

# Saccharomyces boulardii (Энтерол®) в практике терапевта и гастроэнтеролога

Е.И. Ткаченко, Е.В. Сказыбаева, Е.Б. Авалуева, С.И. Ситкин  
СПбГМА им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Актуальным направлением современной медицины является использование средств коррекции кишечной микрофлоры (пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков) в лечении многих заболеваний и патологических состояний человеческого организма. Группы используемых препаратов про- и пребиотического ряда разнообразны. Трудности в выборе оптимального про- и/или пребиотического средства имеют место и связаны с тем, что назначение данных средств терапии отчасти стихийно, в большинстве случаев выбор препарата для улучшения кишечной микрофлоры носит случайный характер, часто не учитывается индивидуальный видовой состав представителей кишечного биотопа и показания к применению того или иного препарата. Это приводит к неэффективности проводимой терапии, возникновению «плацебо-эффекта» и последующему клиническому ухудшению через некоторое время после окончания курса лечения. У многих используемых препаратов группы средств коррекции микробиоценоза отсутствуют данные об эффективности при той или иной патологии. Поэтому целесообразнее использовать наиболее изученные средства с доказанной в клинических исследованиях эффективностью. Одним из таких препаратов пробиотического ряда является энтерол.

Энтерол представляет собой препарат биологического происхождения, в состав которого входят лиофилизированные *Saccharomyces boulardii*. Энтерол это пробиотик, определяемый, как «живой микроорганизм, который, когда прописывается в достаточном количестве, приносит пользу принимающему его организму» (Продовольственная и сельскохозяйственная организация – Всемирная организация здравоохранения, 2002). Лيوфилизированные *Saccharomyces boulardii* – это тропические дрожжи, которые были открыты в Индокитае в 1923 году французским ученым Анри Буларом (Henri Boulard). Он занялся выделением дрожжей с кожуры различных тропических фруктов (личи, мангустины), после того как заметил, что местные народности использовали кожуру этих фруктов, как средство против диареи.

С 1984 года около 250 млрд. людей (представляющих более 10 млрд прописанных доз) прошли лечение лиофилизированными *Saccharomyces boulardii* (препаратом «Энтерол»). Этот опыт, а также многочисленные исследования, проведенные по данному медицинскому препарату, дают основание предполагать, что лиофилизированные *Saccharomyces boulardii* хорошо переносятся. Противопоказаниями к применению энтерола являются повышенная чувствительность к одному из компонентов препарата и наличие центрального венозного катетера, так как описывались редкие случаи возникновения фунгемии у больных с центральным венозным катетером.

Леофилизированные *Saccharomyces boulardii* – это живые дрожжи, специфический штамм сахаромикетов, представляющие собой клетки округлой или овальной формы, размером до 10 мкм. Леофилизированные *Saccharomyces boulardii* – это штамм дрожжей с естественной устойчивостью к антибиотикам, сульфаниламидам и другим противомикробным агентам,

чувствительностью к противогрибковым препаратам и высоким температурам (> 50 °С), который не подавляет рост облигатной микрофлоры. Двести пятьдесят миллиграммов высушенных сублимацией лиофилизированных клеток *Saccharomyces boulardii*, которые восстанавливаются в желудочно–кишечном тракте, содержат не менее 2,5 млрд клеток в момент производства. Введенные мышам лиофилизированные *Saccharomyces boulardii* устойчивы к пищеварительным секретам (кислотность желудочного содержимого, пищеварительные ферменты) и переносятся по желудочно–кишечному тракту с высоким уровнем концентрации. У человека после орального приема лиофилизированные *Saccharomyces boulardii* быстро достигают стабильного состояния, их постоянная концентрация устанавливается на 3 день применения. Они не задерживаются в кишечнике и выводятся вместе со стулом в течение 2–5 дней.

Антимикробное действие лиофилизированных *Saccharomyces boulardii* было продемонстрировано в отношении множества патогенных и условно – патогенных микроорганизмов: *Clostridium difficile*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida krusei*, *Candida albicans*, *Candida pseudotropicalis* (in vitro также в отношении *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Yersinia enterocolitica*), а также *Entamoeba histolytica*, *Lambliæ*.

Антимикробное действие сахаромикетов осуществляется за счет нескольких механизмов:

- высвобождения протеазы, которая оказывает двойное действие: снижает количество токсинов А и В *Clostridium difficile* и блокирует рецепторы на реснитчатом эпителии кишечника, к которым присоединяются эти токсины [7]
- наличия высокой концентрации маннозы на клеточной мембране сахаромикетов, которая способствует крепкому прилипанию патогенных бактерий к дрожжевой клетке и удалению их через кишечник. Этот механизм предотвращает адгезию патогенных бактерий (сальмонеллы и др.) к слизистой оболочке кишечника [8]
- секреции специфического протеина, снижающего выделение энтероцитами циклического аденозинмонофосфата и выделение хлоридов [5]
- снижения проницаемости слизистой оболочки кишечника [6]
- выделения полиаминов, которые стимулируют процессы созревания и смены энтероцитов тонкого кишечника [3]
- оказания тропного воздействия на слизистую оболочку кишечника, ведущего к стимуляции активности дисахаридаз: лактазы, сахаразы и мальтазы [2]
- оказания положительного влияния на состояние местного иммунитета кишечника путем стимуляции фагоцитоза, усиления действия комплементной системы, увеличения выработки секреторного Ig А.
- подавления секреции противовоспалительного цитокина IL-8 [15].

У пациентов, получающих только парентеральное питание, лечение лиофилизированными *Saccharomyces boulardii*

привело к увеличению фекальной концентрации короткоцепочечных жирных кислот до уровней, которые наблюдаются у здоровых людей.

Основываясь на вышеперечисленных механизмах действия, лиофилизированные *Saccharomyces boulardii* используются для профилактики и лечения различных видов диареи, с разной этиологией и симптомами. Эффективность сахаромицетов была установлена в двойных-слепых, плацебо-контролируемых исследованиях при различных клинических показаниях: профилактика антибиотик-ассоциированной диареи; диарея, вызванная *Clostridium difficile*; диарея путешественников; острая инфекционная диарея; обострение хронической инфекционной диареи; диарея, связанная с ВИЧ; диарея, связанная с энтеральным питанием [11, 12, 13, 16].

Применение энтерола при других заболеваниях (воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника, инфекция *Helicobacter pylori*) сейчас проходит стадию клинических исследований.

Так Guslandi et al. провели пилотное исследование оценки эффективности лиофилизированных *Saccharomyces boulardii* в лечении пациентов с неспецифическим язвенным колитом. Группа из 25 пациентов в фазе обострения язвенного колита от легкой до средне – тяжелой степени получала дополнительное лечение в виде 250 мг *Saccharomyces boulardii* три раза в день в течение 4 недель в процессе поддерживающей терапии месалазином (3 г в сутки). Перед началом лечения и после его окончания был рассчитан индекс клинической активности, предложенный в 1989 г. Rachmilewitz. Из 24 пациентов, полностью прошедших исследование, у 17 была достигнута клиническая ремиссия, что было подтверждено данными эндоскопического исследования. Отмечалось значительное уменьшение клинического индекса в конце терапии [10].

Guslandi et al. в рандомизированном исследовании показали, что применение лиофилизированных *Saccharomyces boulardii* у пациентов с болезнью Крона в стадии клинической ремиссии, является эффективным для предотвращения рецидива [9].

Plein et al. в своем пилотном, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании оценивали значение лиофилизированных *Saccharomyces boulardii* у 20 пациентов, страдающих болезнью Крона. В группе, получавшей энтерол, было отмечено значимое уменьшение частоты стула. Не наблюдалось нежелательных явлений, связанных с приемом препарата [14].

На базе кафедры пропедевтики внутренних болезней СПбГМА им. И.И. Мечникова было проведено исследование, целью которого явилась оценка эффективности и безопасности препарата пробиотического действия «Энтерол» на основе *Saccharomyces boulardii*, назначаемого по 1 капсуле 250 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней в схемах терапии пациентов воспалительными заболеваниями кишечника, получающих стандартную терапию препаратами 5-аминосалициловой кислоты и глюкокортикоидами. В исследовании приняло участие 50 пациентов, мужчин и женщин в возрасте от 18 лет, с подтвержденным диагнозом язвенного колита или болезни Крона. Индекс клинической активности заболевания при оценке по шкале Мэйо (DAI) у пациентов с язвенным колитом составил  $\leq 10$ , Клинический Индекс Активности Болезни Крона (CAAI)  $\leq 220$ .

На основании полученных данных было выявлено, что использование препарата «Энтерол», в состав которого входят лиофилизированные *Saccharomyces boulardii*, возможно у пациентов воспалительными заболеваниями кишечника на фоне стандартной терапии. Использование препарата в схемах терапии эффективно и безопасно.

При использовании этого препарата в схемах терапии воспалительных заболеваний кишечника у пациентов быстрее

уменьшаются явления кишечной диспепсии, нормализуется стул, уменьшается болевой синдром, снижается клиническая активность заболевания, улучшается качество жизни. Эффективное снижение активности воспалительного процесса после приема препарата «Энтерол» было достигнуто у большинства получавших его пациентов.

Леофилизированные *Saccharomyces boulardii* обладают высокой степенью адгезии к эпителию толстого кишечника у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона. Отмечено выраженное положительное влияние энтерола на состав кишечного микробиоценоза уже через 10 дней после начала использования. Кроме положительного влияния на облигатную составляющую микробиоты, отмечен выраженный эффект препарата на условно-патогенные бактерии и грибы рода *Candida*.

Полученные данные и выявленный позитивный эффект лечения с включением препарата «Энтерол» позволяют предположить, что включение пробиотического средства на основе *Saccharomyces boulardii* в схемы лечения воспалительных заболеваний кишечника поможет быстрее индуцировать ремиссию заболевания. Изучение эффективности данного препарата в индукции и поддержании ремиссии при язвенном колите и болезни Крона требует дальнейшего исследования на более обширной популяции пациентов и более глубокого сравнительного анализа.

Из перечисленного выше видно, что препарат пробиотического действия «Энтерол» имеет широкий спектр клинической активности, а дальнейшее проведение исследований этого пробиотика, вероятно, откроет еще более широкие перспективы его применения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Buts et al., GUT 1999 ; 45: 86-96
2. Buts et al., Pediatric Research, 1994 36: 192-196
3. Buts et al., Pediatric Research, 1994 36: 522-527
4. Czerucka et al., Dig Dis Sci 1999; 44: 2359-68
5. Czerucka et al., Infection and Immunity, 2000; 68: 5998-6004
6. Dahan et al., Infection and Immunity, 2003; 71(2):766-773
7. Gastagliuolo et al., Infection and immunity 1999; 67 : 302-307
8. Gedek, Mycoses, 1999; 42(4):261-4
9. Guslandi M, Giollo P, Testoni PA. Saccharomyces boulardii in maintenance treatment of Crohns disease. Dig Dis Sci. 2000 jul;45(7): 1462-4
10. Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA. A pilot trial of Saccharomyces boulardii in ulcerative colitis. Eur J Journal of Gastroenterol Hepatol. 2003 Jun;15(6):697-8
11. Kollaritschet HH, Kreamsner P, Wiedermann G, Scheiner O. Prevention of travelers diarrhea: comparison of different non – antibiotic preparation. Travel Medecine International 1989; 9-17
12. Kotowska M, Albrecht P, Szajewska H. Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic associated diarrhea in children: randomized double – blind placebo – controlled trial Aliment Pharmacol Ther. 2005 Mar 1;21(5):583-90
13. McFarland LV, Surawicz CM, Elmer GW, Greenberg RN, Elmer GW, Moyer KA, Melcher SA, Bowen KE, Cox JL. Prevention of beta lactam associated diarrhea by Saccharomyces boulardii compared with placebo. American Journal of Gastroenterology 1995; 90:439-448
14. Plein K, Hotz J. Therapeutic effect of Saccharomyces boulardii on mild residual symptoms in a stable phase of Crohns disease with special respect to chronic diarrhea – a pilot study. Zeitschrift fur Gastroenterologie 1993;31:129 – 134.
15. Sougioultzis S et al., Biochem Biophys Res Commun. 2006 Feb 23
16. Surawicz CM, Elmer GW, Speelman P, McFarland LV, Chinn J, Van Belle G. Prevention of antibiotic associated diarrhea by Saccharomyces boulardii: a prospective study. Gastroenterology 1989; 96:981-988.