

С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

Применение *Saccharomyces boulardii* в современной клинической практике

Одним из самых значительных прорывов в медицине стало установление роли кишечной микробиоты (КМ) в понимании патогенеза многих заболеваний, особенно гастроэнтерологических и метаболических, а также новых возможностей их лечения при помощи модификации КМ. Сотни клинических исследований и публикаций посвящены этому вопросу. Хотя нам еще мало известно о характере физиологического влияния КМ на здоровье хозяина, сегодня эту область характеризуют как одну из наиболее перспективных в медицине, а исследования в области КМ и изучение ее влияния на жизненные процессы в организме человека признаны одним из десяти главных достижений науки последнего десятилетия.

Сравнительно недавно было установлено, что КМ человека состоит из триллионов микроорганизмов, включая 150-200 распространенных и около 1000 более редких штаммов, общее количество генов которых превышает человеческий геном в 150 раз. КМ состоит преимущественно из бактерий, но также содержит простейшие и вирусы, которые эволюционировали совместно с человеком. Она осуществляет функции, необходимые для поддержания здоровья организма-хозяина, включая обработку пищи, переваривание комплекса полисахаридов и синтез витаминов. Более того, она секретирует большое количество биоактивных метаболитов, действие которых варьирует от ингибирования различных патогенов до влияния на метаболизм токсических составляющих и изменение метаболизма хозяина.

Кишечный дисбиоз, характеризующийся изменением качественного и/или количественного состава КМ, может способствовать развитию функциональной и органической патологии кишечника, поддерживать и усугублять патологические изменения в ЖКТ, а также рассматривается как фактор риска развития других гастроэнтерологических заболеваний, нарушений иммунитета, аллергии, метаболической и системной патологии. Нарушения микробиоты ассоциированы со многими заболеваниями, такими как некротизирующий энтероколит у детей, синдром раздраженного кишечника (СРК), инфекционная и антибиотикассоциированная диарея (ААД), воспалительные заболевания кишечника, хронический запор, заболевания печени, аллергия, ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром и некоторые другие.

В последние годы широко проводятся рандомизированные клинические испытания многочисленных пробиотиков, которые являются производными традиционной ферментированной пищи, комменсальных бактерий, обладающих полезными для организма человека свойствами, или получены из окружающей среды. Применение пробиотиков показало обнадеживающие результаты при целом ряде как кишечных, так и внекишечных заболеваний, при которых наблюдаются нарушения микробиоты.

История развития пробиотиков началась более 100 лет назад, еще в 1904 г., когда Илья Мечников, лауреат Нобелевской премии и профессор Пастеровского института в Париже, выдвинул теорию, что бактерии молочной кислоты способствуют улучшению здоровья и долголетию. Он предположил, что кишечная аутоинтоксикация и образующиеся токсические вещества могут быть подавлены с помощью модификации кишечных бактерий и замены протеолитических микробов, таких как клостридии, полезными микроорганизмами. В 1906 г. Анри Тиссье из Пастеровского института установил, что значительная колонизация бифидобактерий связана со снижением вероятности диареи у детей. В дальнейшем он впервые выделил бифидобактерию от новорожденного, находившегося на грудном вскармливании, назвав ее *Bacillus bifidus communis*. А.Тиссье утверждал, что бифидобактерии могут заменить протеолитические бактерии, вызывающие диарею, и рекомендовал введение бифидобактерий новорожденным, страдающим этим синдромом. В 1917 г. немецкий профессор Альфред Ниссле выделил из фекалий солдата непатогенный штамм кишечной палочки, который не вызывал развития энтероколита во время тяжелой эпидемии шигеллеза. Сам термин «пробиотики» в медицинскую терминологию впервые был введен в 1965 г. Лилли и Стиллуэллом. В противоположность антибиотикам, пробиотики были описаны как микробные факторы, стимулирующие рост других микроорганизмов. В 1989 г. Рой Фуллер подчеркнул необходимость жизнеспособности пробиотиков и выдвинул идею об их положительном воздействии на человека.

Использование пробиотиков частично основывается на гипотезе о том, что микробы, колонизирующие наш организм, могут быть не вполне пригодны для этого, а значит, добавление «полезных» микробов в виде пробиотиков может положительно влиять на здоровье. Эта гипотеза

подтверждается результатами ряда исследований, в которых показано положительное действие пробиотиков на некоторые физиологические конечные точки организма-хозяина, включая регуляцию иммунной системы, модуляцию болевой чувствительности, состава и/или активности микробиоты, ингибирование патогенов и поддержание целостности пищеварительного тракта.

Многочисленные экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что пробиотики могут оказывать как иммунологические, так и неиммунологические эффекты. Среди иммунологических заслуживает внимания активация локальных макрофагов для увеличения презентации антигенов В-лимфоцитам и увеличения местной и системной продукции секреторного иммуноглобулина А (sIgA), модулирование цитокиновых профилей, вызов гиперответа на пищевые аллергены. К основным неиммунологическим эффектам относится переваривание пищи и конкуренция за питательные вещества с патогенами, изменение локального уровня pH для создания невыгодного местного окружающего пространства для развития патогенов, продукция антимикробных пептидов для подавления патогенов, устранение супероксидных радикалов, стимуляция продукции эпителиального муцина, усиление барьерной функции кишечника, конкуренция с патогенами за адгезию, модификация патогенных токсинов.

Продовольственная и сельскохозяйственная комиссия ООН и ВОЗ определяет пробиотики следующим образом: «Пробиотики — живые микроорганизмы, которые при введении в достаточных количествах приносят пользу здоровью организма-хозяина». Термин «пробиотик» может использоваться только для продуктов, которые содержат живые микробы в достаточном для получения эффекта количестве (дозы от 2×10^7 колониеобразующих единиц (КОЕ) в сутки до $3,2 \times 10^{12}$ КОЕ в сутки), при условии, что продукт был тщательно исследован в ходе клинических испытаний, подтвердивших их положительное влияние на здоровье. К сожалению, в большинстве стран не обращают внимания на это научное определение, поэтому термин «пробиотик» иногда используется для коммерческих продуктов, которые не соответствуют этим минимальным критериям.

Современные пробиотики должны отвечать следующим требованиям:

- 1) оказывать положительное действие на организм-хозяина;
- 2) не вызывать побочных эффектов при длительном применении;
- 3) обладать колонизационным потенциалом, т.е. сохраняться в пищеварительном тракте до достижения максимального положительного эффекта (быть устойчивыми к низкой кислотности, желчной кислоте, антимикробным токсинам и ферментам, продуцируемым патогенной микрофлорой);
- 4) обладать стабильной клинической эффективностью;
- 5) технология их получения должна быть простой.

Современные бактериальные препараты относятся к категории биотерапевтических, т.е. лечебных. Механизм их действия обусловлен наличием у микроорганизмов, входящих в их состав, ряда функциональных свойств: способности выживать в кислой среде, эффективно прикрепляться к эпителиоцитам слизистой стенки кишки и колонизировать ее, продуцировать антимикробные вещества, стимулировать иммунную систему, предупреждать избыточный рост и размножение патогенных микробов и восстанавливать нормальную микрофлору кишечника. Продвигаясь по пищеварительному тракту, микроорганизмы сохраняют свою жизнеспособность и обеспечивают временное полезное воздействие на микрофлору кишечника, модифицируя ее состав и метаболическую активность. Эффективность пробиотиков зависит от многих факторов: их состава, состояния микрофлоры организма человека, образа жизни и др. Наиболее часто назначаются хорошо изученные пробиотики, изготовленные на основе бифидобактерий, лактобактерий и энтерококков.



С.М. Ткач

В настоящее время пробиотики являются предметом множества клинических исследований. Постоянно растет количество работ по описанию роли пробиотических штаммов в улучшении течения хронических воспалительных заболеваний кишечника, СРК, диареи, запоров, вагинита, атопического дерматита, сепсиса, пищевой аллергии и болезней печени.

С лечебной целью могут применяться пробиотики, содержащие микроорганизмы — обычные обитатели кишечника, в первую очередь, бифидо- и лактобактерии, а также микроорганизмы, которые в норме в кишечнике человека не обитают (например, *Bacillus cereus* IP 5832 или *Saccharomyces boulardii*). Эти средства могут быть монокомпонентными, т.е. включать только один вид микроорганизмов, или многокомпонентными. Доказано, что положительный эффект на кишечную микрофлору оказывают следующие микроорганизмы: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus fermentum*, *Streptococcus faecium* SF68, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, а также непатогенные дрожжевые грибы *Saccharomyces boulardii* и некоторые другие.

На сегодняшний день одними из самых изучаемых пробиотических средств в современной медицине являются *Saccharomyces boulardii*, выделенные ученым Анри Буларом из кожуры тропических фруктов — личи и мангустина. Пробиотические штаммы *Saccharomyces boulardii* относятся к виду *Saccharomyces cerevisiae*. В отличие от «диких», штаммы *Saccharomyces boulardii*, которые используются в терапевтических целях (штаммы CNCM I-745 и HANSEN CBS5926), обладают способностью тесно группироваться, образуя кластеры, как генетически, так и метаболически. В естественной микробиоте кишечника *Saccharomyces boulardii* отсутствуют. При попадании в организм их устойчивая концентрация в толстой кишке достигается в течение трех дней, после прекращения приема они выводятся из кишечника в течение 2-5 дней. В отличие от микробных пробиотиков, *Saccharomyces boulardii* благодаря своей грибковой природе обладают естественной устойчивостью к действию антибиотиков и не обмениваются ДНК (генами резистентности) с бактериями.

Таким образом, *Saccharomyces boulardii* относится к группе самоэлиминирующихся пробиотиков — средств, содержащих живые микроорганизмы или продукты их жизнедеятельности, которые нормализуют микрофлору кишечника, не являясь при этом ее типичными постоянными представителями или «конкурентами» нормальной микрофлоры. В то же время для них характерен прямой микробный антагонизм по отношению к различным патогенным и условно-патогенным микроорганизмам и грибам, которые нарушают микробиоценоз кишечника, таким как *Clostridium difficile*, *Clostridium pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida albicans*, *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Vibrio cholerae*, а также *Entamoeba histolytica*, *Lamblia*, *Enterovirus*, *Rotavirus*. Кроме антимикробного действия, для *Saccharomyces boulardii* характерны следующие эффекты:

- 1) антитоксическое действие, обусловленное выработкой протеаз, расщепляющих токсины (в частности цитотоксин А *Clostridium difficile*);
- 2) антисекреторный эффект (уменьшение секреции воды и солей) благодаря снижению образования цАМФ в энтероцитах;
- 3) усиление неспецифической иммунной защиты вследствие увеличения продукции IgA и секреторных компонентов других Ig;
- 4) ферментативная активность, обусловленная повышением активности дисахаридаз тонкого кишечника (лактазы, сахаразы, мальтазы);
- 5) трофический эффект в отношении слизистой оболочки тонкого кишечника вследствие высвобождения спермина и спермидина.

Продолжение на стр. 16.

С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

Применение *Saccharomyces boulardii* в современной клинической практике

Продолжение. Начало на стр. 15.

Микроорганизмы *Saccharomyces boulardii* не погибают при приеме внутрь, для них нехарактерно интенсивное размножение в кишечнике, поэтому длительной колонизации пищеварительного тракта, как правило, не возникает. Кроме того, генетически обусловленная устойчивость *Saccharomyces boulardii* к действию антибактериальных препаратов дает возможность применять их в сочетании с данной группой лекарственных средств.

В Украине *Saccharomyces boulardii* зарегистрированы под несколькими торговыми названиями. Одним из часто применяющихся является **Нормагут** (содержит *Saccharomyces boulardii* штамм HANSEN CBS5926), выпускающийся в форме капсул по 250 мг. Рекомендуемая суточная доза *Saccharomyces boulardii* для взрослых и детей старше 3 лет составляет 250–1000 мг, для детей до 3 лет — 500 мг.

Исследования клинических эффектов *Saccharomyces boulardii* длятся уже более 50 лет, но интерес ученых к этим микроорганизмам не угасает. К настоящему моменту проведено более 50 рандомизированных контролируемых исследований, в ходе которых изучались эффективность и безопасность *Saccharomyces boulardii* в клинической практике при различных заболеваниях, и более чем в 80% работ показана достоверная эффективность применения этого пробиотика. Многогранное терапевтическое действие *Saccharomyces boulardii* обуславливает широту спектра их клинического применения. В настоящее время имеется весомая доказательная база, которая подтверждает эффективность и безопасность применения *Saccharomyces boulardii* при острой инфекционной (как бактериальной, так и вирусной) диарее, ААД, псевдомембранозном колите, вызванном *Clostridium difficile*, кишечном дисбиозе, диарее путешественников, СРК, для профилактики их возникновения, а также как вспомогательное средство для эрадикации инфекции *Helicobacter pylori*. Возможные механизмы действия при таких состояниях — прямое конкурентное вытеснение патогенных микроорганизмов из кишечника, антисекреторный эффект при секреторной диарее, антиоксическое действие, а также усиление и модуляция иммунного ответа.

В метаанализе, обобщившем 31 рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (5029 пациентов), пробиотик *Saccharomyces boulardii* продемонстрировал эффективность и безопасность, статистически достоверно превышающую плацебо в 84% оцениваемых случаев. Проведенный в 2014 г. систематический обзор, в ходе которого оценивалась эффективность *Saccharomyces boulardii* при острой диарее у детей, показал, что *Saccharomyces boulardii* статистически достоверно сокращает длительность диареи (среднее различие –19,7 ч; 95% доверительный интервал — ДИ — от –26,05 до –13,34), уменьшает частоту дефекации ко второму дню заболевания (среднее различие –0,74; 95% ДИ от –1,38 до –0,10) и к третьему дню заболевания (среднее различие –1,24; 95% ДИ от –2,13 до –0,35), а также снижает риск сохранения диареи к третьему дню (относительный риск — ОР — 0,41; 95% ДИ 0,27–0,60) и к четвертому дню заболевания (ОР 0,38; 95% ДИ 0,24–0,59) по сравнению с контрольной группой. Согласно рекомендациям рабочей группы Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания по про- и пребиотикам (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition — ESPGHAN), *Saccharomyces boulardii* включен в перечень пробиотиков с сильным уровнем рекомендаций к использованию в качестве дополнения к регидратации при лечении детей с острым гастроэнтеритом.

Весьма распространенным заболеванием, частота возникновения которого варьирует в пределах от 5 до 50% в зависимости от места путешествия, является диарея путешественников. Для ее профилактики основными являются диетические рекомендации, а в лечении используются хинолоны и макролиды. В 2007 г. был опубликован метаанализ 12 рандомизированных контролируемых клинических исследований, в ходе которых изучалась эффективность пробиотиков в профилактике диареи путешественников. Как оказалось, *Saccharomyces boulardii* достоверно предотвращают возникновение диареи и могут быть предложены в качестве эффективного и безопасного метода профилактики. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании принимал участие 1231 человек, путешествовавший по миру. Результаты показали, что в группе плацебо частота возникновения диареи в среднем составила около 43%, а в группе, получавшей *Saccharomyces*

boulardii для профилактики, — в среднем 31%, что было достоверно ниже. Интересно, что результаты исследования различались по регионам. Наиболее высокая эффективность средства (без развития диареи) отмечена в Африке (до 59%) и на тропических островах (около 40%), в других регионах этот показатель был ниже. Эти различия, по-видимому, можно объяснить разными возбудителями в разных регионах и их чувствительностью. Во время исследования применяли две дозы: 250 и 500 мг в сутки. Различий в частоте развития диареи в зависимости от дозы не отмечалось.

Крайне важной клинической проблемой также является ААД, которая в ряде случаев перевешивает пользу антибиотикотерапии. Наибольший риск нежелательных последствий использования антибиотиков доказан в отношении пенициллинов (5–10%), комбинации амоксицилина и клавулановой кислоты (10–25%), цефалоспоринов третьего поколения и клиндамицина (15–20%). Общеизвестная практика совместного использования пробиотика и антибиотика, которая обеспечивает профилактический эффект, снижает риск и тяжесть ААД. Хотя срок применения пробиотика определяет врач, согласно европейским стандартам, длительность пробиотикотерапии должна быть не менее чем в 3 раза больше продолжительности применения антибиотиков. Результаты первого посвященного данной проблеме метаанализа 9 рандомизированных контролируемых исследований, опубликованного еще в 2002 г., показали, что пробиотики помогают предотвратить развитие ААД. На основании 20 исследований с общим количеством участников 3818 человек было показано, что прием дрожжевых грибов *Saccharomyces boulardii* снизил частоту возникновения диареи на 61%. Двойные слепые рандомизированные исследования, проведенные при различных требующих назначения антибиотиков инфекциях, продемонстрировали, что применение *Saccharomyces boulardii* снижает частоту ААД в 2–4 раза. Так, в одном из исследований с участием 388 пациентов частота возникновения диареи в группе больных, принимавших *Saccharomyces boulardii* на фоне антибиотиков, составила 4,5 против 17,5% в группе, принимавшей плацебо. В двух других исследованиях (180 и 193 пациента) эти величины составили 9,5 против 22% и 7,2 против 14,6% соответственно. По данным метаанализов 2010 и 2012 г. был показан достоверный эффект от использования *Saccharomyces boulardii* в профилактике ААД (ОР 0,47; 95% ДИ 0,35–0,63; $p < 0,001$). В более позднем метаанализе были проанализированы данные 17 исследований, посвященных оценке эффективности *Saccharomyces boulardii* в профилактике ААД. В 14 из 17 проанализированных исследований с общим количеством пациентов 4627 человек оказалось, что назначение *Saccharomyces boulardii* обладает протективным эффектом в диапазоне от 43,7 до 87,3%. Метаанализ (5 исследований, 1076 пациентов) продемонстрировал статистически достоверное снижение риска развития ААД с 17,2 до 6,7%. Таким образом, на настоящий момент имеются убедительные доказательства того, что дрожжевые грибы *Saccharomyces boulardii* эффективны для профилактики ААД, особенно у госпитализированных пациентов. Одновременное назначение антибиотиков с *Saccharomyces boulardii* статистически достоверно снижает развитие ААД более чем на 50%. Кроме того, при лечении *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи была доказана эффективность только лишь *Saccharomyces boulardii*. Таким образом, использование *Saccharomyces boulardii* в качестве лечебного и профилактического пробиотика доказательно обосновано как по эффективности, так и с точки зрения безопасности при различных формах диареи у взрослых и детей.

СРК является одним из наиболее распространенных гастроэнтерологических заболеваний, которым страдает в среднем 10–15% взрослых. СРК — наиболее частое проявление функциональной гастроинтестинальной патологии, которое в большинстве случаев сохраняется длительное время, нередко всю жизнь. Для уменьшения выраженности симптоматики при всех субтипах СРК, особенно при частых вздутиях живота и диарее, рекомендуется прием определенных пробиотических штаммов или их комбинаций, показавших свою эффективность в рандомизированных клинических исследованиях. На сегодняшний день выделить какой-либо преимущественный моно- или комбинированный пробиотик не представляется

возможным. Тем не менее, к пробиотикам, продемонстрировавшим эффективность при СРК и рекомендуемых основными международными консенсусами, относятся моноштаммы *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 и HANSEN CBS5926, а также *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75, *Bifidobacterium infantis* 35624, *Bifidobacterium lactis*, *Escherichia coli* DSM17252, *Lactobacillus acidophilus* SDC2012, 2013, *Lactobacillus plantarum* 299, *Bacillus coagulans* GBI-30, 6086, *Bifidobacterium animalis*.

Кроме того, согласно последним Европейским консенсусам по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* (Маастрихт IV, 2010 г., Маастрихт V, 2015 г.), для улучшения переносимости и эффективности эрадикационной терапии во всех случаях рекомендуются некоторые пробиотические штаммы, в частности, лактобактерии или *Saccharomyces boulardii*. Так, метаанализ использования *Saccharomyces boulardii* в качестве адьювантной терапии при тройной антихеликобактерной терапии показал многообещающие результаты (ОР=0,46; 95% ДИ 0,3–0,7), заключающиеся в снижении нежелательных проявлений, особенно диареи, и косвенном повышении уровня эрадикации (в среднем на 5%).

ВОЗ, Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США и Организация по продуктам питания и сельскому хозяйству ООН заключают, что пробиотики безопасны и имеют статус GRAS (Generally Regarded As Safe). Это означает, что они могут использоваться в фармацевтической промышленности без ограничения. Однако эти же организации отмечают, что пробиотики также могут вызывать 4 типа нежелательных реакций: развитие системных инфекций, нарушение метаболизма, чрезмерную стимуляцию иммунной системы у чувствительных лиц и перенос генов резистентности. При применении *Saccharomyces boulardii* зарегистрированы только единичные случаи фунгемии, чаще возникшие из-за контаминации сосудистых катетеров у пациентов с выраженной иммуносупрессией, предшествующей длительной госпитализацией, хирургическим вмешательством и/или тяжелыми основными заболеваниями. За весь период клинического применения пробиотика *Saccharomyces boulardii* случаев системных инфекций у пациентов (и взрослых, и детей) без иммуносупрессии зарегистрировано не было. Таким образом, эффективность и безопасность пробиотика *Saccharomyces boulardii* для лечения и профилактики различных типов диареи продемонстрированы в контролируемых клинических исследованиях и подтверждены многочисленными метаанализами.

Несмотря на то что в механизме действия *Saccharomyces boulardii* еще много неясного, результаты их многолетнего клинического применения свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности. Благодаря комплексному антидиарейному, антимикробному, противовирусному и антиоксическому действию пробиотика, содержащие *Saccharomyces boulardii*, могут быть основным или дополнительным средством лечения инфекционных диарей и ААД у взрослых и детей, кишечного дисбиоза, диареи путешественников, СРК, инфекции *Helicobacter pylori* и некоторых других патологических состояний.

Литература

- Dinleyici E.C., Eren M., Ozen M. et al. Effectiveness and safety of *Saccharomyces boulardii* for acute infectious diarrhea. Expert Opin Biol Ther. 2012; 12(4): 395–410.
- D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J., Bulpitt C.J. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: metaanalysis. BMJ. 2002; 324(7350): 1361.
- Eren Z., Guroi Y., Sonmezoglu M. et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in an elderly patient following probiotic treatment. Mikrobiyol Bul. 2014; 48(2): 351–5.
- Feizizadeh S., Salehi-Abargouei A., Akbari V. Efficacy and Safety of *Saccharomyces boulardii* for Acute Diarrhea. Pediatrics. 2014; 134(1): e176–91.
- Hennequin C., Kauffmann-Lacroix C., Jobert A. et al. Possible role of catheters in *Saccharomyces boulardii* fungemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2000; 19(1): 16–20.
- Johnston B.C., Ma S.S., Goldenberg J.Z. et al. Probiotics for the Prevention of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med. 2012; 157(12): 878–88.
- Kanmani P., Satish Kumar R., Yuvaraj N. et al. Probiotics and its functionally valuable products—a review. Crit Rev Food Sci Nutr. 2013; 53(6): 641–58.
- Kligler B., Cohrsen A. Probiotics. Am Fam Physician. 2008; 78: 1073–1078.
- McFarland L.V. Systematic review and metaanalysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. World J Gastroenterol. 2010; 16(18): 2202–22.
- McFarland L.V. Metaanalysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. Travel Med Infect Dis. 2007; 5(2): 97–105.
- McFarland L.V. Metaanalysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. Am J Gastroenterol. 2006; 101(4): 812–22.
- Micklefield G. *Saccharomyces boulardii* in the treatment and prevention of antibiotic-associated diarrhea. MMW Fortschr Med. 2014; 156 Suppl 1: 18–22.
- Santino I., Alari A., Bono S. et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia, a possible consequence of the treatment of *Clostridium difficile* colitis with a probiotic. Int J Immunopathol Pharmacol. 2014; 27(1): 143–6.
- Szajewska H., Guarino A., Hojsak I et al. on Behalf of the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. Use of Probiotics for Management of Acute Gastroenteritis: A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. JPGN2014; 58 (4): 531–9.

Нормагут — і кишечник скаже ГУТ!



**СУЧАСНИЙ
ДРІЖДЖОВИЙ
ПРОБІОТИК
ІЗ НІМЕЧЧИНИ!**



РП МОЗ України UA/9221/01/01 від 04.04.2019
випускається без рецепту