

УДК 615.246:616.34-008.314.4 -053.2

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ДОКАЗАТЕЛЬНЫЕ ОСНОВЫ ВЫБОРА ПРОБИОТИКОВ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПЕДИАТРА

Р.Т. САТЫБАЕВА

АО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан



Сатыбаева Р.Т.

Нарушения состава нормальной микрофлоры кишечника и пути ее восстановления являются актуальной проблемой современной медицины. Среди ведущих причин дисбиоза кишечника на первом месте стоит антибиотик-ассоциированная диарея, особенно вызванная *Clostridium difficile*. В педиатрической практике не менее важным фактором развития дисбиоза являются острые инфекционные диареи, как бактериальные, так и вирусные. Среди путей восстановления нормофлоры применение пробиотиков является самым первым, исторически еще со времен И.И. Мечникова. В современных условиях работы врача, обязанного применять препараты только с высокой эффективностью, важно владеть информацией о последних исследованиях пробиотиков, основанных на принципах доказательной медицины. В настоящее время наиболее изученными и показавшими самую большую клиническую эффективность являются дрожжевые сахаромицеты – *Saccharomyces boulardii*.

Ключевые слова: нарушение микрофлоры кишечника, дети, *Clostridium difficile*, антибиотик-ассоциированная диарея, *Saccharomyces boulardii*.

Для цитирования: Сатыбаева Р.Т. Показания к применению и доказательные основы выбора пробиотиков в практике врача-педиатра // Медицина (Алматы). – 2018. – №1 (187). – С. 28-34

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

ПЕДИАТР-ДӘРІГЕР ПРАКТИКАСЫНДА ПРОБИОТИКТЕРДІ ПАЙДАЛАНУҒА КӨРСЕТУЛЕР МЕН ДӘЛЕЛДЕУШІ НЕГІЗДЕР

Р.Т. САТЫБАЕВА

"Астана медицина университеті" АҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы

Ишектің қалыпты микрофлорасы құрамының бұзылуы және оны қалыпқа келтіру жолдары заманауи медицинаның өзекті проблемасы болып табылады. Ишектің дисбиозының басты себептерінің бірі ретінде бірінші орында антибиотик-ассоциирленген диарея тұрады, әсіресе *Clostridium difficile* әсер еткен кезде. Педиатрикалық практикада дисбиоздың дамуының маңызды факторы болып жіті инфекциялық диареялар саналады, оның ішінде бактериалды және вирусты түрлері. Флораны қалыпқа келтіру жолдарының ішінде ең біріншісі болып И.И. Мечников заманынан бері саналатын әдіс пробиотиктерді қолдану болып табылады. Заманауи кезде, яғни дәрігер жұмысында тиімділігі жоғары ғана препараттарды қолдануға міндетті кезеңде дәлелдеуші медицинаға негізделген пробиотиктердің соңғы зерттеулері туралы ақпаратты білген аса маңызды. Қазіргі уақытта анағұрлым зерттелген және ең үлкен клиникалық тиімділікті көрсетіп отырған ашытқыш сахаромицеттер – *Saccharomyces boulardii* болып табылады.

Негізгі сөздер: ішектің микрофлорасының бұзылуы, балалар, *Clostridium difficile*, антибиотик-ассоциирленген диарея, *Saccharomyces boulardii*.

S U M M A R Y

INDICATIONS OF APPLICATION AND EVIDENCE OF SELECTION OF PROBIOTICS IN PRACTICE PEDIATRIC DOCTOR

RT SATYBAYEVA

JSC "Medical University of Astana", Astana c., Republic of Kazakhstan

Disturbances in the composition of normal intestinal microflora and the ways of its recovery are an actual problem of modern medicine. Among the leading causes of intestinal dysbiosis, antibiotic-associated diarrhea, especially caused by *Clostridium difficile*, comes first. In pediatric practice, no less important factor in the development of dysbiosis is acute infectious diarrhea, both bacterial and viral. Among the ways to restore normoflora, the use of probiotics is the very first, historically since the time of I.I. Mechnikov. In the current conditions of the doctor's work, which is obliged to apply drugs only with high efficiency, it is important to know about the latest studies of probiotics based on the principles of evidence-based medicine. Currently, the most studied and shown the greatest clinical effectiveness are yeast sugar macrocytes – *Saccharomyces boulardii*.

Keywords: infringement of intestinal microflora, children, *Clostridium difficile*, antibiotic-associated diarrhea, *Saccharomyces boulardii*.

For reference: Satybayeva RT. Indications of application and evidence of selection of probiotics in practice pediatric doctor. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;1(187):28-34 (In Russ.)

Контакты: Сатыбаева Рашида Темірхановна, канд. мед. наук, доцент кафедры детских болезней №2 факультета непрерывного профессионального развития и дополнительного образования АО «Медицинский университет Астана», г. Астана, ул. Бейбитшилик, 49а, индекс 010000, e-mail: rashidasatybaeva@icloud.com, rashida64@rambler.ru

Contacts: Rashida T. Satybayeva, Ph.D., Associate Professor of the Department of Children's Diseases №2 of the Faculty of Continuous Professional Development and Additional Education of JSC "Medical University Astana", Astana c., Beybitshilik, 49a, index: 010000, e-mail: rashidasatybaeva@icloud.com, rashida64@rambler.ru

Поступила: 09.01.2018

Споры вокруг термина «дисбактериоз», активно оспариваемого в недавнем прошлом и частично реабилитированного теперь, продолжаются. Дисбактериоз имеет как ярых противников, так и не менее пылких сторонников. Термин «дисбактериоз» был впервые предложен знаменитым немецким микробиологом Альфредом Нисле еще в 1916 году, но наибольшую популярность получил в Советском Союзе, именно у нас его активно диагностировали и активно лечили, особенно у детей. И лечили, к сожалению, весьма агрессивно – антибиотиками, кишечными антисептиками, бактериофагами, огромным количеством пробиотиков с недоказанной клинической эффективностью. Именно все это дискредитировало понятие дисбактериоза, врачей, лечивших его, признавали практически шарлатанами от медицины.

Однако, постоянно растущие в геометрической прогрессии в последние 10-15 лет исследования микрофлоры человека: состава, функций, закономерностей существования, факторов, влияющих как положительно, так и отрицательно на нее, вернули внимание к явлению дисбактериоза, но уже в новом понимании. Чем больше накапливается материалов, касающихся микрофлоры, или, как сейчас принято говорить, микробиома человека, тем более становится ясным, что «истина где-то рядом», посредине. В современных публикациях западных исследователей все чаще звучит термин «дисбактериоз» в интерпретации нарушения баланса между облигатной и условно-патогенной флорой сопровождающиеся повреждением защитного муцинового слоя [5].

Эти нарушения включают в себя воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), синдром раздраженного кишечника, острую диарею, ВИЧ-энтеропатию и другие заболевания кишечника [6, 7, 8]. Особое место занимает дисбаланс нормальной микрофлоры в результате применения антибиотиков, который выделен в отдельную нозологическую форму – антибиотик-ассоциированную диарею. Кроме того, определены факторы риска, такие как плохое питание, пожилой возраст, диабет/метаболический синдром [9, 10] и стрессовые состояния, которые также приводят к дестабилизации микробиоты. Выявлено, что такие жизненно опасные состояния, как инсульт или тяжелые повреждения головного мозга, также приводят к возникновению дисбактериоза на фоне диареи в сочетании с лейкоцитарной инфильтрацией слоя слизи, подобно той, что происходит при язвенном колите [5]. Даже такое актуальное явление, растущее год от года среди детей, как расстройства аутистического спектра, также сопровождаются симптомами желудочно-кишечных заболеваний наряду с изменением микрофлоры [11, 12].

В настоящее время существует большое количество рандомизированных клинических исследований эффективности различных штаммов пробиотиков при ряде заболеваний, сопровождающихся нарушением нормального состава микрофлоры, то есть дисбактериоза. Ежегодно публикуются клинические руководства и рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации, Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (ESPHGAN), Национальных руководств отдельных стран по применению пробиотиков во врачебной практике.

В данной статье представлены материалы по выбору пробиотика в практике врача-педиатра, основанные на результатах доказательных клинических исследований. В настоящее время наиболее изучено действие пробиотиков при профилактике и лечении острого гастроэнтерита, антибиотик-ассоциированной диареи, хеликобактерной инфекции, функциональных и воспалительных заболеваний кишечника, пищевой аллергии.

Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) и *Clostridium difficile*

ААД – растущая проблема современной медицины, заболевание, классически определяемое как появление разжиженного стула более 3-х раз в день, развившееся на фоне получения антибактериальной терапии или в течение 4-8 недель после. Наиболее частый вариант привычного нам «дисбактериоза кишечника». Выделяют три клинических варианта данного заболевания: простая диарея, гемоколит и псевдомембранозный колит. Среди патогенетических механизмов диареи выделяют идиопатические – понос осмотического происхождения из-за неполного всасывания ряда антибиотиков, прокинетического действия на ЖКТ других препаратов (клавулоновая кислота, группа макролидов), вторичной лактазной недостаточности. Эта группа причин обычно характеризуется ранним началом диареи – с первых дней приема антибиотика. В тех же случаях, когда понос появляется позже 10-го дня, – тут причина скорее всего лежит в том самом дисбиозе, то есть подавлении антибиотиками количества нормальной флоры (бифидо- и лактобактерий) и росте условно-патогенных бактерий – *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca*, *Staphylococcus aureus* и др. грибами рода *Candida*, но наиболее тяжелые ее формы обусловлены ***Clostridium difficile***. Уникальные свойства данной бактерии обусловили особенности ее действия на организм человека и поиск борьбы с ней. *C. difficile* – это грамположительный облигатный анаэроб, который образует споры, позволяющие длительно выживать в окружающей среде, встречается у людей и домашних животных. Обладает высокой антибиотикорезистентностью – чувствителен только к метронидазолу и ванкомицину. *C. difficile* вырабатывает токсины А и В. Почти все штаммы *C. difficile* продуцируют оба токсина, реже – только токсин В. Токсины *C. difficile* повреждают актив микроворсинки энтероцитов, из-за чего усиливается проницаемость кишечного эпителия, происходит потеря ионов хлора из клеток. Далее токсины вызывают воспалительную реакцию СОТК с продукцией провоспалительных цитокинов, хемокинов, эйкозаноидов и субстанции Р. Результатом этого процесса являются выраженная нейтрофильная инфильтрация стенки кишки и формирование типичных псевдомембран на поверхности слизистой оболочки [38]. В человеческой популяции только 1-2% являются его носителями, после госпитализации в течение недели уже 7% пациентов стационаров приобретают *C. difficile*, и от 21 до 50% становятся таковыми во время пребывания в стационаре в течение месяца [34]. Источником инфекции могут быть туалеты, ванны, швабры, обувь медперсонала, лестницы, стены больничных палат, руки персонала, причем микроб может длительно сохраняться под кольцами на пальцах [1]. Для врача, работающего с

детьми, важен тот момент, что *C.difficile* может вызывать не только классическую ААД, но и распространяться в детских коллективах: детских садах, яслях и особенно в роддомах. Многоцентровое проспективное исследование Penders J. и соавт. (2006) [3], исследовавшее 1032 новорожденных в Голландии, выделило факторы, влияющие на состав микрофлоры ребенка к возрасту 1 месяца жизни и способствующие инфицированию *C.difficile*: оперативные роды; стационарное пребывание и уход персонала за ребенком, наиболее подверженной группой были недоношенные дети, у которых в 64% случаев выявлялась колонизация *C.difficile*; назначение детям пероральных антибиотиков широкого действия (преимущественно амоксициллина), а также антимикотиков (миконазола); длительность пребывания в стационаре коррелировала с уровнем *C. difficile* в стуле у месячных детей; способ вскармливания имел наибольший эффект на состав микрофлоры: преобладание бифидобактерий при грудном вскармливании с одновременным снижением уровня гнилостной флоры (*E. coli*, *C. difficile*, *B. fragili*) и лактобактерий.

М. Delmee и соавт. [35] установили, что 76 из 114 детей (67%) в палате новорожденных в больнице Бельгии в течение 6 мес. были инфицированы *C.difficile*, у 2 детей развился тяжелый некротический энтероколит. Н. Larson и соавт [36] при наблюдении за 451 новорожденным в 5 палатах одной из больниц Великобритании выявили инфицированность *C.difficile* от 6 до 52% детей, заражение происходило через ванну, в которой купали детей. При обследовании матерей микроб в вагинальных мазках обнаружен не был. Описаны вспышки клостридиоза также в детских онкологических отделениях [37].

По данным Корниенко Е.А. [1] *C.difficile* на фоне функциональных расстройств у детей в первые 6 мес. жизни выявляется в количестве в 100 раз больше, чем у здоровых детей контрольной группы (lg 5,8 КОЕ/г против 3,6 КОЕ/г, $p<0,05$). Наиболее высокая частота клинически манифестного клостридиоза у детей отмечена в возрасте от 6 мес. до 2 лет, поскольку кишечный микробиоценоз, равно как и барьерные функции кишечника, формируется лишь к концу второго года жизни.

Таким образом, профилактика и лечение клостридной инфекции у детей актуальны не только в случаях антибиотик-ассоциированной диареи, но у новорожденных из группы риска, при функциональных нарушениях у детей раннего возраста.

Доказательные данные

Самым авторитетным органом в области рекомендаций применения пре- и пробиотиков в педиатрии является Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (ESPHGAN), при которой создана и работает Рабочая группа по про- и пребиотикам [4].

Рабочей группой представляются рекомендации по применению про- и пребиотиков при острых гастроэнтеритах (ОГ) у первоначально здоровых новорожденных и детей, основанные на систематическом обзоре результатов метаанализов и рандомизированных клинических исследований (РКИ). Одним из самых крупных метаанализов, оценивающих применение пробиотиков в терапии ОГ, яв-

ляется Кохрановский обзор (июль 2010 г.). В нем собраны данные 63 РКИ, в которых оценивалась эффективность пробиотиков для лечения острой инфекционной диареи у пациентов всех возрастов. Пробиотики уменьшают длительность диареи примерно на 1 день (35 РКИ; $n=4555$; средний диапазон – СД – 25 ч; 95% доверительный интервал – ДИ 16–34) и риск диареи продолжительностью 4 дня и более (29 РКИ; $n=2853$; относительный риск – ОР 0,41; 95% ДИ 0,32–0,53). Большинство исследований (56 РКИ) было проведено у новорожденных и детей младшего возраста. В 46 РКИ изучался 1 пробиотик, в 17 РКИ сочетание от 2 до 8 пробиотиков. Тремя наиболее часто исследуемыми пробиотиками были **Lactobacillus rhamnosus GG (13 РКИ)**, **Saccharomyces boulardii (10 РКИ)** и **Enterococcus lactic acid SF68 (5 РКИ)**. Эффективность остальных пробиотиков или их комбинаций изучалась в 3 и менее исследованиях. В целом качество доказательств было достаточно низким, а методологические ограничения включали недостаточную рандомизацию. В ряде исследований отсутствовали группы плацебо, применялись разные определения диареи и ее продолжительности.

Рекомендации формулировались только в случае наличия достоверных данных минимум двух РКИ. В рекомендациях рабочей группой для оценки использовалась GRADE-система, включающая 4 категории качества доказательств (высокая, средняя, низкая и очень низкая) и 2 категории силы рекомендации (сильная и слабая). Определение качества доказательств базировалось на наличии РКИ или систематических обзоров РКИ.

Практически только два штамма пробиотиков имеют сильную степень рекомендаций при лечении ОГ у детей - **Lactobacillus rhamnosus GG** и **Saccharomyces boulardii**, и именно эти два штамма рекомендованы Рабочей группой к использованию у детей. Что касается штамм *E. faecium SF68*, в исследовании *in vitro* было показано, что штамм *E. faecium SF68* может получать гены резистентности к ванкомицину. Риск подобной передачи в естественных условиях не может быть исключен, поэтому рабочая группа приняла решение – пробиотики, в состав которых входят микроорганизмы, вопрос безопасности применения которых остается открытым, не должны использоваться у детей.

Saccharomyces boulardii – один из самых изученных и рекомендованных к использованию пробиотиков

В журнале «Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология», 2015, №8, была опубликована обзорная статья Margret I More и Alexander Swidsinsk “*Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 способствуют восстановлению микробиоты кишечника после дисбактериоза на фоне диареи» [5]. В данной статье представлен наиболее подробный анализ всех существующих на данный момент исследований дрожжевых сахаромикетов, их свойства, механизм действия при различных заболеваниях, сопровождающихся синдромом дисбактериоза.

Непатогенные лечебные дрожжевые грибки *S. boulardii* первоначально были выделены учёным Анри Булардом из кожуры тропических фруктов личи и мангостин. Пробиотические штаммы *S. boulardii* относятся к виду *Saccharomyces cerevisiae* [14]. Лиофилизированные

штаммы *S.bouardii* CNCM I-745, которые используются в терапевтических целях для лечения нарушений работы желудочно-кишечного тракта у людей, обладают способностью тесно группироваться, образуя кластеры, как генетически, так и метаболически [15]. *S.bouardii* отсутствуют в естественной микробиоте кишечника человека, при попадании в организм их устойчивая концентрация в толстой кишке достигается в течение трех дней и выводится из кала в течение 2-5 дней после прекращения приема [16, 17]. По сравнению с микробными пробиотиками клетки дрожжей *S.bouardii* устойчивы к действию антибиотиков, желудочного сока и желчи благодаря своей грибковой природе, а также не обмениваются ДНК, например, резистентными генами, с бактериями [13].

Дрожжевые сахаромицеты - *S.bouardii* - механизмы действия

Общая стимуляция иммунной системы

В стенках клеток дрожжей находятся бета-1,3-d-глюканы, которые обладают эффектом активировать иммунную систему [18, 19]. Это опосредованное дрожжами воздействие особенно важно при использовании в качестве профилактической меры при здоровом состоянии организма, поскольку оно позволяет поддерживать микрофлору в стабильном состоянии.

Противовоспалительное и антисекреторное действие

Большое количество исследований показало, что *S.bouardii* оказывают выраженное противовоспалительное и антисекреторное действие, влияя на так называемые ключевые сигнальные пути в клетках хозяина, такие как сигнальные пути NF-κB и MAPK (митоген-активируемой протеинкиназы), которые регулируют барьерную функцию плотных контактов, а также воспаление. Дополнительные исследования также подтверждают антисекреторные свойства *S.bouardii* в отношении секреции воды и электролитов [20-23]. Уменьшение воспаления и секреции благоприятно сказывается на симптоматических проявлениях и сопровождается более быстрым восстановлением микробиоты, поскольку создаваемая при этом внутрикишечная среда подобна той, что наблюдается в кишечнике в здоровом состоянии.

Пребиотический эффект

Компонентами клеточной стенки *S.bouardii* являются глюканы, маннопротеины и хитин, которые служат субстратом для микробиологической ферментации, особенно для различных продуцентов КЦЖК. Это помогает объяснить увеличение продукции бутирата и других КЦЖК в толстой кишке после применения *S. Bouardii* [24, 25].

Трофический эффект на энтероциты

S.bouardii способны синтезировать и выделять полиамины. Эти полиамины поглощаются энтероцитами и оказывают положительное воздействие на их созревание, пролиферацию и дифференцировку.

Элиминация бактериальных токсинов, связывание патогенных микроорганизмов и подавление роста болезнетворных микроорганизмов

S.bouardii продуцируют факторы, которые нейтрализуют бактериальные токсины и модулируют сигнальные пути клеток хозяина, которые связаны с провоспалительной реакцией при бактериальной инфекции [13]. *S.bouardii*

выделяют протеазу, которая расщепляет токсины *C.difficile* [26]. Также *S.bouardii* могут инактивировать холеротоксин [27] и дефосфорилировать липополисахариды из *Escherichia coli* O55B5 [28]. Возможно прямое связывание с некоторыми патогенными микроорганизмами: штаммы *E.coli*, *Salmonella typhimurium* и *S.typhi* прикрепляются к поверхности *S.bouardii* и таким образом препятствуют адгезии и инвазии в организм хозяина [29, 30, 31]. Кроме того, *S.bouardii* способны подавлять рост ряда болезнетворных микроорганизмов, таких как *S.typhimurium* [32] и *C.albicans* [33].

Эффект физического барьера и колонизационная резистентность

Предполагается, что вязкая внешняя поверхность слизистой оболочки позволяет *S.bouardii* образовывать защитные слои, связанные между собой, что ещё больше усложняет проникновение патогенных штаммов в слизистую оболочку [7].

После изучения всех перечисленных выше механизмов действия дрожжевых сахаромицетов, включающих воздействие практически на все патогенетические точки развития дисбактериоза и связанной с ним диареи, вполне объяснима такая высокая эффективность *S. bouardii* в качестве пробиотика.

На казахстанском рынке присутствует препарат Нормобакт® Энтеро (Фармацевтический завод Польша, Польша), содержащий лиофилизированную культуру *S.bouardii*. Данный препарат является синбиотиком – кроме дрожжевой культуры в состав входит пребиотик фруктоолигосахарид. Выпускается в двух формах – саше по 250 мг для детей с рождения, капсулы по 250 мг для детей старше 6 лет и взрослых. Рекомендуемые дозы – для детей до 3 лет 1 саше, старше 3 лет и взрослые 1-2 саше или капсулы в день. Особого внимания заслуживает факт, что Нормобакт® Энтеро не содержит белки коровьего молока, лактозу и глютен, что важно для пациентов с дисбиозом. Длительность приема – в зависимости от показаний 10-20 дней. Показания к применению - нарушения нормальной микрофлоры кишечника на фоне приема антибиотиков, перемены климатических зон, инфекционные диареи, воспалительные заболевания кишечника.

ВЫВОДЫ

В настоящее время практикующий врач имеет достаточные доказательные основы для адекватной коррекции нарушений баланса микрофлоры (дисбактериоза, дисбиоза) у своих пациентов, в том числе и детей. Имеющиеся клинические исследования подтверждают эффективность использования пробиотиков при остром гастроэнтерите, антибиотик-ассоциированной диарее, воспалительных заболеваниях кишечника и ряде других заболеваний. Из всех штаммов пробиотиков наибольшую эффективность демонстрируют *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Saccharomyces bouardii*. Дрожжевые сахаромицеты - *Saccharomyces bouardii* - представляются наиболее перспективными в расширении показаний к применению вследствие многогранности исследованных положительных эффектов.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях
Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

Статья опубликована при поддержке АО Санто Хим-фарм.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Корниенко Е.А. Антибиотик-ассоциированная диарея у детей // *Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.)*. – 2014. - №4. – С. 31-37
- 2 Урсова Н.И. Синдромы нарушенного микробиоценоза кишечника у детей: причины, диагностика, терапия // *Consilium Medicum. Педиатрия (прил.)*. – 2015. – №2. – С. 18-23
- 3 Кешишян Е.С. Особенности формирования микрофлоры кишечника у детей первого года жизни. Новый пробиотик Линекс детский: показания к применению // *Практика педиатра*. – 2013. – С. 51-54
- 4 Применение пробиотиков при острых гастроэнтеритах. Позиция рабочей группы Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания по про- и пребиотикам // *Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.)*. – 2014. - №4. – С. 50-56
- 5 Margret I More, Alexander Swidsinski. «Saccharomyces boulardii CNCM I-745 способствуют восстановлению микробиоты кишечника после дисбактериоза на фоне диареи» // *Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология*. – 2015. – №8. – С. 237-256
- 6 Kim Y.S., Ho S.B. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress // *Curr Gastroenterol Rep*. – 2010. – No. 12(5). – P. 319-330
- 7 Swidsinski A., Loening-Baucke V., Herber A. Mucosal flora in Crohn's disease and ulcerative colitis – an overview // *J Physiol Pharmacol*. – 2009. – Vol. 60 (Suppl 6). – P. 61–71
- 8 Strugala V., Dettmar P.W., Pearson J.P. Thickness and continuity of the adherent colonic mucus barrier in active and quiescent ulcerative colitis and Crohn's disease // *Int J Clin Pract*. – 2008. – Vol. 62(5). – P. 762–769
- 9 Musso G., Gambino R., Cassader M. Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded? // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33(10). – P. 2277–2284
- 10 Fernandes J., Su W., Rahat-Rozenbloom S., Wolever T.M., Comelli E.M. Adiposity, gut microbiota and faecal short chain fatty acids are linked in adult humans // *Nutr Diabetes*. – 2014. – No. 4. – P. 121
- 11 Wang L., Conlon M.A., Christophersen C.T., Sorich M.J., Angley M.T. Gastrointestinal microbiota and metabolite biomarkers in children with autism spectrum disorders // *Biomark Med*. – 2014. – Vol. 8(3). – P. 331–344
- 12 Kang D.W., Park J.G., Ilhan Z.E. et al. Reduced incidence of Prevotella and other fermenters in intestinal microflora of autistic children // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8(7). – P. 68322
- 13 Czerucka D., Piche T., Rampal P. Review article: yeast as probiotics – Saccharomyces boulardii // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2007. – Vol. 26(6). – P. 767-778
- 14 Liti G., Carter D.M., Moses A.M. et al. Population genomics of domestic and wild yeasts // *Nature*. – 2009. – Vol. 458(7236). – P. 337–341
- 15 MacKenzie D.A., Defernez M., Dunn W.B. et al. Relatedness of medically important strains of Saccharomyces cerevisiae as revealed by phylogenetics and metabolomics // *Yeast*. – 2008. – Vol. 25(7). – P. 501–512
- 16 Blehaut H., Massot J., Elmer G.W., Levy R.H. Disposition kinetics of Saccharomyces boulardii in man and rat // *Biopharm Drug Dispos*. – 1989. – Vol. 10(4). – P. 353–364
- 17 Elmer G.W., McFarland L.V., Surawicz C.M., Danko L., Greenberg R.N. Behaviour of Saccharomyces boulardii in recurrent Clostridium difficile disease patients // *Aliment Pharmacol Ther*. – 1999. – Vol. 13(12). – P. 1663-1668

REFERENCES

- 1 Kornienko EA. Antibiotic-associated diarrhea in children. *Consilium Medicum. Peditriya (Pril) = Pediatrics (Appendix)*. 2014;4:31-7 (In Russ.)
- 2 Ursova NI. Syndromes of disturbed intestinal microbiocenosis in children: causes, diagnosis, therapy. *Consilium Medicum. Peditriya (Pril) = Pediatrics (Appendix)*. 2015;2:18-23 (In Russ.)
- 3 Keshishyan E.S. Features of the formation of intestinal microflora in children of the first year of life. New probiotic - Lineks for children: indications for use. *Praktika peditra = Pediatrician practice*. 2013:51-4 (In Russ.)
- 4 Use of probiotics for acute gastroenteritis. Position of the working group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition for Pro and Prebiotics. *Consilium Medicum. Peditriya (Pril) = Pediatrics (Appendix)*. 2014;4:50-6 (In Russ.)
- 5 Margret I More, Alexander Swidsinski. “Saccharomyces boulardii CNCM I-745 contribute to the recovery of the intestinal microbiota after a dysbiosis against a background of diarrhea”. *Klinicheskaya i eksperimental'naya gastroenterologiya = Clinical and experimental gastroenterology*. 2015;8:237-56 (In Russ.)
- 6 Kim YS, Ho SB. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12(5):319-30
- 7 Swidsinski A, Loening-Baucke V, Herber A. Mucosal flora in Crohn's disease and ulcerative colitis – an overview. *J Physiol Pharmacol*. 2009;60(6):61–71
- 8 Strugala V, Dettmar PW, Pearson JP. Thickness and continuity of the adherent colonic mucus barrier in active and quiescent ulcerative colitis and Crohn's disease. *Int J Clin Pract*. 2008;62(5):762–9
- 9 Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care*. 2010;33(10):2277–84
- 10 Fernandes J, Su W, Rahat-Rozenbloom S, Wolever TM, Comelli EM. Adiposity, gut microbiota and faecal short chain fatty acids are linked in adult humans. *Nutr Diabetes*. 2014;4:121
- 11 Wang L, Conlon MA, Christophersen CT, Sorich MJ, Angley MT. Gastrointestinal microbiota and metabolite biomarkers in children with autism spectrum disorders. *Biomark Med*. 2014;8(3):331–344
- 12 Kang DW, Park JG, Ilhan ZE, et al. Reduced incidence of Prevotella and other fermenters in intestinal microflora of autistic children. *PLoS One*. 2013;8(7):68322
- 13 Czerucka D, Piche T, Rampal P. Review article: yeast as probiotics – Saccharomyces boulardii. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(6):767-78
- 14 Liti G, Carter DM, Moses AM, et al. Population genomics of domestic and wild yeasts. *Nature*. 2009;458(7236):337–341
- 15 MacKenzie DA, Defernez M, Dunn WB. et al. Relatedness of medically important strains of Saccharomyces cerevisiae as revealed by phylogenetics and metabolomics. *Yeast*. 2008;25(7):501–12
- 16 Blehaut H, Massot J, Elmer GW, Levy RH. Disposition kinetics of Saccharomyces boulardii in man and rat. *Biopharm Drug Dispos*. 1989;10(4):353–64
- 17 Elmer GW, McFarland LV, Surawicz CM, Danko L, Greenberg RN. Behaviour of Saccharomyces boulardii in recurrent Clostridium difficile disease patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(12):1663-8

- 18 Barreto-Bergter E., Figueiredo R.T. Fungal glycans and the innate immune recognition // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2014. – No. 4. – P. 145
- 19 Samuelsen A.B., Schrezenmeir J., Knutsen S.H. Effects of orally administered yeast-derived β -glucans: a review // *Mol Nutr Food Res.* – 2014. – Vol. 58(1). – P. 183–193
- 20 Girard P., Pansart Y., Coppe M.C., Gillardin J.M. *Saccharomyces boulardii* inhibits water and electrolytes changes induced by castor oil in the rat colon // *Dig Dis Sci.* – 2005. – Vol. 50(11). – P. 2183–2190
- 21 Schroeder B., Winckler C., Failing K., Breves G. Studies on the time course of the effects of the probiotic yeast *Saccharomyces boulardii* on electrolyte transport in pig jejunum // *Dig Dis Sci.* – 2004. – Vol. 49(7–8). – P. 1311–1317
- 22 Czerucka D., Rampal P. Effect of *Saccharomyces boulardii* on cAMP- and Ca²⁺-dependent Cl-secretion in T84 cells // *Dig Dis Sci.* – 1999. – Vol. 44(11). – P. 2359–2368
- 23 Buccigrossi V., Laudiero G., Russo C. et al. Chloride secretion induced by rotavirus is oxidative stress-dependent and inhibited by *Saccharomyces boulardii* in human enterocytes // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9(6). – P. 99830
- 24 Schneider S.M., Girard-Pipau F., Filippi J. 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. – Vol. 11(39). – P. 6165–6169
- 25 Breves G., Faul K., Schroder B., Holst H., Caspary W.F., Stein J. Application of the colon-simulation technique for studying the effects of *Saccharomyces boulardii* on basic parameters of porcine cecal microbial metabolism disturbed by clindamycin // *Digestion.* – 2000. – Vol. 61(3). – P. 193–200
- 26 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. – Vol. 64(12). – P. 5225–5232
- 27 Brandao R.L., Castro I.M., Bambirra E.A. et al. Intracellular signal triggered by cholera toxin in *Saccharomyces boulardii* and *Saccharomyces cerevisiae* // *Appl Environ Microbiol.* – 1998. – Vol. 64(2). – P. 564–568
- 28 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. – Vol. 60(1). – P. 24–29
- 29 Tiago F.C., Martins F.S., Souza E.L. et al. Adhesion to the yeast cell surface as a mechanism for trapping pathogenic bacteria by *Saccharomyces* probiotics // *J Med Microbiol.* – 2012. – Vol. 61(Pt 9). – P. 1194–1207
- 30 Martins F.S., Dalmasso G., Arantes R.M. et al. Interaction of *Saccharomyces boulardii* with *Salmonella enterica* serovar Typhimurium protects mice and modifies T84 cell response to the infection // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5(1). – P. 8925
- 31 Gedek B.R. Adherence of *Escherichia coli* serogroup O 157 and the *Salmonella typhimurium* mutant DT 104 to the surface of *Saccharomyces boulardii* // *Mycoses.* – 1999. – Vol. 42(4). – P. 261–264
- 32 Zbinden R., Gonczi E.E., Altwegg M. Inhibition of *Saccharomyces boulardii* (nom. inval.) on cell invasion of *Salmonella typhimurium* and *Yersinia enterocolitica* // *Microb Ecol Health Dis.* – 2011. – Vol. 11(3). ISSN 1651-2235.
- 33 Ducluzeau R., Bensaada M. Comparative effect of a single or continuous administration of “*Saccharomyces boulardii*” on the establishment of various strains of “*candida*” in the digestive tract of gnotobiotic mice // *Ann Microbiol.* – 1982. – Vol. 133(3). – P. 491–501
- 34 McFarland L.V., Brandmarker S.A., Guandalini S. Pediatric *Clostridium difficile*: a phantom menace or clinical reality? // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2000. – Vol. 31. – P. 220–231
- 35 Delmee M., Verellen G., Avesani V. et al. *Clostridium difficile* in neonates: serogrouping and epidemiology // *Eur J Pediatr.* – 1988. – Vol. 147. – P. 36–40
- 18 Barreto-Bergter E., Figueiredo R.T. Fungal glycans and the innate immune recognition. *Front Cell Infect Microbiol.* 2014;4:145
- 19 Samuelsen AB, Schrezenmeir J, Knutsen SH. Effects of orally administered yeast-derived β -glucans: a review. *Mol Nutr Food Res.* 2014;58(1):183–93
- 20 Girard P, Pansart Y, Coppe MC, Gillardin JM. *Saccharomyces boulardii* inhibits water and electrolytes changes induced by castor oil in the rat colon. *Dig Dis Sci.* 2005;50(11):2183–190
- 21 Schroeder B, Winckler C, Failing K, Breves G. Studies on the time course of the effects of the probiotic yeast *Saccharomyces boulardii* on electrolyte transport in pig jejunum. *Dig Dis Sci.* 2004;49(7–8):1311–7
- 22 Czerucka D, Rampal P. Effect of *Saccharomyces boulardii* on cAMP- and Ca²⁺-dependent Cl-secretion in T84 cells. *Dig Dis Sci.* 1999;44(11):2359–68
- 23 Buccigrossi V, Laudiero G, Russo C. et al. Chloride secretion induced by rotavirus is oxidative stress-dependent and inhibited by *Saccharomyces boulardii* in human enterocytes. *PLoS One.* 2014;9(6):99830
- 24 Schneider SM, Girard-Pipau F, Filippi J, 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):6165–9
- 25 Breves G, Faul K, Schroder B, Holst H, Caspary WF, Stein J. Application of the colon-simulation technique for studying the effects of *Saccharomyces boulardii* on basic parameters of porcine cecal microbial metabolism disturbed by clindamycin. *Digestion.* 2000;61(3):193–200
- 26 Castagliuolo I, LaMont JT, Nikulasson ST, Pothoulakis C. *Saccharomyces boulardii* protease inhibits *Clostridium difficile* toxin A effects in the rat ileum. *Infect Immun.* 1996;64(12):5225–32
- 27 Brandao RL, Castro IM, Bambirra EA, et al. Intracellular signal triggered by cholera toxin in *Saccharomyces boulardii* and *Saccharomyces cerevisiae*. *Appl Environ Microbiol.* 1998;64(2):564–8
- 28 Buts JP, 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(1):24–9
- 29 Tiago FC, Martins FS, Souza EL, et al. Adhesion to the yeast cell surface as a mechanism for trapping pathogenic bacteria by *Saccharomyces* probiotics. *J Med Microbiol.* 2012;61(Pt 9):1194–1207
- 30 Martins FS, Dalmasso G, Arantes RM, et al. Interaction of *Saccharomyces boulardii* with *Salmonella enterica* serovar Typhimurium protects mice and modifies T84 cell response to the infection. *PLoS One.* 2010;5(1):8925
- 31 Gedek BR. Adherence of *Escherichia coli* serogroup O 157 and the *Salmonella typhimurium* mutant DT 104 to the surface of *Saccharomyces boulardii*. *Mycoses.* 1999;42(4):261–4
- 32 Zbinden R, Gonczi EE, Altwegg M. Inhibition of *Saccharomyces boulardii* (nom. inval.) on cell invasion of *Salmonella typhimurium* and *Yersinia enterocolitica*. *Microb Ecol Health Dis.* 2011;11(3). ISSN 1651-2235.
- 33 Ducluzeau R, Bensaada M. Comparative effect of a single or continuous administration of “*Saccharomyces boulardii*” on the establishment of various strains of “*candida*” in the digestive tract of gnotobiotic mice. *Ann Microbiol.* 1982;133(3):491–501
- 34 McFarland LV, Brandmarker SA, Guandalini S. Pediatric *Clostridium difficile*: a phantom menace or clinical reality? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;31:220–31
- 35 Delmee M, Verellen G, Avesani V, et al. *Clostridium difficile* in neonates: serogrouping and epidemiology. *Eur J Pediatr.* 1988;147:36–40
- 36 Larson HE, Barclay FE, Honour P, et al. Epidemiology of *Clostridium difficile* in infants. *J Infect Dis.* 1982;146:727–33
- 37 Ferroni A, Merckx J, Ancelle T, et al. Nosocomial outbreak of *Clostridium difficile* diarrhea in a pediatric service. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1997;16:928–33

36 Larson H.E., Barclay F.E., Honour P. et al. Epidemiology of *Clostridium difficile* in infants // *J Infect Dis.* – 1982. – Vol. 146. – P. 727–733

37 Ferroni A., Merckx J., Ancelle T. et al. Nosocomial outbreak of *Clostridium difficile* diarrhea in a pediatric service // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 1997. – Vol. 16. – P. 928–933

38 Lamont J. Recent advances in the structures and function of *Clostridium difficile* toxins. In: Rambaud JC, LaMont JT. *Updates of Clostridium difficile.* – Paris: Springer-Verlag, 1996. – P. 72–86

38 Lamont J. Recent advances in the structures and function of *Clostridium difficile* toxins. In: Rambaud JC, LaMont JT. *Updates of Clostridium difficile.* Paris: Springer-Verlag; 1996. P. 72–86