



Козловский А.А.

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Актуальные аспекты дисбактериоза кишечника у детей

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 22.11.2022

Принята: 12.12.2022

Контакты: almark@tut.by

Резюме

Данная статья посвящена дисбактериозу кишечника у детей. Представлены современные данные о формировании, структуре и функциях кишечной микробиоты. На ее состав и состояние оказывают влияние экзогенные и эндогенные факторы, анатомо-физиологические особенности организма ребенка, генетическая предрасположенность и др. Дисбактериоз кишечника может способствовать развитию ряда заболеваний, при которых коррекция кишечной микробиоты может оказаться перспективной терапевтической стратегией. Подробно представлены факторы риска развития, патогенез, особенности клинической картины, изложены диагностические критерии и этапы медикаментозной коррекции рассматриваемой патологии. Показаны преимущества назначения кишечных антисептиков при проведении селективной деконтаминации.

Ключевые слова: дети, дисбактериоз, кишечная микробиота, диагностика, коррекция микробиоты, диета, кишечные антисептики

Kozlovsky A.

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Topical Aspects of Intestinal Dysbiosis in Children

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 22.11.2022

Accepted: 12.12.2022

Contacts: almark@tut.by

Abstract

The article is devoted to intestinal dysbiosis in children. Modern data on formation, structure and functions of the intestinal microbiota are presented. Its composition and condition are influenced by exogenous and endogenous factors, anatomical and physiological features of the child's body, genetic predisposition, etc. Intestinal dysbiosis may contribute to a number of diseases in which intestinal microbiota correction could be a promising therapeutic strategy. Risk factors, pathogenesis, and features of the

clinical picture are presented in detail, diagnostic criteria and stages of drug correction in this pathology are outlined. The advantages of prescribing intestinal antiseptics during selective decontamination are shown.

Keywords: children, dysbiosis, intestinal microbiota, diagnostics, microbiota correction, diet, intestinal antiseptics

■ ВВЕДЕНИЕ

Все поверхности организма человека, которые соприкасаются с внешней средой и противостоят ее воздействию, заселены микроорганизмами: кожа, конъюнктив глаза, слизистые оболочки пищеварительной системы, верхних дыхательных и мочеполовых путей [1]. Микрофлора человека – это 10^{14} бактерий, что превышает более чем в 10 раз количество собственных клеток организма [2]. В пищеварительном тракте содержится около 60% от всей микробиоты организма. Количество бактерий увеличивается по мере продвижения по кишечной трубке сверху вниз. Толстый кишечник густо заселен анаэробами – до 10^{12} клеток на грамм содержимого просвета. Кроме того, здесь присутствуют грибы, протисты, вирусы и фаги [3].

В последние десятилетия особое внимание уделяется кишечной микробиоте, о чем свидетельствует значительное количество публикаций. Во многих странах мира отмечается повышенный интерес к изучению функциональных взаимосвязей нарушения микрофлоры с рядом других заболеваний и патологических состояний, к поиску современных методов диагностики и коррекции дисбактериоза кишечника. К настоящему моменту в результате многочисленных исследований получены убедительные данные, подтверждающие роль микрофлоры в функционировании различных органов и систем организма [4, 5]. Термин «дисбактериоз кишечника» преимущественно используется в отечественной медицине и не рассматривается в Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10). Это связано с тем, что дисбактериоз кишечника трактуется как клиничко-лабораторный синдром, а не как отдельная самостоятельная нозологическая форма; он всегда вторичен и причинно обусловлен [6]. Данная точка зрения имеет важное практическое значение, так как исключает принадлежность дисбактериоза кишечника к самостоятельным болезням человека. Возникновение микробиологических нарушений может быть как временной причиной при проявлении адаптации, так и отражением конкретного формирования патологического симбиоза.

Дисбактериоз кишечника – клиничко-лабораторный синдром, возникающий при ряде заболеваний, характеризующийся изменением качественного и/или количественного состава нормальной микрофлоры, метаболическими и иммунными нарушениями, которые сопровождаются у части пациентов клиническими проявлениями поражения кишечника. При этом дисбаланс может затрагивать любых представителей нормального микробиоценоза: бактерии, грибы, вирусы, простейшие или их комплекс.

■ СОСТАВ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА

В состав кишечной микробиоты входят около 10^{14} бактерий, при этом анаэробы (бифидобактерии, пропионобактерии, пептострептококки) преобладают над

аэробами (лактобактерии, энтерококки, кишечные палочки) в соотношении 10:1 [7, 8]. Эта микрофлора условно подразделяется на главную (облигатную), постоянно присутствующую в организме человека, факультативную (транзиторную), состав которой непостоянен, и условно-патогенную [9, 10].

Главная микрофлора составляет основу микрофлоры кишечника (около 90%) и представлена бифидобактериями, лактобактериями, образующими на поверхности слизистой оболочки толстой кишки защитную биопленку, и кишечной палочкой с нормальными ферментативными свойствами. Данные микроорганизмы обеспечивают стабильность нормальной микрофлоры и предотвращают заселение организма патогенными и условно-патогенными бактериями. Факультативная микрофлора не превышает 10% и представлена эпидермальным и сапрофитным стафилококками, энтерококками, дрожжами, нейссериями и другими микроорганизмами, способными при определенных условиях проявлять свои патогенные свойства. Условно-патогенные микроорганизмы представлены β-гемолитическим стрептококком, спорносными анаэробами, золотистым стафилококком, грибами рода *Candida*, грамотрицательными энтеробактериями (протей, клебсиелла, кишечная палочка с измененными свойствами и др.), ацинетобактерами, цитробактерами и в обычных условиях являются нормальными обитателями пищеварительного тракта, кожи, дыхательных путей человека. Их количество не превышает 1%. Однако при определенных условиях условно-патогенные бактерии могут вызывать патологический процесс [11–13]. В табл. 1 представлен состав микрофлоры толстой кишки у здоровых людей в зависимости от возраста [12, 14].

Таблица 1
Качественно-количественный состав микробиоты толстого кишечника у здоровых людей
Table 1
Qualitative and quantitative composition of the colonic microbiota in healthy subjects

Виды микроорганизмов	Возраст		
	менее 1 года	1–60 лет	более 60 лет
Содержание, КОЕ/г фекалий			
Бифидобактерии	10^{10} – 10^{11}	10^9 – 10^{10}	10^8 – 10^9
Лактобактерии	10^6 – 10^7	10^7 – 10^8	10^6 – 10^7
Бактероиды	10^7 – 10^8	10^9 – 10^{10}	10^{10} – 10^{11}
Энтерококки	10^5 – 10^7	10^5 – 10^8	10^6 – 10^7
Фузобактерии	$<10^6$	10^8 – 10^9	10^8 – 10^9
Эубактерии	10^6 – 10^7	10^9 – 10^{10}	10^9 – 10^{10}
Пептострептококки	$<10^5$	10^9 – 10^{10}	10^{10}
Клостридии	$\leq 10^3$	$\leq 10^5$	$\leq 10^6$
<i>E. coli</i> типичные	10^7 – 10^8	10^7 – 10^8	10^7 – 10^8
<i>E. coli</i> лактозонегативные	$<10^5$	$<10^5$	$<10^5$
<i>E. coli</i> гемолитические	0	0	0
Другие условно-патогенные энтеробактерии (<i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Hafnia</i> , <i>Proteus</i> и др.)	$<10^4$	$<10^4$	$<10^4$
Стафилококк золотистый	0	0	0
Стафилококки (сапрофитный, эпидермальный)	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$
Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i>	$\leq 10^3$	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$
Неферментирующие бактерии (<i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> и др.)	$\leq 10^3$	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$

В последние годы с помощью современных молекулярно-генетических методов исследования было установлено, что микробиота кишечника представлена десятью основными филами бактерий: Actinobacteria, Bacteroidetes, Cyanobacteria, Firmicutes, Fusobacteria, Lentisphaerae, Proteobacteria, Spirochaetes, Synergistetes и Verrucomicrobia – и одной филлой домена Archaea – Euryarchaeota [15, 16]. Более чем 90% составляют филы бактерий Bacteroidetes и Firmicutes [17]. Бактерии фил Proteobacteria, Verrucomicrobia, Actinobacteria, Fusobacteria и Cyanobacteria представлены в меньшей степени [18].

Микробиота новорожденного ребенка имеет существенно меньшее разнообразие и большие межиндивидуальные различия по сравнению с микробиотой пищеварительного тракта у взрослых [19]. Доминирующими филами в желудочно-кишечном тракте в этот период являются бактерии Firmicutes, Proteobacteria и Actinobacteria, в меньшей степени представлены бактерии филы Bacteroidetes [20].

Роль бактерий филы Firmicutes связана с образованием энергии из продуктов питания человека, ассоциирована с повышенной продукцией короткоцепочечных жирных кислот в кишечной микробиоте [21, 22]. Основной функцией бактерий филы Bacteroidetes является участие в деградации сложных сахаров и белков. Около 70–90% микробиоты кишечника составляют следующие роды бактерий: Alistipes, Bacteroides, Bifidobacterium, Clostridium, Collinsella, Eubacterium, Faecalibacterium, Parabacteroides, Prevotella, Roseburia, Ruminococcus и некоторые другие. Практически единственными представителями архей являются метаногены (преобладающий вид – *Methanobrevibacter smithii*). Эукариоты в кишечнике представлены преимущественно дрожжеподобными грибами рода *Candida*, имеющимися у 70% здоровых людей, и простейшими. Вирусы представлены главным образом бактериофагами. Следует отметить, что таксономический состав микробиоты кишечника существенно отличается у разных здоровых людей и остается относительно стабильным в течение всей жизни человека [23–27].

■ ФОРМИРОВАНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА

Кишечная микробиота начинает формироваться до рождения ребенка – во внутриутробном периоде [28]. Одним из важных факторов, влияющих на кишечную микробиоту новорожденных, является микробный профиль матери. Большое значение в формировании микробиоценоза кишечника имеют способ родоразрешения (кесарево сечение или роды через естественные родовые пути), характер вскармливания младенца (естественное или искусственное), использование антибиотиков женщиной во время беременности и/или кормления ребенка грудью, сроки введения прикормов, длительность естественного вскармливания и др. [10, 29]. После рождения в кишечной микробиоте новорожденного кратковременно доминируют Enterobacteriaceae и Staphylococcus. В дальнейшем при естественном вскармливании преобладают Bifidobacterium. После введения прикормов и прекращения кормления ребенка грудью начинает формироваться кишечная микробиота взрослого типа, этот процесс окончательно завершается к трехлетнему возрасту [30]. Нарушение процесса становления микробиоты у детей раннего возраста может иметь долгосрочные последствия – способствовать развитию заболеваний в более зрелом возрасте, включая воспалительные и онкологические заболевания кишечника, аллергические заболевания (атопический дерматит, крапивница, бронхиальная астма), заболевания

нервной системы (болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, аутизм), метаболические нарушения (ожирение, сахарный диабет) и др. [31–38].

■ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ДИСБАКТЕРИОЗА КИШЕЧНИКА

К наиболее значимым причинам и факторам риска развития дисбактериоза можно отнести:

- нерациональное питание: искусственное вскармливание на первом году жизни; дефицит пищевых волокон, несбалансированное по составу основных пищевых ингредиентов, минералов, витаминов питание; нерегулярное питание; резкая смена рациона и режима питания; потребление пищи, содержащей ксенобиотики;
- острые кишечные инфекции вирусной и/или бактериальной этиологии (у пациентов, перенесших ротавирусный гастроэнтерит, дисбактериоз кишечника формируется в 97,3% случаев [39]);
- паразитарные и глистные инвазии;
- нерациональный прием медикаментов (антибактериальные средства, гормоны, цитостатики и др.);
- пороки развития желудочно-кишечного тракта (мегаколон, долихосигма, дивертикулез и др.);
- оперативные вмешательства, лучевая терапия;
- функциональные и органические заболевания органов пищеварения;
- урогенитальные инфекции;
- онкологические заболевания;
- снижение иммунного статуса различного генеза;
- стресс;
- физическое и психоэмоциональное переутомление.

Состав и состояние кишечной микробиоты зависят не только от влияния факторов окружающей среды, но и от организма хозяина, включая генетическую предрасположенность. В настоящее время известно о существовании комплекса взаимодействий представителей кишечной микробиоты между собой и с макроорганизмом. Контроль микробиоты со стороны макроорганизма осуществляется посредством следующих механизмов [10, 40, 41]:

- воздействие на микроорганизмы механических факторов (десквамация эпителия слизистых оболочек, влияние секретов и перистальтики);
- выработка активных химических веществ (соляная кислота, желудочный сок, кишечный сок, желчные кислоты и др.);
- выделение бактерицидных секретов слизистых оболочек и подавление адгезии бактерий на слизистых оболочках секреторным Ig A.

■ ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ МИКРОБИОТЫ ДЛЯ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

Микробиота кишечника выполняет в организме человека многообразные функции, сопоставимые с функцией органа [4, 5, 12]:

1. Участие в пищеварении:

- переваривание полисахаридов (пектин, мукополисахариды, гликопротеиды);
- расщепление непереваренных азотсодержащих соединений, мочевины;

- синтез некоторых незаменимых аминокислот;
 - деконъюгация желчных кислот;
 - детоксикация ксенобиотиков (лекарственных веществ, токсических веществ, консервантов).
2. Синтез витаминов (витамины группы В: цианокобаламин, фолиевая кислота, биотин, рибофлавин, пантотеновая кислота).
 3. Защитные функции:
 - колонизационная резистентность: связывание с рецепторами и заселение слизистого слоя кишечника;
 - синтез бактерицидных веществ (летучих жирных кислот, перекиси водорода, сероводорода);
 - конкуренция с транзитной микрофлорой за питательные вещества;
 - снижение внутриполостной рН;
 - стимуляция местного иммунитета: выработка иммуноглобулинов и неспецифических факторов защиты (лизозим, интерферон);
 - поддержание реакций клеточного иммунитета.
 4. Расширение наследственной программы: обмен регуляторными молекулами, фрагментами структурных генов с другими представителями микробиоценоза.
 5. Обеспечение трофического гомеостаза.

Нарушение какой-либо из указанных функций приводит к расстройству различных видов метаболизма, дефициту витаминов, минеральных веществ, снижению иммунитета, в результате чего возникают выраженные функциональные нарушения в пищеварительном тракте и в организме в целом.

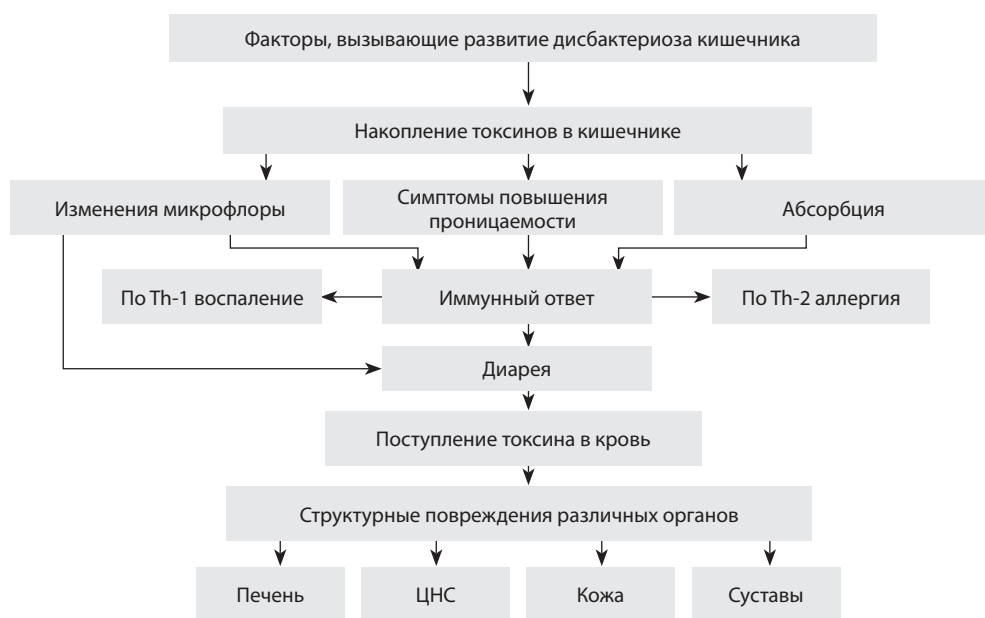


Схема патогенеза дисбактериоза кишечника
Flowchart of intestinal dysbiosis pathogenesis

Таблица 2
Классификация дисбактериоза кишечника
Table 2
Classification of intestinal dysbiosis

Степень дисбиоза	Данные микробиологического исследования содержимого толстой кишки	Данные клинического обследования
I	Снижение общего количества основных представителей микрофлоры (бактероиды, бифидо- и лактобактерии) до 10^7 – 10^8 КОЕ/г, уменьшение количества кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью до 10^8 КОЕ/г, снижение количества условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода <i>Candida</i> до 10^3 КОЕ/г	Измененный аппетит, метеоризм, неустойчивость стула, неравномерная окраска каловых масс
II	Снижение основных представителей кишечной микрофлоры до 10^5 КОЕ/г, увеличение количества лактозонегативной кишечной палочки до 10^4 – 10^5 КОЕ/г на фоне уменьшения количества их нормальных форм, повышение количества условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода <i>Candida</i> до 10^4 КОЕ/г	Метеоризм. Умеренно выраженные диарея и запоры, чувство распирания после приема пищи, мигрирующие, неопределенные боли в животе, симптомы гиповитаминоза. Отрыжка, изжога, кожные аллергические реакции
III	Снижение основных представителей кишечной микрофлоры до 10^3 – 10^4 КОЕ/г; отсутствие эшерихий с нормальной ферментативной активностью на фоне повышения числа их неполноценных штаммов, повышение уровня условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода <i>Candida</i> до 10^4 КОЕ/г	Усиление симптомов желудочно-кишечной диспепсии. Появление трофических расстройств
IV	Отсутствие основных представителей анаэробной микрофлоры, отсутствие эшерихий с нормальной ферментативной активностью, подавляющее превосходство условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода <i>Candida</i> и их ассоциаций (более 10^8 КОЕ/г)	Симптомы общей интоксикации. Патологические примеси в кале, нарушения общего статуса организма, генерализация процесса при крайнем ослаблении организма

■ ПАТОГЕНЕЗ

В патогенезе дисбактериоза кишечника выделяют 4 фазы [4]. В I фазу происходит значительное увеличение числа нормальных симбионтов в естественных местах обитания. II фаза характеризуется резким уменьшением количества одних микроорганизмов за счет увеличения других. Для III фазы характерно изменение локализации аутофлоры (появление ее в нетипичных местах). В IV фазу происходит изменение токсигенности, вирулентности и патогенности у отдельных представителей микрофлоры. Схема патогенеза дисбактериоза кишечника представлена на рисунке [4].

■ КЛАССИФИКАЦИЯ

Накопленные десятилетиями бактериологические данные позволили создать множество классификаций дисбактериоза кишечника, основанных на разных принципах. В практическом отношении удобна классификация, приведенная в российском национальном руководстве «Инфекционные болезни», в которой степень дисбактериоза сопоставляется с клинической картиной нарушенного пищеварения (табл. 2) [42].

■ КЛИНИКА

Выделяют компенсированную форму дисбактериоза кишечника, протекающую без выраженных клинических проявлений, субкомпенсированную и декомпенсированную. Для последней характерны выраженные клинические и параклинические изменения.

Клиническая картина дисбактериоза кишечника может варьировать в широких пределах: от отсутствия видимых клинических проявлений до наличия тяжелых нарушений обменных процессов, причем выраженность микробиологических нарушений не всегда коррелирует с клиническими проявлениями [39]. Специфические признаки дисбактериоза кишечника отсутствуют. К основным клиническим проявлениям дисбактериоза относятся диспептический, болевой, атопический, интоксикационный синдромы, синдромы мальабсорбции и иммунологических нарушений [4, 31, 43, 44].

Диспептический синдром встречается наиболее часто и проявляется в большинстве случаев диареей, реже возникают запоры или неустойчивый характер стула. Пациенты предъявляют жалобы на отрыжку, тошноту, вздутие живота, урчание в животе.

Болевой синдром характеризуется болями в животе различной локализации, характера и степени выраженности.

Атопический синдром встречается у 93–98% детей с дисбактериозом кишечника. Может наблюдаться непереносимость отдельных продуктов питания в виде обильного жидкого пенистого стула, вздутия и боли в животе, тошноты, рвоты, возникающих в течение короткого промежутка времени после их приема (от 5–10 мин. до 3–4 часов). У некоторых пациентов могут отмечаться общие аллергические реакции в виде кожного зуда, крапивницы, отека Квинке, бронхоспазма [39].

Для синдрома интоксикации характерны общее недомогание, отсутствие аппетита, головные боли, повышение температуры до субфебрильных цифр.

Синдром мальабсорбции проявляется признаками дефицита различных нутриентов (белково-энергетическая недостаточность, гиповитаминозы, сидеропения, гипокальциемия и др.), а их выраженность зависит от степени нарушения всасывания.

Для синдрома иммунологических нарушений характерны рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей, грибковые поражения, лямблиоз и др.

■ ДИАГНОСТИКА

В настоящее время в отечественной клинической практике верификация дисбактериоза кишечника чаще всего базируется на микробиологическом исследовании фекалий.

Пациенты за 1–3 дня до взятия пробы должны соблюдать диету, исключающую продукты, усиливающие брожение в кишечнике, и не принимать антимикробные лекарственные препараты. Материалом служат испражнения после естественной дефекации, которые собирают в стерильный герметичный контейнер из средней порции кала. Материал необходимо доставить в лабораторию не позднее чем через 2 часа после взятия пробы. При невозможности доставки материала в указанный срок допустимо его хранение в холодильнике при 4 °С не более 6 часов [45].

Анализ кала на дисбактериоз дает информацию о количественном изменении числа жизнеспособных колоний специфических групп бактерий дистальных отделов

толстой кишки. В зависимости от оснащённости лаборатории, наличия набора селективных питательных сред численность определяемых показателей колеблется от 14 до 25. В случае соблюдения основных правил сбора биологического материала при условии использования современного оборудования и питательных сред для идентификации выделенных культур информативность анализа достаточно высока.

Показания к исследованию микробного пейзажа кишечника у детей [45–47]:

- длительно протекающие кишечные расстройства, при которых не удается выделить патогенные микроорганизмы;
- затянувшийся период реконвалесценции после дизентерии и других острых кишечных заболеваний;
- дисфункция кишечника при интенсивной антибиотико- и/или иммунодепрессивной терапии, длительной химиотерапии, гормональной терапии;
- наличие бактериемии, гнойно-воспалительных очагов, трудно поддающихся лечению (пиелиты, холециститы, язвенный колит, энтероколит, вялотекущие пневмонии);
- предоперационный период у пациентов с факторами риска развития дисбактериоза кишечника;
- аллергические заболевания (атопический дерматит, бронхиальная астма и др.), трудно поддающиеся лечению.

У детей первого года жизни показаниями к проведению исследования кала на дисбактериоз дополнительно к вышеперечисленным являются [46]:

- внутриутробная инфекция;
- раннее искусственное вскармливание;
- непереносимость грудного молока;
- иммунодефицитные состояния;
- частые острые респираторные инфекции;
- отставание в физическом развитии;
- рецидивирующие стоматиты, молочница.

Кроме того, показанием для назначения анализа кала на дисбактериоз могут быть результаты копрологического исследования, подтверждающие нарушение пищеварительной, ферментовыделительной, всасывательной и двигательной функций кишечника: наличие большого количества соединительной ткани, грубой растительной клетчатки, поперечно-исчерченных мышечных волокон, жирных кислот, мыл, зерен крахмала, слизи, йодофильной флоры [48].

■ КОРРЕКЦИЯ ДИСБАКТЕРИОЗА КИШЕЧНИКА

Так как дисбактериоз кишечника не является заболеванием, правильно говорить не о лечении, а о его коррекции. Принципиально и хронологически коррекция дисбактериоза включает в себя четыре последовательных этапа: выявление и лечение основного заболевания, энтеросорбцию и энтеропротекцию, селективную деконтаминацию и коррекцию, состоящую из последовательного назначения пре- и пробиотиков [4, 12, 47].

Диета является одним из основополагающих факторов, влияющих на состав и функции кишечной микробиоты, имеет важное значение в комплексной коррекции нарушений микрофлоры кишечника при дисбактериозе любой степени тяжести и позволяет решить некоторые проблемы: нормализовать моторную функцию

кишечника, устранить избыточное газообразование, компенсировать дефицит нутриентов и др. Каждый тип макроэлементов (белки, жиры, углеводы и пищевые волокна) определенным образом влияет на качественно-количественный состав кишечной микробиоты и функции ее представителей [49]. Диетотерапия проводится дифференцированно в зависимости от возраста ребенка, степени тяжести дисбактериоза кишечника, состояния моторной функции кишечника.

Детям, находящимся на естественном вскармливании, рекомендуется продолжить кормление грудным молоком. Если ребенок получал прикормы, необходимо провести коррекцию питания с учетом двигательной функции кишечника. В случае неустойчивого стула или появления диареи показано ограничение продуктов, богатых растительными волокнами, органическими кислотами, эфирными маслами, которые усиливают двигательную активность кишечника. При переносимости в рацион детей можно вводить овощные пюре с низким содержанием пищевых волокон, например, пюре из кабачков, цветной капусты. Необходимо ограничить поступление углеводов в связи с раздражением слизистой оболочки и повышением двигательной активности кишечника продуктами гидролиза последних. В этот период рекомендуется назначение детям безмолочной рисовой и гречневой каши.

Детям, находящимся на искусственном вскармливании, не показана смена молочной смеси на другую, если она обеспечивает нормальный рост и развитие ребенка. При нарушении функции пищеварения и возникновении диареи, метеоризма, запора рекомендуется введение кисломолочных смесей.

Детям старшего возраста рекомендуется диета, основанная на продуктах растительного происхождения (овощи, фрукты, бобовые, злаковые), с употреблением достаточного количества пищевых волокон и ограничением в рационе или полным исключением мяса и яиц, что положительно влияет на общее микробное разнообразие. Такой рацион способствует увеличению в составе кишечной микробиоты количества полезных бактерий фило типа Firmicutes (*Lactobacillus* spp., *Ruminococcus* spp., *Eubacterium rectale*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Roseburia* spp.) и Actinobacteria (*Bifidobacterium* spp.) [50–52].

В условиях роста уровня антибиотикорезистентности микробов при проведении коррекции дисбактериоза кишечника патогенетически обоснованным является проведение этапа энтеросорбции и энтеропротекции. Они обеспечивают извлечение, фиксацию и выведение из пищеварительного тракта бактериальных токсинов, продуктов естественного обмена, активированных ферментов, желчных кислот, медиаторов воспаления, биологически активных веществ, перекисных продуктов, условно-патогенных микроорганизмов и вирусов [47]. Важнейшими медицинскими требованиями к современным энтеросорбентам являются [53]:

- высокая сорбционная емкость по отношению к удаляемым компонентам и способность сорбировать молекулы разного размера и бактериальные клетки;
- отсутствие токсического и травматического воздействия на слизистые оболочки пищеварительного тракта;
- хорошая эвакуация из кишечника без потерь полезных ингредиентов;
- отсутствие отрицательного воздействия на процессы секреции и кишечную микрофлору;
- невозможность проникновения через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

Для проведения данного этапа коррекции рекомендуется назначение смекты, энтеросгеля, активированного угля, полифепана и др. в возрастной дозировке, коротким курсом (до 5–7 дней).

Следующим этапом коррекции микробиоценоза является селективная деконтаминация, направленная на снижение обсемененности пищеварительного тракта условно-патогенными микроорганизмами. Показанием к ее проведению является наличие воспалительного процесса в кишечнике и выявление высоких титров условно-патогенной микрофлоры в просвете толстой кишки. Для проведения селективной деконтаминации могут использоваться антибиотики, кишечные антисептики и бактериофаги. Однако назначение антибиотиков показано лишь при тяжелом течении заболевания, сопровождающегося изменениями трофического статуса, параклинических показателей, и детям раннего возраста с высокими титрами условно-патогенной микрофлоры в анализе кала на дисбактериоз.

В настоящее время предпочтение отдается кишечным антисептикам – производным нитрофурана, одним из современных представителей которых является Стопдиар (нифуроксазид). После перорального применения он практически не всасывается из пищеварительного тракта и свое антибактериальное действие оказывает исключительно в просвете кишечника. 20% препарата выводится кишечником в неизменном виде, а остальное количество – химически измененным. Стопдиар высоко активен в отношении *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Clostridium perfringens*, *Vibrio cholerae*, патогенных *Vibrions* и *Vibrio parahaemolyticus*, *Staphylococcus* spp.

Производные нитрофурана являются акцепторами ионов водорода при переносе электронов с флавиновых ферментов на цитохром, благодаря чему блокируют энергообразование в бактериальной клетке. Стопдиар ингибирует активность альдозаз, дегидрогеназ, транскетолаз и синтез макробелковых комплексов патогенных микроорганизмов. В результате подавления синтеза белка в клетках бактерий нарушаются процессы их роста и деления [54].

К преимуществам Стопдиара, по сравнению с другими антибактериальными препаратами, можно отнести следующее [4, 47, 54–57]:

- не развивается резистентность штаммов патогенных микроорганизмов и перекрестная устойчивость бактерий к другим противомикробным средствам;
- препятствует развитию бактериальной суперинфекции при инфицировании энтеротропными вирусами;
- восстанавливает эубиоз кишечника при острой бактериальной диарее;
- стимулирует иммунитет вследствие повышения фагоцитарной активности лейкоцитов, усиления комплементсвязывающей способности сыворотки крови и других неспецифических механизмов;
- не нарушает равновесие нормальной кишечной микрофлоры;
- эффективность препарата не обусловлена рН среды в просвете кишечника;
- действует бактерицидно при назначении высоких доз, обладает бактериостатической активностью в среднетерапевтических дозах;
- содержит симетикон, который уменьшает вздутие и газообразование, что особенно важно у детей с дисбиозом кишечника;
- хорошо переносится, практически не имеет побочных эффектов;
- курс лечения не превышает 5–7 дней.

Стопдиар выпускается в виде таблеток (100 мг), покрытых пленочной оболочкой (разрешены с 7-летнего возраста); в виде суспензии для детей с 2-месячного возраста. Препарат назначается детям от 2 до 6 месяцев по 1–2 малой мерной ложке на 2,5 мл (110–220 мг) 2 раза в день, в возрасте от 7 месяцев до 6 лет – по 1 большой мерной ложке на 5 мл (220 мг) 3 раза в день, от 7 до 18 лет – по 1 большой мерной ложке или по 2 таблетки 4 раза в день.

При легких и среднетяжелых нарушениях микрофлоры желудочно-кишечного тракта могут назначаться бактериофаги: стафилококковый, протейный, колипротейный, клебсиеллезный, сальмонеллезный, интести-бактериофаг (действует против шигелл, сальмонелл, эшерихий, протеев, стафилококков, энтеробактерий, синегнойной палочки), секстафаг (активен в отношении стафилококков, стрептококков, протеев, клебсиелл, синегнойной и кишечной палочек) и др. При правильном выборе препарата отмечается высокая эффективность, сочетающаяся с минимальным негативным влиянием на облигатную микрофлору. Бактериофаги назначаются по 5–10 мл 2 раза в день внутрь курсами по 5 дней с интервалом в 3 дня (2–3 курса) [47, 58, 59].

Коррекция дисбактериоза кишечника состоит из последовательного назначения двух групп препаратов: пре- и пробиотиков. Пребиотики – это натуральные или синтетические средства немикробного происхождения (лекарственные препараты, продукты питания и биологически активные добавки), селективно стимулирующие рост и/или метаболическую активность одного или нескольких видов нормофлоры. Они обеспечивают питание микроорганизмов, населяющих кишечник, не перевариваются собственными ферментативными системами и не всасываются в тонкой кишке [46, 60, 61]. Неперевариваемые олигосахариды являются общепризнанными пребиотиками, причем к наиболее изученным, промышленно производимым и широко применяемым веществам этой группы относятся фруктаны, галактоолигосахариды и лактулоза. Для коррекции дисбактериоза кишечника чаще используется лактулоза. Пребиотики не только стимулируют размножение и функциональную активность собственной нормальной кишечной микрофлоры пациента, но и оказывают другие положительные эффекты: репаративное действие, поддержание оптимальных значений pH, улучшение моторики кишечника, снижение газообразования, стимуляция синтеза витаминов группы B и витамина K, антибактериальное действие, опосредованное факторами неспецифической резистентности, бифидогенная активность [62, 63].

Пробиотики – это живые, специально подобранные штаммы микроорганизмов или специфические субстанции микробного, растительного или животного происхождения, применение которых в адекватной дозировке может оказывать положительное воздействие на организм человека [63].

Механизм действия пробиотиков заключается в способности синтезировать бактерицидные вещества (белки бактериоцины, продукты микробного метаболизма: молочная кислота и короткоцепочечные жирные кислоты, перекись водорода, сероводород и др.); в конкуренции за питательные вещества и факторы роста; в снижении внутриполостной pH за счет молочной кислоты и короткоцепочечных жирных кислот; в предотвращении адгезии на поверхности эпителиоцитов и инвазии через слизистую оболочку кишечника патогенных микроорганизмов [64, 65].

В 2017 году Всемирная организация гастроэнтерологов (World Gastroenterology Organisation, WGO) разработала требования к пробиотикам как к лекарственным средствам, которые включают: видовую и генетическую идентификацию с

наименованием, обозначение штамма, указание на содержание штамма в лекарственной форме и срока годности, рекомендованные условия хранения, безопасность, соответствие дозировки терапевтическому эффекту, определение физиологического эффекта в инструкции по применению, контактные данные для постмаркетинговых исследований [66].

Продовольственной и сельскохозяйственной организацией ООН (Food and Agriculture Organization, FAO) и Всемирной организацией здравоохранения (WHO) разработаны также критерии, которые в большей степени касаются свойств микроорганизмов и должны распространяться на пробиотики в составе лекарственного средства: безопасность, включающая фенотипическую и генотипическую стабильность и отсутствие патогенности; жизнеспособность в условиях желудочно-кишечного тракта человека (вплоть до толстой кишки); достаточное количество жизнеспособных клеток в препарате; стабильность при производстве, транспортировке и хранении [67].

В педиатрической практике доказали свою эффективность и безопасность некоторые штаммы бифидо- и лактобактерий (*Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum* и др.) и *Saccharomyces boulardii*, включенные в пробиотические препараты.

■ ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика дисбактериоза кишечника предусматривает ликвидацию факторов риска, способствующих развитию данного синдрома. Выделяют специфическую и неспецифическую профилактику дисбактериоза кишечника. Неспецифическая профилактика включает сбалансированное питание по основным пищевым ингредиентам, витаминам, минералам, рациональное использование медикаментов, нормализацию режима труда и отдыха, соблюдение правил гигиены, общеукрепляющие мероприятия.

Специфическая профилактика направлена на адекватное лечение основного заболевания с учетом влияния используемых препаратов на микробиоту кишечника, нормализацию моторной и секреторной функции желудочно-кишечного тракта, формирование нормального микробиоценоза, начиная с периода новорожденности.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современных условиях врач-педиатр располагает широким арсеналом средств для коррекции состава кишечной микробиоты, однако в реальной практике выбор необходимого препарата достаточно сложен. Исходя из концепции дисбактериоза кишечника как вторичного состояния, необходимы поиск вызвавшей его причины и ее устранение в сочетании с назначением рационального питания и фармакотерапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Oleskin A. Interaction of the symbiotic microbiota of the gastro-intestinal tract with the nervous system of the host organism. *Physical and rehabilitative medicine, medical rehabilitation*. 2019;5:90–100. (in Russian)
2. Belyaeva I., Namazova-Baranova L., Potekhina T. Infant colic – a new look at an old problem. *Pediatrics*. 2015;1:137–144. (in Russian)
3. Ardatskaya M. Probiotics, prebiotics and metabolites in the correction of microecological intestinal disorders. *Meditsinskiy sovet*. 2015;13:94–99. doi: 10.21518/2079-701X-2015-13-94-99. (in Russian)
4. Sukalo A., Kozlovsky A. *Gastroenterology and dietetics in childhood*. Minsk: Belarusian science. 2019;426. (in Russian)

5. Pakhomovskaya N., Potapov A., Volynets G. Intestinal dysbiosis in children with antibiotic therapy. *Meditsinskiy sovet*. 2015;6:38–42. doi: 10.21518/2079-701X-2015-6-38-42. (in Russian)
6. Osadchuk M., Balashov D., Osadchuk M. The use of probiotics in the practice of a therapist. *Therapy*. 2016;2:35–42. (in Russian)
7. Gensollen T. Correlation between early-life regulation of the immune system by microbiota and allergy development. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017;139(4):1084–1091. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.011
8. Nuriel-Ohayon M., Neuman H., Ziv O. Progesterone Increases Bifidobacterium Relative Abundance during Late Pregnancy. *Cell reports*. 2019;27(3):730–736. doi: 10.1016/j.celrep.2019.03.075
9. Nikonova E., Popova E. *Microbiota*. Moscow: Media Sphere. 2019;255. (in Russian)
10. Sturov N., Popov S., Zhukov V. Modern approaches to correction of intestinal microbiota. *Meditsinskiy sovet*. 2021;4:136–143. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-136-143. (in Russian)
11. Soldatkin P. *Intestinal dysbiosis*. Blagoveshchensk. 2015;44. (in Russian)
12. Ovsyannikov D. Intestinal dysbiosis in children: etiology, clinical significance, diagnostic criteria, modern methods of correction. *Effective pharmacotherapy*. 2011;28:10–19. (in Russian)
13. Pakhomovskaya N., Venediktova M. Healthy intestinal colonization in children: strong immunity. *Meditsinskiy sovet*. 2018;17:199–205. doi: 10.21518/2079-701X-2018-17-199-205. (in Russian)
14. Industry standard «Protocol of management of patients. Intestinal dysbiosis» (OST 91500.11.0004-2003, Order of the Ministry of Health of the Russian Federation 231 of 09.06.2003) [electronic resource]. Available at: [https://www. docs.cntd.ru/document/1200119089](https://www.docs.cntd.ru/document/1200119089) (accessed 23.05.2022). (in Russian)
15. Safina D., Abdulkhakov S., Amirov N. Gut microbiota and its importance for human health. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2021;14(5):81–94. doi: 10.20969/VSKM.2021. (in Russian)
16. Guinane C.M., Cotter P.D. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2013;6(4):295–308. doi: 10.1177/1756283X13482996
17. Ley R.E., Peterson D.A., Gordon J.I. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*. 2006;124:837–848. doi: 10.1016/j.cell.2006.02.017
18. Huttenhower C., Gevers D., Knight R. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome / Human Microbiome Project Consortium. *Nature*. 2012;486(7402):207–214. doi: 10.1038/nature11234
19. Nikolaeva I., Tsaregorodtsev A., Shaikheva G. Formation of the intestinal microbiota of children and the factors that influence this process. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2018;63(3):13–18. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-13-18 (in Russian)
20. Gosalbes M.J., Llop S., Vallés Y. Meconium microbiota types dominated by lactic acid or enteric bacteria are differentially associated with maternal eczema and respiratory problems in infants. *Clin. Exp. Allergy*. 2013;43(2):198–211. doi: 10.1111/cea.12063
21. Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444(7122):1022–1023. doi: 10.1038/4441022a
22. Rinninella E., Raoul P., Cintoni M. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019;7(1):14. doi: 10.3390/microorganisms7010014
23. Sitkin S., Tkachenko E., Vakhitov T. Metabolic dysbiosis of the gut microbiota and its biomarkers. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;124(12):6–29. (in Russian)
24. Schulze J., Sonnenborn U. Yeasts in the gut: from commensals to infectious agents. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2009;106(51–52):837–842. doi: 10.3238/ arztebl.2009.0837
25. Voigt A.Y., Costea P.I., Kultima J.R. Temporal and technical variability of human gut metagenomes. *Genome Biol.* 2015;16:73. doi: 10.1186/s13059-015-0639-8
26. Waller A.S., Yamada T., Kristensen D.M. Classification and quantification of bacteriophage taxa in human gut metagenomes. *ISME J.* 2014;8(7):1391–1402. doi: 10.1038/ismej.2014.30
27. Yatsunenko T., Rey F.E., Manary M.J. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486(7402):222–227. doi: 10.1038/nature11053
28. Tanaka M., Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol. Int.* 2017;66(4):515–522. doi: 10.1016/j.alit.2017.07.010
29. Dunn A.B., Jordan S., Baker B.J. The Maternal Infant Microbiome: Considerations for Labor and Birth. *MCNAM J. Matern. Child. Nurs.* 2017;42(6):318–325. doi: 10.1097/NMC.0000000000000373
30. Nuriel-Ohayon M., Neuman H., Koren O. Microbial Changes during Pregnancy, Birth, and Infancy. *Front Microbiol.* 2016;7:1031. doi: 10.3389/fmicb.2016.01031
31. Skvortsov V., Paschenko I., Mednova D. Relevant issues of diagnosis and treatment of intestinal dysbiosis. *Meditsinskiy sovet*. 2015;11:46–48. doi: 10.21518/2079-701X-2015-11-46-48. (in Russian)
32. Dickerson F., Severance E., Yolken R. The microbiome, immunity, and schizophrenia and bipolar disorder. *Brain Behav. Immun.* 2017;62:46–52. doi: 10.1016/j.jbbi.2016.12.010
33. Dinan T.G., Cryan J.F. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2017;46:77–89. doi: 10.1016/j.gtc.2016.09.007
34. Gensollen T., Iyer S.S., Kasper D.L. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*. 2016;352(6285):539–544. doi: 10.1126/science.aad9378
35. Gerhardt S., Mohajeri M.H. Changes of Colonic Bacterial Composition in Parkinson's Disease and Other Neurodegenerative Diseases. *Nutrients*. 2018;10:708. doi: 10.3390/nu10060708
36. Mohajeri M.H., La Fata G., Steinert R.E. Relationship between the gut microbiome and brain function. *Nutr. Rev.* 2018;76:481–496. doi: 10.1093/nutrit/nuy009
37. Srikantha P., Mohajeri M.H. The Possible Role of the Microbiota Gut-Brain-Axis in Autism Spectrum Disorder. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:2115. doi: 10.3390/ijms20092115
38. Stower H. Depression linked to the microbiome. *Nat. Med.* 2019;25:358. doi: 10.1038/s41591-019-0396-4
39. Borre Y.E., O'Keefe G.W., Clarke G. Microbiota and neurodevelopmental windows: Implications for brain disorders. *Trends Mol. Med.* 2014;20:509–518. doi: 10.1016/j.molmed.2014.05.002
40. Hall A.B., Tolonen A.C., Xavier R.J. Human genetic variation and the gut microbiome in disease. *Nat. Rev. Genet.* 2017;18(11):690–699. doi: 10.1038/nrg.2017.63

41. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem. J.* 2017;474(11):1823–1836. doi: 10.1042/BCJ20160510
42. Yushchuk N, Vengerov Yu. *Infectious diseases: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media. 2009;1040. (in Russian)
43. Goloshubina V, Trukhan D, Bagisheva N. Disorders of intestinal microbiocenosis: topical aspects of terminology, clinic, prevention. *Russian Medical Journal.* 2020;12:17–22. (in Russian)
44. Trukhan D., Filimonov S. *Differential diagnosis of major gastroenterological syndromes and symptoms*. Moscow: Practical Medicine. 2016;177. (in Russian)
45. Gaziumarova L., Titov L., Klyuiko N. *Bacteriological diagnostics of intestinal dysbiosis: instructions for use. Registration number №086–0310 dated 19.03.2010.* (in Russian)
46. Ardatskaya M., Bel'mer S., Dobritsa V. Colon dysbacteriosis (dysbiosis): modern state of the problem, comprehensive diagnosis and treatment correction. *Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология.* 2015;117(5):13–50. (in Russian)
47. Kozlovsky A. *Intestinal dysbiosis in children: dietary and drug correction*. Minsk: TIRAS-N. 2014;28. (in Russian)
48. Ursova N. Modern approaches to the diagnosis and correction of intestinal dysbiosis in children. *Russian Medical Journal.* 2014;22(21):1492–1496. (in Russian)
49. Tidjani Alou M., Lagier J.-C., Raoult D. Diet influence on the gut microbiota and dysbiosis related to nutritional disorders. *Hum Microbiome J.* 2016;1:3–11.
50. Filippis F.D., Pellegrini N., Vannini L. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut.* 2016;65(11):1812–1821. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309957
51. Sakkas H., Bozidis P., Touzios C. Nutritional Status and the Influence of the Vegan Diet on the Gut Microbiota and Human Health. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(2):88. doi: 10.3390/medicina56020088
52. Simpson H.L. Campbell B.J. Review article: dietary fibre – microbiota interactions. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015;42(2):158–179. doi: 10.1111/apt.13248
53. Tokmalaev A. The use of enterosorbents in the treatment of acute intestinal infections. *Russian Medical Journal.* 2011;19(32):2096–2101. (in Russian)
54. Butorova L., Kalashnikova M., Krainikova N. Management of patients with acute diarrhea at the outpatient stage. *Doctor.* 2015;10:78–84. (in Russian)
55. Babayan M. Acute intestinal infections of mixed etiology in children. *Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология.* 2016;133(9):66–70. (in Russian)
56. Belousova E., Nikitina N. Diarrhea: a correct algorithm of doctor's actions. *Meditsinskiy sovet.* 2017;5:130–139. doi:10.21518/2079-701X-2017-15-130-139. (in Russian)
57. Butorova L., Tokmulina G., Plavnik T. Roman criteria IV irritable intestine syndrome: evolution of views on pathogenesis, diagnostics and treatment. *Attending physician.* 2017;3:61–67. (in Russian)
58. Zavgorodniaia E. Peculiarities of opportunistic pathogens landscape in the intestinal microbiota of children, depending on age and environmental factors. *Pediatrics.* 2017;96(6):81–87. doi: 10.24110/0031-403X-2017-96-6-81-87. (in Russian)
59. Tikunova N., Voroshilov N., Polygach O. Genetic Characteristics and Range of Antibacterial Activity of the Bacteriophages, which are a Part of manufactured Serie of Drugs – Pyobacteriophage Polyvalent Purified. *Epidemiology and vaccine prevention.* 2016;2(87):93–100. (in Russian)
60. Malkoch A., Belmer S. Prebiotics and their role in the formation of intestinal microflora. *Pediatrics.* 2009;87(4):111–115. (in Russian)
61. Sheveleva S., Kuvaeva I., Efimochkina N. Gut microbiome: from the reference of the norm to pathology. *Nutrition issues.* 2020;89(4):35–51. doi: 10.24411/0042-8833-2020-10040. (in Russian)
62. Ryabtseva S., Khramtsov A., Budkevich R. Physiological effects, mechanisms of action and application of lactulose. *Nutrition issues.* 2020;89(2):5–20. doi: 10.24411/0042-8833-2020-10012. (in Russian)
63. Khoroshilova I., Granitov V. Pro- and prebiotics in the treatment of infectious intestinal lesions. *Medical review. Science and practice.* 2016;1(5):20–24. (in Russian)
64. Drozdov V., Vorob'eva O., Astapovsky A. Probiotics in Pediatrics: How to Choose Effective and Safety Specimen for a Child. *Voprosy sovremennoi pediatrii.* 2019;18(4):277–284. doi: 10.15690/vsp.v18i4.2045. (in Russian)
65. Mazankova L., Rybalchenko O., Korniienko E. Probiotics in pediatrics: Pros and cons in the context of evidence-based medicine. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2016;1:16–26. (in Russian)
66. *World Gastroenterology Organization Global: Guidelines Probiotics and prebiotics – 2017* [electronic resource]. Available at: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english> (accessed 23.05.2022).
67. *FAO/WHO. Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food London, Ontario, Canada, April 30 and May 1, 2002* [electronic resource]. Available at: https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf (accessed 23.05.2022).