic-associated diarrhea, irritable bowel syndrome

For citation: Drozdov V.N., Arefev K.I., Serebrova S.YU., Shikh E.V. Clinical efficacy of drugs based on probiotic strains of *Saccharomyces boulardii*. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(5):104–112. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-104-112.

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время после многочисленных исследований доказано огромное значение кишечной микрофлоры для организма человека. В первую очередь стоит отметить, что микрофлору человека нужно рассматривать как дополнительный «виртуальный» орган, продуцирующий множество метаболитов, влияющих на различные функции организма [1, 2]. Исследования на животных [3] и человеческой популяции дают возможность более подробного изучения этих функций и их связи с состоянием здоровья [4]. Приблизительно 100 трлн микроорганизмов заселяют желудочно-кишечный тракт человека, что в 10 раз больше собственных клеток организма человека [5, 6]. В ряде исследований была показана связь между здоровьем и питанием человека с метаболической способностью кишечной микробиоты [7]. Микрофлора человека выполняет различные функции в организме человека. К ним можно отнести поддержание нормальной работы иммунной системы, продукцию витаминов, ферментацию неперевариваемых пищевых полисахаридов, поддержание энергетического гомеостаза, участие в ангиогенезе, синтез метаболитов и незаменимых аминокислот и поддержание целостности «кишечного барьера» [8].

ОСОБЕННОСТИ И ФУНКЦИИ МИКРОБИОТЫ ЧЕЛОВЕКА

Микробиота кишечника обеспечивает ферментацию неусваиваемых субстратов, таких как пищевые волокна и эндогенный кишечный муцин. Их ферментация поддерживает рост специализированных микроорганизмов, которые производят короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) и газы [9]. КЦЖК обеспечивают стабильность кишечной микрофлоры за счет поддержания оптимальных значений pH в просвете толстой кишки, регуляции моторики кишки, нормализации гемодинамики в ней, блокировки рецепторов эпителиоцитов, улучшают всасывание минералов и препятствуют колонизации кишечника условно-патогенной флорой [10].

Ферменты микрофлоры способствуют метаболизму желчных кислот, генерируя неконъюгированные и вторичные желчные кислоты, которые действуют как сигнальные молекулы и метаболические регуляторы, влия-

ющие на важные метаболические пути организма [11]. Другие специфические продукты кишечной микрофлоры непосредственно влияют на здоровье человека. Примерами являются триметиламин и индолепропионовая кислота. Продукция триметиламина из экзогенного фосфатидилхолина и карнитина (из мяса и молочных продуктов) зависит от кишечной микробиоты, и, следовательно, их количество в крови варьиabelно у разных людей. Триметиламин окисляется в печени до триметиламин-N-оксида, который ассоциирован с риском атеросклероза и основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [12]. Индолепропионовая кислота высоко коррелирует с потреблением пищевых волокон [13] и обладает мощной антиоксидантной активностью *in vitro* [14], которая, по всей видимости, снижает риск заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа [13].

Также одной из важнейших функций микрофлоры является способность синтезировать витамины [15, 16]. Благодаря исследованиям на безмикробных, обычных грызунах и на добровольцах было продемонстрировано, что кишечная микробиота может синтезировать определенные витамины, в частности витамины группы К и витамины группы В, включая биотин, кобаламин, фолаты, никотиновую кислоту, пантотеновую кислоту, пиридоксин, рибофлавин и тиамин [17].

Благодаря исследованиям на безмикробных животных доказана иммуностимулирующая функция микрофлоры кишечника. Центральная роль кишечной микробиоты в формировании местного иммунитета слизистой оболочки существенна, учитывая, что слизистая оболочка кишечника представляет собой огромную поверхность, которая контактирует с антигенами внешней среды [18]. Бактерии микрофлоры создают антигенную нагрузку, которая играет важную роль в созревании иммунной системы и модулировании ее реакций. Многие условно-патогенные микроорганизмы обладают выраженной иммуногенной функцией, способствуя развитию лимфоидной ткани и местного иммунитета [19]. С другой стороны, избыток условно-патогенной флоры может привести к нарушению функций организма и развитию различных заболеваний. Этому препятствует антиколонизационная функция микрофлоры кишечника, которая заключается в конкуренции микрофлоры за питательные вещества и участки связывания, а также продукция нормальной микро-

флорой определенных веществ, ингибирующих рост патогенной флоры [20].

Гомеостатический баланс кишечной микрофлоры чрезвычайно важен для человека, однако если в составе микрофлоры происходят изменения, которые вызывают резкий дисбаланс между полезными и потенциально патогенными бактериями, кишечник становится уязвимым для поражения патогенными штаммами микроорганизмов. Этот дисбаланс в микробном равновесии называется «дисбиоз», который в дальнейшем был определен как нарушение гомеостаза кишечной микробиоты из-за дисбаланса в самой флоре, изменений ее функционального состава и метаболической активности или изменений в ее локальном распределении [21, 22]. Дисбиоз может быть условно разделен на три различных типа: 1) потеря полезных микроорганизмов, 2) чрезмерный рост потенциально вредных микроорганизмов и 3) потеря общего микробного разнообразия [23]. Было установлено, что эти три типа не являются взаимоисключающими и могут встречаться одновременно, что является наиболее частым явлением [24]. Причинами, приводящими к дисбиозу, могут быть различные факторы окружающей среды, такие как изменение рациона питания, радиационное облучение, прием различных препаратов, попадание токсинов и патогенных микроорганизмов в кишечник, а также физический и эмоциональный стресс [25–29]. Дисбиоз был вовлечен в широкий спектр заболеваний, включая воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) [23], сахарный диабет 1-го и 2-го типа, ожирение [30], аутоиммунные [31] и неврологические [32] заболевания, некротический энтероколит [33], колоректальный рак [34], псевдомембранозный колит [35] и синдром раздраженного кишечника (СРК) [36].

ПРОБИОТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ SACCHAROMYCES BOULARDII

Saccharomyces boulardii были обнаружены французским микробиологом Анри Буларом в 1920 г., когда он находился в Индокитае в поисках новых штаммов дрожжей, которые могли бы использоваться в процессах ферментации. Во время его пребывания в Индокитае возникла вспышка холеры, и он заметил, что люди, которые пили специальный чай, не болели. Этот чай был изготовлен из кожуры тропических фруктов личи и мангустинов. Французскому ученому удалось выделить главный компонент – это был особый штамм дрожжей, который он назвал *Saccharomyces boulardii*. Патент на эти дрожжи был куплен лабораторией Biocodex в 1947 г., которая начала исследовать этот штамм дрожжей в качестве пробиотика. С каждым годом интерес к *S. boulardii* увеличивался, о чем свидетельствует растущее число научных публикаций, охватывающих как доклинические работы, посвященные механизмам действия, фармакокинетику, ранним исследованиям безопасности и дозы на животных, так и исследования на людях, в том числе и на детях. Кроме того, в настоящее время в разных

странах проводится множество рандомизированных контролируемых клинических испытаний, в которых изучают безопасность и эффективность *S. boulardii* у детей и у взрослых при различных заболеваниях [37].

Пробиотики могут быть как бактериальными, так и дрожжевыми. Дрожжевые пробиотики, такие как *S. boulardii*, отличаются от бактериальных пробиотиков физиологической структурой, размером, отсутствием резистентности и чувствительности к антибактериальным препаратам [38]. Преимущество пробиотиков заключается в том, что они представляют собой живые организмы, которые в большинстве случаев достигают органов-мишеней. *S. boulardii* имеет несколько различных механизмов действия, которые можно разделить на три основные группы: люминальное действие (действие в просвете кишечника), трофическое действие и слизисто-противовоспалительное сигнальное действие [39, pp. 1–24, 40–41]. Внутри просвета кишечника *S. boulardii* может влиять на патогенные токсины, препятствовать прикреплению патогенов, взаимодействовать с нормальной микробиотой и способствовать восстановлению уровня КЦЖК. *S. boulardii* также может действовать в качестве иммунного регулятора как внутри просвета кишечника, так и системно. *S. boulardii* может влиять на патогенез заболевания в просвете кишечника благодаря некоторым механизмам: либо блокируя сайты рецепторов токсина [42], либо действуя в качестве рецептора-приманки для патогенного токсина [43], либо путем прямого уничтожения патогенного токсина. Castagliuolo и соавторы обнаружили сериновую протеазу 54 kDa, продуцируемую *S. boulardii*, непосредственно разлагающую токсин *C. difficile* A и B [44]. Vuts с соавторами обнаружили, что фосфатаза 63 kDa, продуцируемая *S. boulardii*, разрушает эндотоксин патогенной кишечной палочки [45]. Несколько исследователей показали, что *S. boulardii* может ослаблять действие холерного токсина, и это может быть связано с белком 120 kDa, продуцируемым *S. boulardii* [46, 47]. *S. boulardii* может напрямую ингибировать рост таких патогенных микроорганизмов, как *Candida albicans*, *Salmonella typhimurum*, *Yersinia enterocolitum*, *Aeromonas hemolysin* [48, 49]. *S. boulardii* также может действовать на кишечную стенку, улучшая плотность соединения между энтероцитами, тем самым сохраняя целостность и функцию кишечного барьера [50, 51]. Wu и соавторы обнаружили уменьшение гиперплазии крипт и повреждения энтероцитов у мышей при колите, вызванном *Citrobacter rodentium*, при лечении *S. boulardii* в течение 7 дней [51]. Garcia Vilela и соавторы обнаружили снижение кишечной проницаемости у пациентов с болезнью Крона, получавших *S. boulardii* в течение 4 месяцев, по сравнению с группой плацебо [52].

Как упоминалось ранее, нормальная микрофлора кишечника выполняет антиколониционную функцию. Вследствие приема антибактериальных препаратов или после перенесенного заболевания желудочно-кишечного тракта эта функция нарушается, а ее восстановление, как правило, занимает от шести до восьми недель [53].

Пробиотики имеют уникальную функцию, действуя как суррогатная нормальная микрофлора до тех пор, пока не будет достигнуто восстановление собственной микрофлоры. *S. boulardii* не влияет на нормальную микрофлору здоровых людей [54, 55], напротив, когда пациентам с диареей или мышам, получавшим антибактериальные препараты, назначают *S. boulardii*, нормальная микрофлора восстанавливается значительно быстрее [55, 56].

Было показано, что *S. boulardii* способны увеличивать количество КЦЖК, продукция которых подавляется во время болезни, что указывает на способность *S. boulardii* улучшать ферментацию в толстом кишечнике [54, 57, 58].

S. boulardii также могут регулировать иммунный ответ, действуя как иммуностимулятор или уменьшая провоспалительные реакции. *S. boulardii* может вызывать повышение уровня секреторного IgA в кишечнике [59, 60–62] и сывороточных IgG к токсинам А и В *C. difficile* [63]. Chen и соавторы обнаружили, что *S. boulardii* блокирует активацию киназ ERK1/2 и MAP, которые обычно стимулируют выработку IL-8 и некроз клеток, на моделях петли подвздошной кишки у мышей и в моделях *in vitro* [64]. Также было показано, что *S. boulardii* вызывает захват Т-хелперов в брыжеечные лимфатические узлы, тем самым уменьшая воспаление [65].

В метаанализе 14 РКИ, включающих 1671 пациента, оценивалась роль пробиотиков в эрадикации *H. pylori* [66]. У пациентов с инфекцией *H. pylori* добавление пробиотиков улучшало показатели эрадикации и уменьшало связанные с лечением побочные эффекты и отдельные симптомы [66]. В одном РКИ, включенном в этот метаанализ, сообщалось, что одновременный прием *S. boulardii* у пациентов, получающих тройную эрадикационную терапию, снижает риск возникновения диареи [67]. *S. boulardii* индуцирует морфологические изменения в клетках *H. pylori* посредством клеточного повреждения [68]. Было показано, что *S. boulardii* вызывает снижение колонизации *H. pylori* у инфицированных детей на 12% [69]. Таким образом, нельзя уверенно утверждать, что *S. boulardii* могут быть эффективными для эрадикации *H. pylori*, но, опираясь на данные РКИ и метаанализов, можно говорить об эффективности применения *S. boulardii* для снижения побочных эффектов стандартной тройной эрадикационной терапии.

Пробиотические продукты, содержащие *S. boulardii*, успешно применяются и при острой диарее. Два РКИ с использованием *S. boulardii* показали, что этот пробиотик может быть эффективен при лечении острой диареи у взрослых из-за множества причин и может значительно снизить степень тяжести диареи по сравнению с группой контроля [70, 71]. Mansour-Ghaneaï и др. [72] исследовали 57 пациентов с острой дизентерией *Entamoeba*. Пациенты были рандомизированы в две группы: получавших *S. boulardii* и группу контроля. Обе группы также получали метронидазол и йодохинол в течение 10 дней. К концу четырех недель все пациенты, получавшие *S. boulardii*, достигли выздоровления; среди тех, кто не получал *S. boulardii*, – 19%. К сожалению, так

как испытаний в этой области мало, а этиология заболевания в испытаниях была разной, можно сделать только ограниченные выводы. РКИ, проведенное у 100 госпитализированных детей, показало, что лечение *S. boulardii* в течение 5 дней значительно сокращает частоту стула и среднюю продолжительность острой диареи, а также нормализует характер стула [72]. Одно РКИ относительно эффективности *S. boulardii* в профилактике острой диареи включало 100 детей с острой водянистой диареей и продемонстрировало значительную разницу в частоте эпизодов диареи в группе, получавшей *S. boulardii*, и группе контроля в течение 2 месяцев наблюдения [73]. Метаанализ, основанный на 5 РКИ, включавших 619 участников [73–75], показал, что *S. boulardii* значительно сокращает продолжительность острой диареи у детей и снижает риск длительной диареи по сравнению с группой контроля [76]. Метаанализ семи РКИ, включавших 944 участника, показал сокращение продолжительности острой диареи у детей, получавших *S. boulardii*, примерно на 1 день по сравнению с группой контроля [77]. В исследовании Н.И. Леонтьевой было установлено, что применение *S. boulardii* в комплексной терапии больных острой кишечной инфекцией и хроническими заболеваниями ЖКТ оказывает положительное влияние на репаративные процессы в разных отделах желудка и кишечника, выраженность дисбиотических нарушений в кишечной микрофлоре и степень контаминации желудка *H. pylori*, кампилобактерами и криптоспоридиями [78]. Таким образом, выводы из РКИ и рекомендации от профессиональных педиатрических сообществ указывают на то, что *S. boulardii* могут быть эффективными в качестве вспомогательной терапии в лечении острого гастроэнтерита у детей. Также можно сделать выводы об эффективности применения *S. boulardii* и у взрослых [79].

S. boulardii применяли и при лечении псевдомембранозного колита в качестве дополнительной терапии. Было проведено два рандомизированных двойных слепых контролируемых исследования по применению *S. boulardii* и антибиотиков для пациентов с рецидивирующим псевдомембранозным колитом (ПМК) [80, 81]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 168 пациентов с рецидивирующим ПМК, получавших стандартные антибиотики, были разделены на две группы: получавших *Saccharomyces boulardii* или плацебо [81]. В течение 10 дней применялись три схемы антибиотикотерапии: высокая доза ванкомицина (2 г/сут), низкая доза ванкомицина (500 мг/сут) и метронидазол (1 г/сут). Затем к лечению антибиотиками были добавлены либо *S. boulardii*, либо плацебо в течение 28 дней. Пациенты наблюдались в течение двух месяцев. Значительное снижение рецидивов наблюдалось только у пациентов, получавших лечение высокими дозами ванкомицина и *S. boulardii*, в отличие от пациентов, получавших высокие дозы ванкомицина и плацебо. Не было значительного снижения частоты рецидивов в группе с низкими дозами ванкомицина и метронидазола независимо от того, использова-

лись ли *S. boulardii* или нет. К концу антибактериальной терапии только высокие дозы ванкомицина полностью элиминировали токсин *C. difficile* из толстой кишки, а при применении низких доз ванкомицина и метронидазола токсин по-прежнему обнаруживался в стуле. Последующее исследование 163 пациентов с рецидивирующим ПМК подтвердило этот вывод [82]. В этом исследовании образцы стула анализировали в конце антибактериальной терапии, чтобы определить, была ли разница в клиренсе токсина в зависимости от типа и дозы антибиотика. Лечение высокими дозами (2 г/день) ванкомицина полностью элиминировало токсин *C. difficile*, но 11% из тех, кто принимал более низкие дозы ванкомицина, и 41% получавших метронидазол были положительными в отношении *C. difficile* в конце антибактериальной терапии. *S. boulardii* могут быть более эффективными, если будет достигнута полная элиминация токсинов *C. difficile* до использования пробиотика. Метаанализ шести РКИ различных пробиотиков, включая *S. boulardii*, показал, что пробиотики обладают значительной эффективностью для предотвращения последующих рецидивов ПМК (ОР = 0,59, 95% ДИ 0,41–0,85, $p = 0,005$) [83]. Таким образом, можно говорить об эффективности применения *S. boulardii* в качестве дополнительной терапии при лечении ПМК.

Последние данные свидетельствуют о значении микрофлоры в патогенезе СРК [84]. Метаанализ 20 РКИ, включающих 1404 пациента, выявил объединенный относительный риск улучшения общих симптомов СРК в 14 группах пробиотиков (ОР = 0,77, 95% ДИ 0,62–0,94) [85]. В двойном слепом исследовании *S. boulardii* по сравнению с плацебо при лечении пациентов с СРК пробиотик значительно улучшил качество жизни, но не повлиял на кишечные симптомы [86]. Эти выводы не совпадают с теми, о которых сообщают в РКИ, проводившихся ранее во Франции [87, 88]. В одном из них было рандомизировано 34 пациента с СРК в группы пациентов, получавших *S. boulardii* и плацебо в течение четырех недель [88]. Значительное снижение частоты и суточного количества стула было обнаружено в группе принимавших *S. boulardii*, и 87,5% пациентов из этой группы сообщили, что их состояние улучшилось, для сравнения: в группе плацебо – 72%. В этом исследовании не было отмечено побочных реакций. Ретроспективный анализ Guslandi показал, что добавление *S. boulardii* к мебеверину может обеспечить превосходные результаты в лечении СРК и что пробиотик оказывает благотворное влияние на качество жизни и симптомы СРК [89]. Также в одном наблюдательном исследовании была продемонстрирована эффективность применения *S. boulardii* при лечении пациентов, страдающих СРК. Было отмечено, что пациенты, дополнительно получающие *S. boulardii* к основной терапии, отмечали улучшение самочувствия и ослабление болей в животе. К сожалению, из-за отсутствия ослепления и рандомизации нельзя утверждать, что в данном исследовании *S. boulardii* показал высокую эффективность. С уверенностью можно сказать, что исследований при-

менения *S. boulardii* в лечении СРК недостаточно, и эта область требует дальнейшего изучения и проведения дальнейших исследований.

АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННАЯ ДИАРЕЯ

Monteiro и соавт. [90] провели исследование, в котором приняли участие 240 пациентов, получавших пероральные антибиотики, и обнаружили, что у значительно меньшего числа пациентов, получавших *S. boulardii*, развилась антибиотик-ассоциированная диарея (ААД), чем у группы плацебо. Другое исследование было проведено McFarland et al. [91]. В нем участвовали 193 госпитализированных пациента, получавших бета-лактамы антибиотиков. Пациенты были рандомизированы в две группы: получавшие плацебо и получавшие *S. boulardii*. У значительно меньшего числа пациентов, получавших антибактериальные препараты вместе с пробиотиком, развилась ААД, чем у группы контроля. Cap и соавторы [92] также исследовали влияние *S. boulardii* на возникновение ААД. 151 взрослый пациент, получающий различные типы антибиотиков, был рандомизирован аналогичным образом. У значительно меньшего числа пациентов из числа тех, кто принимал *S. boulardii*, развилась ААД по сравнению с контрольной группой. Три исследования были проведены на пациентах с *H. pylori*-инфекцией, получающих тройную антибактериальную терапию, что связано с высокой скоростью развития ААД. Duman и соавторы [93] зарегистрировали 389 пациентов с пептической язвой и неязвенной диспепсией в девяти больницах в Турции, чтобы узнать, можно ли добиться снижения частоты побочных эффектов. В этом исследовании сравнивались 204 пациента, которые получали *S. boulardii* и тройную антибактериальную терапию, со 185 пациентами, которые получали только тройную антибактериальную терапию. Из 389 пациентов 376 завершили лечение и прошли четырехнедельное наблюдение. У значительно меньшего числа пациентов, получавших *S. boulardii*, развилась ААД по сравнению с контрольной группой. Были проведены и два других рандомизированных контролируемых испытания на взрослых пациентах, получавших тройную антибактериальную терапию по поводу *H. Pylori*-инфекции, и оба показали значительное снижение частоты развития ААД у пациентов, получавших терапию с применением *S. boulardii* [94, 95]. Также были изучены метаанализы, в которых оценивалась эффективность применения *S. boulardii*. Из 10 контролируемых испытаний у взрослых с использованием *S. boulardii* для профилактики ААД 8 (80%) показали значительную эффективность [37]. В одном РКИ оценивалась способность *S. boulardii* предотвращать ААД у детей. В нем наблюдалось более частое предотвращение ААД в группе *S. boulardii* по сравнению с группой контроля [96]. В другом метаанализе, включающем пять испытаний с участием 1076 пациентов, был обнаружен значительный защитный эффект *S. boulardii* [97]. В российской статье Е.В. Лузиной *S. boulardii* были рекомендованы для лече-

ния ААД [98]. Также в исследовании Р.Х. Бегайдаровой включение в комплексную терапию *S. boulardii* способствовало сокращению продолжительности основных проявлений ААД. У пациентов наблюдалось улучшение общего состояния и самочувствия в виде уменьшения слабости, практически у всех пациентов улучшился аппетит, нормализовался характер стула [99]. В двух исследованиях Shan и Micklefield также сообщается о высокой эффективности применения *S. boulardii* в предупреждении ААД [100, 101]. Таким образом, данные метаанализов и исследований демонстрируют значительную эффективность *S. boulardii* в предотвращении ААД.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Женщина М., 67 лет, поступила в стационар с жалобами на высокую температуру тела до 38 °С, одышку, кашель с отхождением слизистой мокроты, слабость. При осмотре отмечалось состояние средней тяжести, гипертермия кожных покровов, температура тела 37,8 °С. Частота дыхания 26 в мин. В легких справа в нижних отделах отмечалось ослабление дыхания и большое количество мелкопузырчатых хрипов. Сердце: тоны ритмичные, ЧСС 92 ул/мин, АД 140 и 90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень, селезенка не увеличены. Стул ежедневный, оформленный, тип 3–4 по Бристольской шкале.

В анамнезе гипертоническая болезнь 2-й степени, II стадии, риск умеренный.

Анализ крови: гемоглобин 130 г/л, эритроциты 4,2 млн в 1 мкл, лейкоциты 17 тыс. в 1 мкл, нейтрофилы 86%, эозинофилы 1%, моноциты 2%, лимфоциты 11%. Биохимический анализ крови: общий белок 76 г/л, креатинин 86 мкмоль/л, мочевины 7,8 ммоль/л, глюкоза 5,1 ммоль/л, холестерин 6,1 ммоль/л, 65 мг/л.

КТ грудной клетки: мелкоsegmentарная очагово-инфильтративная пневмония в нижней доле правого легкого.

На основании проведенного обследования больной был выставлен диагноз: правосторонняя мелкоочаговая пневмония в нижней доле. Тяжесть 2 балла по шкале CURB 65.

Гипертоническая болезнь 2-й степени, II стадии, риск умеренный.

Больной было назначено: амоксициллин + клавулановая кислота 1,2 г внутривенно 3 раза в день; ацетилцистеин 200 мг 3 раза в день.

На фоне проводимой терапии к 3-му дню у больной снизилась температура до 37,2 °С вечером, уменьшилась частота дыханий до 18 в мин., кашель, СРБ снизился до 37 мг/л.

На четвертый день проводимой терапии больная пожаловалась на вздутие живота, боли в животе в околопупочной области, повышенное газообразование, частый стул. При осмотре больной: состояние средней тяжести. Живот болезненный при пальпации по всей поверхности, вздут. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень и селезенка при пальпации не увеличены. Стул

5–6 раз в день, не оформлен, тип 6 по Бристольской шкале. Для уточнения диагноза больной было проведено дополнительное обследование: энтеротоксины А и В *Clostridium difficile* в пробах кала не обнаружены.

Видеоколоноскопия – аппарат доведен до терминального отдела толстой кишки. Слизистая подвздошной кишки розовая. Баугинева заслонка губовидной формы, смыкается. Тонус кишки нормальный, гаустрация сохранена. Слизистая толстой кишки очагово гиперемирована, в сигмовидной кишке единичные дивертикулы без признаков воспаления.

На основании клинической картины и результатов проведенного обследования был установлен диагноз: антибиотико-ассоциированная диарея.

Амоксициллин + клавулановая кислота были отменены, и антибиотикотерапия продолжена левофлоксацином 1,0 г внутривенно 1 раз в день. Для купирования антибиотико-ассоциированной диареи больной была назначена препарат, содержащий *S. boulardii*, 2 капсулы 2 раза в день. На фоне приема *S. boulardii* у больной на 2-й день уменьшилась частота стула до 3 раз в день, характер стула изменился на тип 5 по Бристольской шкале, боль и вздутие больную не беспокоят. К 7-му дню терапии симптомы антибиотико-ассоциированной диареи купировались полностью, больная продолжила антибиотикотерапию и была выписана на 14-й день с клиническим, лабораторным и рентгенологическим улучшением по диагнозу «мелкоsegmentарная очагово-инфильтративная пневмония в нижней доле правого легкого».

Заключение: данный клинический пример демонстрирует, что применение *S. boulardii* позволяет купировать такое осложнение антибиотикотерапии, как антибиотико-ассоциированная диарея, и успешно закончить антибиотикотерапию.

ВЫВОДЫ

Суммируя данные некоторых клинических испытаний и экспериментальных исследований *S. boulardii*, можно сделать выводы о его эффективности в качестве хорошего биотерапевтического средства, позволяющего предотвращать и лечить некоторые заболевания желудочно-кишечного тракта. *S. boulardii* имитирует эффекты, напоминающие защитные эффекты нормальной здоровой микрофлоры кишечника человека. Также важно отметить, что при использовании *S. boulardii* как у взрослых, так и у детей не наблюдалось никаких побочных эффектов, что может говорить о безопасности применения. Учитывая высокую эффективность применения *S. boulardii*, является важным дальнейшее изучение этого штамма дрожжей в больших проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях с целью выяснения механизмов действия и определения новых терапевтических возможностей.



Поступила / Received: 09.12.2019
Поступила после рецензирования / Revised: 14.01.2020
Принята в печать / Accepted: 20.01.2020

Список литературы / References

- Rath C.M., Dorrestein P.C. The bacterial chemical repertoire mediates metabolic exchange within gut microbiomes. *Curr Opin Microbiol.* 2012;15(2):147–154. doi: 10.1016/j.mib.2011.12.009.
- Vyas U., Ranganathan N. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: gut and beyond. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:872716. doi: 10.1155/2012/872716.
- De Palma G., Lynch M.D., Lu J., Dang V.T., Deng Y., Jury J. et al. Transplantation of fecal microbiota from patients with irritable bowel syndrome alters gut function and behavior in recipient mice. *Sci Transl Med.* 2017;9:eaa6397. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf6397.
- Wiley N.C., Dinan T.G., Ross R.P., Stanton C., Clarke G., Cryan J.F. The microbiota-gut-brain axis as a key regulator of neural function and the stress response: Implications for human and animal health. *J Anim Sci.* 2017;95(7):3225–3246. doi: 10.2527/jas.2016.1256.
- Bull M.J., Plummer N.T. Part 1: The human gut microbiome in health and disease. *Integr Med (Encinitas).* 2014;13(6):17–22. PMID:26770121. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26770121>.
- Rath C.M., Dorrestein P.C. The bacterial chemical repertoire mediates metabolic exchange within gut microbiomes. *Curr Opin Microbiol.* 2012;15(2):147–154. doi: 10.1016/j.mib.2011.12.009.
- Dutton R.J., Turnbaugh P.J. Taking a metagenomic view of human nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012;15(5):448–454. doi: 10.1097/MCO.0b013e32833561133.
- Dominguez-Bello M.G., Blaser M.J. Do you have a probiotic in your future? *Microbes Infect.* 2008;10(9):1072–1076. doi: 10.1016/j.micinf.2008.07.036.
- Wong J.M., de Souza R., Kendall C.W., Emam A., Jenkins DJ. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40(3):235–243. doi: 10.1097/00004836-200603000-00015.
- Macfarlane G.T., Macfarlane S. Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health. *J AOAC Int.* 2012;95(1):50–60. doi: 10.5740/jaoacint.sge_macfarlane.
- Long S.L., Gahan C.G.M., Joyce S.A. Interactions between gut bacteria and bile in health and disease. *Mol Aspects Med.* 2017;56:54–65. doi: 10.1016/j.mam.2017.06.002.
- Tang W.H., Wang Z., Levison B.S., Koeth R.A., Britt E.B., Fu X. et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2013;368(17):1575–1584. doi: 10.1056/NEJMoa1109400.
- de Mello V.D., Paananen J., Lindström J., Lankinen M., Shi L., Kuusisto J. et al. Indolepropionic acid and novel lipid metabolites are associated with a lower risk of type 2 diabetes in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Sci Rep.* 2017;7:46337. doi: 10.1038/srep46337.
- Chyan Y.J., Poeggeler B., Omar R.A., Chain D., Frangione B., Ghiso J., Pappolla M.A. Potent neuroprotective properties against the Alzheimer beta-amyloid by an endogenous melatonin-related indole structure, indole-3-propionic acid. *J Biol Chem.* 1999;274:21937–21942. doi: 10.1074/jbc.274.31.21937.
- Martens J.H., Barg H., Warren M.J., Jahn D. Microbial production of vitamin B12. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2002;58:275–285. doi: 10.1007/s00253-001-0902-7.
- LeBlanc J.G., Milani C., de Giori G.S., Sesma F., van Sinderen D., Ventura M. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol.* 2013;24(2):160–168. doi: 10.1016/j.copbio.2012.08.005.
- Hill M.J. Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. *Eur J Cancer Prev.* 1997;6:S43–S45. doi: 10.1097/00008469-199703001-00009.
- Vijay-Kumar M., Aitken J.D., Carvalho F.A., Cullender T.C., Mwangi S., Srinivasan S. et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science.* 2010;328:228–231. doi: 10.1126/science.1179721.
- Round J.L., Lee S.M., Li J., Tran G., Jabri B., Chatila T.A., Mazmanian S.K. The Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. *Science.* 2011;332:974–977. doi: 10.1126/science.1206095.
- Carvalho F.A., Koren O., Goodrich J.K., Johansson M.E., Nalbantoglu I., Aitken J.D. et al. Transient inability to manage proteobacteria promotes chronic gut inflammation in TLR5-deficient mice. *Cell Host Microbe.* 2012;12(2):139–152. doi: 10.1016/j.chom.2012.07.004.
- Bien J., Palagani V., Bozko P. The intestinal microbiota dysbiosis and Clostridium difficile infection: is there a relationship with inflammatory bowel disease? *Ther Adv Gastroenterol.* 2013;6(1):53–68. doi: 10.1177/1756283X12454590.
- Knights D., Lassen K., Xavier R. Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome. *Gut.* 2013;62(10):1505–1510. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303954.
- Walker A.W., Sanderson J., Chercher C., Parkes G.C., Hudspeth B.N., Rayment N. et al. High-throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between infamed and non-infamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease. *BMC Microbiol.* 2011;11:7. doi: 10.1186/1471-2180-11-7.
- Buttó L.F., Schaubeck M., Haller D. Mechanisms of microbe–host interaction in Crohn's disease: dysbiosis vs. pathobiont selection. *Front Immunol.* 2015;6:555. doi: 10.3389/fimmu.2015.00555.
- Keeney K.M., Yurist-Doutsch S., Arrieta M.C., Finlay B.B. Effects of antibiotics on human microbiota and subsequent disease. *Annu Rev Microbiol.* 2014;68:217–235. doi: 10.1146/annurev-micro-091313-103456.
- Vangay P., Ward T., Gerber J.S., Knights D. Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):553–564. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.006.
- Collins S.M. A role for the gut microbiota in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(8):497–505. doi: 10.1038/nrgastro.2014.40.
- Day A.S., Lopez R.N. Exclusive enteral nutrition in children with Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2015;21(22):6809–6816. doi: 10.3748/wjg.v21.i22.6809.
- Sheikh Sajjadiesh M.R., Kuznetsova L.V., Bojenko V.B. Dysbiosis in Ukrainian children with irritable bowel syndrome affected by natural radiation. *Iran J Pediatr.* 2012;22(3):364–368. Available at: https://www.researchgate.net/publication/235522481_Dysbiosis_in_Ukrainian_Children_with_Irritable_Bowel_Syndrome_Affected_by_Natural_Radiation.
- Gerard P. Gut microbiota and obesity. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(1):147–162. doi: 10.1007/s00018-015-2061-5.
- Knip M., Siljander H. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(3):154–167. doi: 10.1038/nrendo.2015.218.
- Tremlett H., Bauer K.C., Appel-Cresswell S., Finlay B.B., Waubant E. The gut microbiome in human neurological disease: a review. *Ann Neurol.* 2017;81(3):369–382. doi: 10.1002/ana.24901.
- Neu J., Walker W.A. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med.* 2011;364(3):255–264. doi: 10.1056/NEJMra1005408.
- Schwabe R.F., Jobin C. The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(11):800–812. doi: 10.1038/nrc3610.
- Seekatz A.M., Young V.B. Clostridium difficile and the microbiota. *J Clin Invest.* 2014;124(10):4182–4189. doi: 10.1172/JCI72336.
- Lyra A., Rinttilä T., Nikkilä J., Krogius-Kurikka L., Kajander K., Malinen E. et al. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome distinguishable by 16S rRNA gene phylogeny quantification. *World J Gastroenterol.* 2009;15(47):5936–5945. doi: 10.3748/wjg.15.5936.
- McFarland L.V. Systematic review and meta-analysis of Saccharomyces boulardii in adult patients. *World J Gastroenterol.* 2010;16(18):2202–2222. doi: 10.3748/wjg.v16.i18.2202.
- Czerucka D., Piche T., Rampal P. Review article: yeast as probiotics – Saccharomyces boulardii. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(6):767–778. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03442.x.
- Elmer G.W., McFarland L.V., McFarland M., Russo E. (eds) The power of probiotics: improving your health with beneficial microbes. Binghamton, NY: Haworth Press; 2007. 256 p. Available at: <https://content.taylorfrancis.com/books/download?dac=C2008-0-34744-1&isbn=9781317824961&format=googlePreviewPdf>.
- Pothoulakis C. Review article: anti-inflammatory mechanisms of action of Saccharomyces boulardii. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(8):826–833. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04102.x.
- Ng S.C., Hart A.L., Kamm M.A., Stagg A.J., Knight S.C. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(2):300–310. doi: 10.1002/ibd.20602.
- Pothoulakis C., Kelly C.P., Joshi M.A., Gao N., O'Keane C.J., Castagliuolo I., Lamont J.T. Saccharomyces boulardii inhibits Clostridium difficile toxin A binding and enterotoxicity in rat ileum. *Gastroenterology.* 1993;104:1108–1115. doi: 10.1016/0016-5085(93)90280-p.
- Brandao R.L., Castro I.M., Bambirra E.A., Amaral S.C., Fietto L.G., Tropia M.J. et al. Intracellular signal triggered by cholera toxin in Saccharomyces boulardii and Saccharomyces cerevisiae. *Appl Environ Microbiol.* 1998;64(2):564–568. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9464394>.
- Castagliuolo I., LaMont J.T., Nikulasson S.T., Pothoulakis C. Saccharomyces boulardii protease inhibits Clostridium difficile toxin A effects in the rat ileum. *Infect Immun.* 1996;64(12):5225–5232. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8945570>.
- Buts J.P., Dekeyser N., Stilmant C., Delem E., Smets F., Sokal E. Saccharomyces boulardii produces in rat small intestine a novel protein phosphatase that inhibits Escherichia coli endotoxin by dephosphorylation. *Pediatr Res.* 2006;60:24–29. doi: 10.1203/01.pdr.0000220322.31940.29.
- Vidon N., Huchet B., Rambaud J.C. Influence of S. boulardii on jejunal secretions in rats induced by cholera toxin. *Gastroenterol Clin Biol.* 1986;10(1):13–16. (In French) Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3956910>.
- Czerucka D., Rampal P. Effect of Saccharomyces boulardii on cAMP- and Ca²⁺-dependent Cl⁻ secretion in T84 cells. *Dig Dis Sci.* 1999;44:2359–2368. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1026689628136>.
- Zbinden R. Inhibition of Saccharomyces boulardii (nom. inval.) on cell invasion of Salmonella typhimurium and Yersinia enterocolitica. *Micro Ecol Health Dis.* 1999;11(3):158–162. doi: 10.1080/089106099435736.

49. Altwegg M, Schnack J, Zbinden R. Influence of *Saccharomyces boulardii* on *Aeromonas hemolysin*. *Med Microbiol Lett*. 1995;4:417–425.
50. Dahan S, Dalmasso G, Imbert V, Peyron J.F., Rampal P, Czerucka D. *Saccharomyces boulardii* interferes with enterohemorrhagic *Escherichia coli*-induced signaling pathways in T84 cells. *Infect Immun*. 2003;71(2):766–773. Available at: <https://iaai.asm.org/content/71/2/766>.
51. Wu X, Vallance B.A., Boyer L, Bergstrom K.S., Walker J, Madsen K. et al. *Saccharomyces boulardii* ameliorates *Citrobacter rodentium*-induced colitis through actions on bacterial virulence factors. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;294(1):G295–G306. doi: 10.1152/ajpgi.00173.2007.
52. Garcia Vilela E, De Abreu Ferrari M, Da Gama Torres H.O, Guerra Pinto A, Carneiro Aguirre A.C., Paiva Martins F. et al. Influence of *Saccharomyces boulardii* on the intestinal permeability of patients with Crohn's disease in remission. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(7):842–848. doi: 10.1080/00365520801943354.
53. Dethlefsen L, Huse S, Sogin M.L., Relman D.A. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol*. 2008;6:e280. doi: 10.1371/journal.pbio.0060280.
54. Girard-pipau F., Pompei A., Nano J.L., Boquet X., Rampal P. Intestinal microflora, short chain and cellular fatty acids, influence of a probiotic *S. boulardii*. *Microb Ecology Health Dis*. 2002;14(4):220–228. doi: 10.1080/08910600310002109.
55. Swidsinski A., Loening-Baucke V, Verstraelen H., Osowska S., Doerffel Y. Biostructure of fecal microbiota in healthy subjects and patients with chronic idiopathic diarrhea. *Gastroenterology*. 2008;135(2):568–579. doi: 10.1053/j.gastro.2008.04.017.
56. Barc M.C., Charrin-Sarnel C., Rochet V, Bourlioux F., Sandré C., Boureau H. et al. Molecular analysis of the digestive microbiota in a gnotobiotic mouse model during antibiotic treatment: Influence of *Saccharomyces boulardii*. *Anaerobe*. 2008;14(4):229–233. doi: 10.1016/j.anaerobe.2008.04.003.
57. Breves G., Walter C., Burmester M., Schröder B. In vitro studies on the effects of *Saccharomyces boulardii* and *Bacillus cereus* var. *toyoi* on nutrient transport in pig jejunum. *J Anim Physiol*. 2000;84(1-2):9–20. doi: 10.1046/j.1439-0396.2000.00277.x.
58. Schneider S.M., Girard-Pipau F., Filipi J., Hebuterne X., Moysé D., Hinojosa G.C. et al. Effects of *Saccharomyces boulardii* on fecal short-chain fatty acids and microflora in patients on long-term total enteral nutrition. *World J Gastroenterol*. 2005;11(39):6165–6169. doi: 10.3748/wjg.v11.i39.6165.
59. Ozkan T.B., Sahin E., Erdemir G., Budak F. Effect of *Saccharomyces boulardii* in children with acute gastroenteritis and its relationship to the immune response. *J Int Med Res*. 2007;35(2):201–212. doi: 10.1177/147323000703500204.
60. Buts J-P. Twenty-five years of research on *Saccharomyces boulardii* trophic effects: updates and perspectives. *Dig Dis Sci*. 2009;54:15–18. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10620-008-0322-y>.
61. Martins F.S., Silva A.A., Vieira A.T., Barbosa F.H., Arantes R.M., Teixeira M.M., Nicoli J.R. Comparative study of *Bifidobacterium animalis*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus casei* and *Saccharomyces boulardii* probiotic properties. *Arch Microbiol*. 2009;191:623–630. doi: 10.1007/s00203-009-0491-x.
62. Pant N., Marcotte H., Brüssow H., Svensson L., Hammarström L. Effective prophylaxis against rotavirus diarrhea using a combination of *Lactobacillus rhamnosus* GG and antibodies. *BMC Microbiol*. 2007;7:86. doi: 10.1186/1471-2180-7-86.
63. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly C.P. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet*. 2001;357:189–193. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03592-3.
64. Chen X., Kokkotou E.G., Mustafa N., Bhaskar K.R., Sougioultzis S., O'Brien M. et al. *Saccharomyces boulardii* inhibits ERK1/2 mitogen-activated protein kinase activation both in vitro and in vivo and protects against *Clostridium difficile* toxin A-induced enteritis. *J Biol Chem*. 2006;281:24449–24454. doi: 10.1074/jbc.M605200200.
65. Dalmasso G., Cottrez F., Imbert V, Lagadec P, Peyron J.F., Rampal P. et al. *Saccharomyces boulardii* inhibits inflammatory bowel disease by trapping T cells in mesenteric lymph nodes. *Gastroenterology*. 2006;131(6):1812–1825. doi: 10.1053/j.gastro.2006.10.001.
66. Tong J.L., Ran Z.H., Shen J., Zhang C.X., Xiao S.D. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(2):155–168. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03179.x.
67. Duman D.G., Bor S., Ozütemiz O., Sahin T., Oğuz D., Iştan F. et al. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in prevention of antibiotic-associated diarrhoea due to *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17(12):1357–1361. doi: 10.1097/00042737-200512000-00015.
68. Vandenplas Y., Brunser O., Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in childhood. *Eur J Pediatr*. 2009;168:253–265. doi: 10.1007/s00431-008-0879-7.
69. Gotteland M., Poliak L., Cruchet S., Brunser O. Effect of regular ingestion of *Saccharomyces boulardii* plus inulin or *Lactobacillus acidophilus* LB in children colonized by *Helicobacter pylori*. *Acta Paediatr*. 2005;94(12):1747–1751. doi: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb01848.x.
70. Hochter W., Chase D., Hagenhoff G. *Saccharomyces boulardii* in acute adult diarrhea: efficacy and tolerability of treatment. *Munch Med Wschr*. 1990;132:188–192.
71. Mansour-Ghaneaie F., Dehbashi N., Yazdanparast K., Shafaghi A. Efficacy of *Saccharomyces boulardii* with antibiotics in acute amoebiasis. *World J Gastroenterol*. 2003;9(8):1832–1833. doi: 10.3748/wjg.v9.i8.1832.
72. Htwe K., Yee K.S., Tin M., Vandenplas Y. Effect of *Saccharomyces boulardii* in the treatment of acute watery diarrhea in Myanmar children: a randomized controlled study. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78(2):214–216. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18256417>.
73. Billoo A.G., Memon M.A., Khaskheli S.A., Murtaza G., Iqbal K., Saeed S.M. et al. Role of a probiotic (*Saccharomyces boulardii*) in management and prevention of diarrhoea. *World J Gastroenterol*. 2006;12(28):4557–4560. doi: 10.3748/wjg.v12.i28.4557.
74. Kurugol Z., Koturoglu G. Effects of *Saccharomyces boulardii* in children with acute diarrhoea. *Acta Paediatr*. 2005;94(1):44–47. doi: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb01786.x.
75. Villarruel G., Rubio D.M., Lopez F., Cintioni J., Gurevich R., Romero G., Vandenplas Y. *Saccharomyces boulardii* in acute childhood diarrhoea: a randomized, placebo-controlled study. *Acta Paediatr*. 2007;96(4):538–541. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00191.x.
76. Szajewska H., Skorka A., Dylag M. Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(3):257–264. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03202.x.
77. Szajewska H., Skorka A. *Saccharomyces boulardii* for treating acute gastroenteritis in children: updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(9):960–961. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04113.x.
78. Леонтьева Н.И., Шербakov И.Т., Грачева Н.М., Хренников Б.Н., Соловьева А.И. Эффективность влияния пробиотического препарата «Энтерол» на процессы репарации разных отделов слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;(5). Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-vliyaniya-probioticheskogo-preparata-enterol-na-protsessy-reparatsii-raznyh-otdelov-slizistoy-obolochkizheludochno>. Leonteva N.I., Shcherbakov I.T., Gracheva N.M., Khrennikov B.N., Solov'eva A.I. Efficiency of probiotic drug "Enterol" effect on processes of reparation of different parts of gastrointestinal mucosa. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology Journal*. 2015;(5). (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-vliyaniya-probioticheskogo-preparata-enterol-na-protsessy-reparatsii-raznyh-otdelov-slizistoy-obolochkizheludochno>.
79. Guarino A., Albano F., Ashkenazi S., Gendrel D., Hoekstra J.H., Shamir R. et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46:S81–S122. doi: 10.1097/MPG.0b013e31816f7b16.
80. McFarland L.V., Surawicz C.M., Greenberg R.N., Fekety R., Elmer G.W., Moyer K.A. et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA*. 1994;271(24):1913–1918. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8201735>.
81. Surawicz C.M., McFarland L.V., Greenberg R.N., Rubin M., Fekety R., Mulligan M.E. et al. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis*. 2000;31(4):1012–1017. doi: 10.1086/318130.
82. McFarland L.V., Elmer G.W., Surawicz C.M. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(7):1769–1775. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12135033>.
83. McFarland L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(4):812–822. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16635227>.
84. Parkes G.C., Brostoff J., Whelan K., Sanderson J.D. Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: their role in its pathogenesis and treatment. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(6):1557–1567. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18513268>.
85. McFarland L.V., Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2008;14(17):2650–2661. doi: 10.3748/wjg.v14.i17.2650.
86. Choi C.H., Jo S.Y., Park H.J., Chang S.K., Byeon J.S., Myung S.J. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of *Saccharomyces boulardii* in irritable bowel syndrome: effect on quality of life. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(8):679–683. doi: 10.1097/MCG.0b013e318204593e.
87. Bennani A. Randomized trial of *Saccharomyces boulardii* in the treatment of functional colon disorders. *L'Objectif Medical*. 1990;73:56–61.

88. Maupas J.L., Champemont P., Delforge M. Treatment of irritable bowel syndrome with *Saccharomyces boulardii*: a double-blind, placebo-controlled study. *Med Chir Dig.* 1985;12:77–79.
89. Guslandi M. Treatment of irritable bowel syndrome with *Saccharomyces boulardii*. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(8):740–741. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182166c76.
90. Monteiro E., Fernandes J.P., Vieira M.R., Correia J.P., Caetano J.M., Ribeiro T. et al. Double blind clinical trial on the use of ultra-levure in the prophylaxis of antibiotic induced gastro-intestinal and mucocutaneous disorders. *Acta Med Port.* 1981;3(2):143–145. (In Portuguese) Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7032250>.
91. McFarland L.V., Surawicz C.M., Greenberg R.N., Elmer G.W., Moyer K.A., Melcher S.A. et al. Prevention of beta-lactam-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo. *Am J Gastroenterol.* 1995;90(3):439–448. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7872284>.
92. Can M., Beşirbellioğlu B.A., Avci I.Y., Beker C.M., Pahsa A. Prophylactic *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a prospective study. *Med Sci Monit.* 2006;12(4):PI19–PI22. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16572062>.
93. Duman D.G., Bor S., Özütmez O., Sahin T., Oğuz D., İstan F. et al. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in prevention of antibiotic-associated diarrhoea due to *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17(12):1357–1361. doi: 10.1097/00042737-200512000-00015.
94. Cremonini F., Di Caro S., Covino M., Armuzzi A., Gabrielli M., Santarelli L. et al. Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(11):2744–2749. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12425542>.
95. Cindoruk M., Erkan G., Karakan T., Dursun A., Unal S. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in the 14-day triple anti-*Helicobacter pylori* therapy: a prospective randomized placebo-controlled double-blind study. *Helicobacter.* 2007;12(4):309–316. doi: 10.1111/j.1523-5378.2007.00516.x.
96. Kotowska M., Albrech P., Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(5):583–590. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02356.x.
97. Szajewska H., Mrukowicz J. Metaanalysis: non-pathogenic yeast *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(5):365–372. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02624.x.
98. Лузина Е.В. Антибиотикоассоциированная диарея. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2009;2(2):122–124. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/antibiotikoassotsiirovannaya-diareya>. Luzina E.V. Diarrhea associated with antibiotics. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk).* 2009;2(2):122–124. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/antibiotikoassotsiirovannaya-diareya>.
99. Бегайдарова Р.Х., Стариков Ю.Г., Алшынбекова Г.К., Дюсембаева А.Е., Девдариани Х.Г. Роль энтерола (*saccharomyces boulardii*) в профилактике и лечении антибиотикоассоциированной диареи у детей. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2017;(11-1):40–44. Режим доступа: <https://applied-research.ru/article/view?id=11927>. Begaydarova R.Kh., Starikov Yu.G., Alshynbekova G.K., Dyusembaeva A.E., Devdariani Kh.G. The role of enterol (*saccharomyces boulardii*) in the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhoea in children. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2017;(11-1):40–44. (In Russ.) Available at: <https://applied-research.ru/article/view?id=11927>.
100. Micklefield G. *Saccharomyces boulardii* in the treatment and prevention of antibiotic-associated diarrhea. *MMW Fortschr. Med.* 2014;156(1):8–22. (In German) Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24930328>.
101. Shan L.S., Hou P., Wang Z.-J., Liu F.-R., Chen N., Csü L.-H. Prevention and treatment of diarrhoea with *Saccharomyces boulardii* in children with acute lower respiratory tract infections. *Benef. Microbes.* 2013;4(4):329–334. doi: 10.3920/BM2013.0008.

Информация об авторах:

Дроздов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: vndrozdov@yandex.ru

Арефьев Константин Игоревич, клинический ординатор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: kiarefev@gmail.com

Сереброва Светлана Юрьевна, д.м.н., главный научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: svetasurebrova@mail.ru

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: chih@mail.ru

Information about the authors:

Vladimir N. Drozdov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: vndrozdov@yandex.ru

Konstantin I. Arefev, Clinical Resident of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: kiarefev@gmail.com

Svetlana Yu. Serebrova, Dr. of Sci. (Med.), chief researcher, Federal State Budgetary Institution “Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8, bld. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: svetasurebrova@mail.ru

Evgenia V. Shikh, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: chih@mail.ru