

Изменчивые и коварные респираторные инфекции: можно ли их предупредить?

О.В. Зайцева^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>, olga6505963@yandex.ru

Т.И. Рычкова¹, <https://orcid.org/0000-0002-9163-2390>, tatrychkova@gmail.com

Э.Э. Локшина¹, <https://orcid.org/0000-0001-6006-7846>, elokshina@yandex.ru

Н.К. Шумейко¹, <https://orcid.org/0000-0001-5115-6185>, shumnatalia@yandex.ru

Е.В. Куликова¹, <https://orcid.org/0000-0002-5141-0304>, ev_kulikova@mail.ru

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Детская городская клиническая больница святого Владимира; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3, корп. 1

Резюме

В практике педиатра среди всех выявляемых инфекционных заболеваний продолжают лидировать острые респираторные заболевания. Причины возникновения респираторных инфекций могут быть разнообразными. Важное значение имеет нормальная микрофлора как один из главных регуляторных факторов, способных обеспечить адаптацию детей к разным условиям жизни, которая является ответственной за поддержание гомеостаза и созревания иммунной системы. В настоящее время установлено, что здоровый микробиом ротовой полости является залогом соматического здоровья и одним из важных составляющих противоинфекционной защиты. Поэтому актуально и перспективно направление профилактики респираторных инфекций посредством применения пероральных пробиотиков. В статье приведен обзор результатов исследований эффективности и безопасности пробиотического штамма *Streptococcus salivarius* K12, обладающего ингибирующей активностью в отношении основных респираторных патогенов – *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. *S. salivarius* K12 продуцирует бактериоциноподобную ингибиторную субстанцию BLIS K12 (Bacteriocin-Like Inhibitory Substance), которая играет важную роль в сохранении естественной микрофлоры верхних дыхательных путей. Доказано, что применение *S. salivarius* K12 приводит к снижению степени колонизации слизистой оболочки ротоглотки патогенами, быстрому уменьшению клинических симптомов острых и хронических заболеваний лор-органов, профилактике острых респираторных заболеваний. Это объясняется тем, что прием *S. salivarius* K12 увеличивает количество интерферона γ в слюне, стимулируя адаптивный иммунитет против многих вирусных инфекций. *S. salivarius* K12 внесен в клинические рекомендации «Острый тонзиллофарингит» для профилактики рецидивов, а также восстановления нормобиоты слизистой оболочки ротоглотки после перенесенного заболевания.

Ключевые слова: острое респираторное заболевание, дети, микробиом полости рта, профилактика, пробиотики, *Streptococcus salivarius* K12

Для цитирования: Зайцева О.В., Рычкова Т.И., Локшина Э.Э., Шумейко Н.К., Куликова Е.В. Изменчивые и коварные респираторные инфекции: можно ли их предупредить? *Медицинский совет*. 2023;17(1):39–45. <https://doi.org/10.21518/ms2022-127>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Variable and insidious respiratory infections: can they be prevented?

Olga V. Zaytseva^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>, olga6505963@yandex.ru

Tatiana I. Rychkova¹, <https://orcid.org/0000-0002-9163-2390>, tatrychkova@gmail.com

Evelina E. Lokshina¹, <https://orcid.org/0000-0001-6006-7846>, elokshina@yandex.ru

Natalia K. Shumeiko¹, <https://orcid.org/0000-0001-5115-6185>, shumnatalia@yandex.ru

Elena V. Kulikova¹, <https://orcid.org/0000-0002-5141-0304>, ev_kulikova@mail.ru

¹ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

² Children's City Clinical Hospital of St. Vladimir; 1/3, Bldg. 1, Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia

Abstract

In the practice of a pediatrician, among all detected infectious diseases, acute respiratory infections (ARI) continue to lead. The causes of respiratory infections can be varied. Great importance is attached to the normal microflora, as one of the main regulatory factors that can ensure the adaptation of children to different living conditions, and is responsible for maintaining homeostasis and maturation of the immune system. It has now been established that a healthy oral microbiome is the key to somatic health, and one of the important components of anti-infective protection. Therefore, one of the promising areas for the

prevention of respiratory infections is the use of oral probiotics. The article provides an overview of findings from the studies on the efficacy and safety of the probiotic strain *Streptococcus salivarius* K12 showing inhibitory activities against the main respiratory pathogens – *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. *S. salivarius* K12 produces the bacteriocin-like inhibitory substance BLIS K12 (Bacteriocin-Like Inhibitory Substance), which plays an important role in maintaining the natural flora of the upper respiratory tract. It has been proven that the use of *S. salivarius* K12 results in a reduction of the level of pathogen colonization of the oropharyngeal mucosa, a rapid decline of the clinical symptoms of acute and chronic diseases of the ENT organs, and the prevention of acute respiratory diseases. The reason for this is that the intake of *S. salivarius* K12 increases the amount of interferon γ in saliva, stimulating the adaptive immunity against many viral infections. *S. salivarius* K12 is included in the clinical guideline on acute tonsillopharyngitis for the prevention of relapses, as well as the recovery of the normal biota of the oropharyngeal mucosa after disease.

Keywords: acute respiratory infections, children, oral microbiome, prevention, probiotics, *Streptococcus salivarius* K12

For citation: Zaytseva OV., Rychkova T.I., Lokshina E.E., Shumeiko N.K., Kulikova E.V. Variable and insidious respiratory infections: can they be prevented? *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(1):39–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-127>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время острые респираторные заболевания (ОРЗ) не потеряли своей актуальности, поскольку являются самой частой причиной обращения пациентов как к врачу-педиатру, так и к врачу общей практики. При этом дети болеют в 4 раза чаще, чем взрослые. Среди них чаще всего болеют острыми респираторными инфекциями дети дошкольного возраста, что может быть связано с началом посещений различных организованных коллективов и расширением инфекционных контактов. Частым и повторным ОРЗ у детей способствуют анатомо-физиологические особенности респираторного тракта в разные возрастные периоды, особенности формирования иммунной системы ребенка, в том числе наличие критических периодов, огромное разнообразие респираторных возбудителей, высокая трансмиссивность вирусных инфекций, отсутствие стойкого иммунитета после перенесенного заболевания, разнообразие серотипов пневмотропных бактерий (пневмококков, стафилококков, гемофильной палочки и др.).

Необходимо отметить, что проблема ОРЗ остается актуальной в ежедневной практике не только из-за их высокой частоты, но и, самое главное, из-за возможности развития тяжелых осложнений: вирусно-бактериальных (отиты, синуситы, пневмонии, менингиты), неотложных состояний (обструктивный ларингит, бронхообструктивный синдром), обострения хронических заболеваний. Кроме того, каждый эпизод ОРЗ наносит экономический ущерб как семьям, так и государству в целом. К прямым потерям относят средства, направленные на непосредственное оказание медицинской помощи пациенту (стоимость диагностики, лечения, госпитализации, заработная плата персонала), что может составлять до 25% от общих затрат. К косвенным потерям можно отнести утрату трудоспособности пациентов или их родителей, снижение производительности труда и некоторые другие факторы. Поэтому ОРЗ у детей, особенно с учетом продолжающейся пандемии новой коронавирусной инфекции, рассматривают более глобально – не только как медицинскую, но и как социально-экономическую проблему.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

К ОРЗ относят разнородные по этиологии и локализации поражения инфекционно-воспалительные заболевания с преимущественным поражением респираторного тракта, при этом имеющие схожие механизмы развития и общие клинические проявления, такие как кашель, насморк, боль в горле, лихорадка, симптомы интоксикации и некоторые другие.

Традиционно ОРЗ делят на заболевания верхних и нижних отделов респираторного тракта. К инфекционным заболеваниям верхних отделов дыхательных путей относят ринит, ринофарингит, фарингит, риносинусит и синусит, тонзиллит, отит, эпиглотит, к заболеваниям нижних отделов – трахеит, бронхит, пневмонию. Ларингит занимает промежуточное положение. Такое разделение не случайно, ведь лимфоидная ткань глотки и слизистые оболочки голосовых связок являются барьером на пути проникновения в нижние отделы дыхательных путей различных возбудителей, в норме колонизирующих носо- и ротоглотку.

Среди причин развития ОРЗ выделяют большое разнообразие патогенов: вирусы, бактерии, вирусно-бактериальные ассоциации, грибы. Однако основными возбудителями ОРЗ являются так называемые респираторные вирусы, которые составляют до 90% всех респираторных инфекций у детей. Вирусы имеют высокую тропность к эпителию дыхательных путей и способствуют их колонизации бактериями. Бактерии и атипичные микроорганизмы гораздо реже являются причиной развития ОРЗ, при этом некоторые из них относятся к представителям нормальной микрофлоры респираторного тракта. Значительная часть микробной флоры постоянно вегетирует в верхних отделах дыхательных путей, вызывая заболевание при попадании в их более глубокие отделы (чему чаще всего способствует вирусная инфекция) или при инфицировании новым для человека серотипом. Лишь в 10–15% случаев ОРЗ имеют бактериальную или вирусно-бактериальную природу.

РОЛЬ МИКРОБИОМА РОТОГЛОТКИ

У детей, особенно раннего возраста, микробиом, в том числе верхних дыхательных путей и ротоглотки, находится в процессе становления. Изучению формирования микробиома посвящено большое количество исследований [1].

В настоящее время выделяют два понятия – микробиота и микробиом. Микробиота – это сложная ассоциация всех микроорганизмов, населяющих тело человека, влияющих на жизнедеятельность друг друга и находящихся в постоянной ассоциации с организмом хозяина, в то время как микробиом – совокупность всех генов микроорганизмов.

Долгое время считалось, что первый акт микробной колонизации происходит при прохождении по родовым путям и при контакте с бактериями, находящимися во влагалище. Однако в настоящее время убедительно доказано, что первый контакт с бактериями начинается внутриутробно. Бактерии были выделены из плаценты, пуповины, амниотической жидкости, мекония и плодных оболочек [2].

В качестве дополнительного подтверждения пренатального бактериального контакта имеются данные о том, что бактериальная флора, выделенная из плаценты, генетически ближе к типам, присутствующим в ротоглотке матери (язык и миндалины), а не к типам бактерий, присутствующим во влагалище и кишечнике [3–5].

Попадание бактерий в плацентарную среду индуцирует иммунную толерантность в иммунной системе плода, способствуя развитию толерантности у младенца к материнской микробиоте, которая неизбежно переходит к новорожденному при родах и грудном вскармливании, играя важную роль в его здоровье. Эта иммунная толерантность должна сохраняться до взрослой жизни [6–8].

Таким образом, ребенок получает микрофлору матери в течение всей беременности, родов и грудного вскармливания. Доминирующий штамм микробиоты определяет метаболическое программирование спектра заболеваний в течение всей жизни. Важнейшая роль микрофлоры слизистых состоит в поддержании нормальной активности иммунной системы. Особое значение придается нормальной микрофлоре как одному из главных регуляторных факторов, способных обеспечить адаптацию детей к разным условиям жизни, и ответственной за поддержание гомеостаза и созревание иммунной системы, становление нейроэндокринной регуляции иммунного ответа. Дисбиотические нарушения в составе микробиоценозов основных биотопов организма (желудочно-кишечный тракт и носоглотка) являются предвестниками изменений в физиологическом статусе, связанных с хронической интоксикацией, развитием метаболических расстройств, аллергических воспалений, тканевой гипоксии, иммунных и нейрогуморальных нарушений [9, 10].

Лимфоэпителиальная глоточная система – важное звено противoinфекционной защиты и система формирования адекватных иммунных реакций. Микробиота носоглотки и полости рта играет важную роль в восприимчивости и тяжести инфекций дыхательных путей [11].

Раннее детство – это критический период для формирования микробиома и иммунных ответов ребенка, а ранняя колонизация патогенами предрасполагает к локальной и системной иммунной дисрегуляции [12]. В процессе роста и развития детей происходит активное изменение микробного биоценоза в разных локусах, при этом только к 5–8 годам микробиота по составу приближается к микробиоте взрослого человека. Однако если ребенок меняет место жительства (например, переезжает в другую климатическую зону) или начинает посещать детские организованные коллективы (сады, школы, группы развития) и т. п., то происходят существенные изменения в составе микробного пейзажа его носо- и ротоглотки, появляются и условно-патогенные микроорганизмы.

ПРОФИЛАКТИКА ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Профилактика респираторных инфекций включает комплекс мероприятий: снижение интенсивности антигенного воздействия вирулентной микрофлоры и повышение резистентности организма. Снизить вероятность заражения помогает ношение масок, частое мытье рук, ограничение посещений массовых мероприятий в эпидемический сезон. Эффективны методы элиминационно-ирригационной терапии физиологическим раствором NaCl или морской воды. Необычайно важна своевременная санация очагов хронической инфекции, которая проводится совместно с врачом-оториноларингологом и врачом-стоматологом.

Однако именно формирование собственного адекватного иммунного ответа считается самой лучшей профилактикой ОРЗ. Способствуют этому разнообразные программы закаливания, рациональный режим дня, вакцинация, грудное вскармливание на первом году жизни, полноценное питание, профилактика витамином D и оптимальный состав микробиоты, в том числе слизистых оболочек ротоглотки.

Пероральные пробиотики

Концепция применения пероральных пробиотиков в реальной клинической практике является перспективной [13–15], учитывая, что микрофлора, постоянно присутствующая в здоровом организме, – один из основных компонентов неспецифической защиты, в основе которой лежит конкурентное взаимодействие между родственными патогенными и непатогенными микроорганизмами. На сегодняшний день пробиотики, представляющие микрофлору кишечника и помогающие восстановить функции не только желудочно-кишечного тракта, но и других органов и систем, достаточно хорошо изучены и являются одними из основных препаратов в лечении антибиотик-ассоциированной диареи, синдрома раздраженного кишечника и т. д. [16]. В последнее время объектом пристального внимания становятся пробиотиколантибиотики, обладающие антимикробной активностью, в том числе в отношении резистентных к медикаментам микроорганизмов [17–21]. Лантибиотики – класс

пептидных антибиотиков, содержащих тиоэфирную аминокислоту лантионин и синтезируемых грамположительными бактериями (*Streptococcus*, *Streptomyces*) против других грамположительных бактерий – *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, грамотрицательных бактерий *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, а также грибов рода *Candida*.

Streptococcus salivarius – резидентный микроорганизм полости рта и глотки, не имеющий патогенных свойств. Пробиотический штамм *S. salivarius* K12, первоначально выделенный J.R. Tagg из глотки здорового новозеландского ребенка, который в течение нескольких лет ни разу не заболел ОРВИ, продуцирует лантибиотики саливарицины A2 и саливарицины B, обладающие ингибирующей активностью в отношении основных респираторных патогенов *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* у детей и взрослых, бактерицидными свойствами, безопасны для человека и не оказывают системного антибиотического действия [22–25].

S. salivarius – один из первых микроорганизмов, колонизирующий слизистые оболочки ротовой полости и носоглотки человека, передающиеся от матери путем заселения спинки языка и слизистой оболочки глотки новорожденных, в течение двух дней после рождения. Два наиболее хорошо изученных штамма – *S. salivarius* K12 и M18 – в настоящее время используются в качестве пробиотиков [26].

S. salivarius K12 как полезный микроорганизм обладает всеми необходимыми характеристиками пробиотика: отсутствие детерминант вирулентности, способность к колонизации, способность конкурентного вытеснения патогенного возбудителя [27].

Геном *S. salivarius* K12 и M18 был полностью секвенирован. Не было найдено какой-либо нуклеотидной последовательности, в которой содержалась бы информация о факторах патогенности и вирулентности [28].

S. salivarius K12 продуцирует бактериоциноподобную ингибиторную субстанцию BLIS K12 (Bacteriocin-Like Inhibitory Substance), которая играет важную роль в сохранении естественной микрофлоры верхних дыхательных путей, предупреждении роста респираторных патогенов и развитии бактериальных осложнений. После перорального приема пробиотический штамм *S. salivarius* K12 колонизирует полость рта, глотку и персистирует в течение 3 нед. после приема последней дозы [29, 30], также поддерживает микробный баланс полости рта, препятствуя размножению микроорганизмов, обуславливающих неприятный запах изо рта [31–37]. Штамм *S. salivarius* K12 обладает превосходным профилем чувствительности к антибиотикам и высокими характеристиками обеспечения безопасности, что было продемонстрировано в клинических и экспериментальных исследованиях [38–41].

Штамм *S. salivarius* K12 запатентован в 42 странах мира, включая США, страны Евросоюза, имеет международно признанный профиль безопасности GRAS (Generally Recognized As Safe) Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов

США (FDA), разрешающий его применение у детей с раннего возраста. В России пробиотик, содержащий штамм *S. salivarius* K12, известен под названием БактоБЛИС.

Применение *S. salivarius* K12 у пациентов с острыми респираторными инфекциями и рецидивирующими заболеваниями верхних дыхательных путей существенно снижает степень обсеменения слизистой оболочки ротоглотки патогенными микроорганизмами [39]. Отмечен выраженный профилактический эффект *S. salivarius* K12 у пациентов при рецидивирующей бактериальной инфекции – существенное уменьшение частоты стрептококковых тонзиллофарингитов, острых средних отитов на фоне его длительного применения [17, 18, 30, 40–42].

Основные показания для назначения пробиотического штамма *S. salivarius* K12 в составе препарата БактоБЛИС:

- восстановление функционального состояния микрофлоры ротовой полости (в том числе после окончания курса антибиотикотерапии);
- профилактика и снижение вероятности рецидивов бактериальных и вирусных осложнений инфекций дыхательных путей;
- облегчение симптомов острого фарингита, тонзиллита, острого среднего отита, хронического рецидивирующего тонзиллита/фарингита;
- профилактика острых респираторных инфекций;
- профилактика галитоза (запаха изо рта).

Сосательные таблетки БактоБЛИС эффективны в комплексном лечении дисбиоза полости рта и кандидоза, несмотря на то что BLIS штамма K12 не ингибирует рост *Candida* напрямую. Угнетение роста *Candida* происходит за счет создания препятствия адгезированию грибами эпителия полости рта.

БактоБЛИС производят в двух формах: таблетки для рассасывания (взрослым и детям с трехлетнего возраста) и саше (детям с полутора лет). Одна таблетка для рассасывания содержит не менее 1×10^9 колониеобразующих единиц *S. salivarius* K12. Кроме того, в состав БактоБЛИСа входят витамин D (200 МЕ) и фруктоолигосахариды – низкокалорийные углеводы, которые не усваиваются в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта, но стимулируют работу толстого кишечника, действуют как естественные пребиотики, способствуют росту полезной микрофлоры в кишечнике, активизируют полезные бактерии (*Lactobacillus* и *Bifidobacterium*), обеспечивают защиту от патогенных бактерий.

У БактоБЛИСа простая схема приема: 1 таблетка или 1 саше в сутки (на ночь перед сном после чистки зубов). После приема БактоБЛИСа не следует пить и есть в течение как минимум 30 мин. Курс от 30 до 90 дней. Учитывая, что очень малое количество людей способны продуцировать *S. salivarius* с высокой активностью BLIS K12, то курсовое назначение ротового пробиотика БактоБЛИС обоснованно.

Доказанная эффективность *S. salivarius* K12

По данным европейских исследований, дети, принимавшие *S. salivarius* K12 в течение 3 мес., по итогам года на 90% реже болели бактериальными и на 80%

реже – вирусными инфекциями по сравнению с аналогичным периодом предыдущего года и по сравнению с контрольной группой [18]. Это объясняется тем, что прием *S. salivarius* K12 увеличивает количество интерферона γ в слюне, стимулируя адаптивный иммунитет против многих вирусных инфекций. Учитывая, что для большинства вирусов и бактерий основным путем проникновения и заражения организма является полость рта и носа, то *S. salivarius* K12 способствует угнетению патогенных бактерий и восстановлению нормальной микрофлоры, выстилая слизистую ротоглотки и создавая барьерную защиту [42, 43].

Механизм действия *S. salivarius* K12 основывается на том, что штамм, колонизировав эпителий ротовой полости, уменьшает воспаление и стимулирует клетки хозяина отвечать на вирусную инфекцию, ограничивая ее распространение [28].

Один из последних систематических обзоров эффективности пробиотика *S. salivarius* K12 в отношении профилактики и лечения острого тонзиллофарингита, в который были включены 4 исследования с участием 1846 пациентов, подтверждает, что применение пробиотика *S. salivarius* K12 безопасно и сопровождается хорошей переносимостью [44].

S. salivarius K12 внесен в клинические рекомендации «Острый тонзиллофарингит» (2021) [45] для профилактики рецидивов, а также восстановления нормобиоты слизистой оболочки ротоглотки после перенесенного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОРЗ являются серьезной медико-социальной проблемой, в том числе в педиатрии. Их профилактика включает комплекс мероприятий, в том числе нормализацию состава микробиомы слизистых оболочек ротоглотки.

Пробиотический штамм *S. salivarius* K12 (БактоБЛИС) снижает степень колонизации слизистой оболочки ротоглотки патогенными микроорганизмами, обеспечивает профилактику острых респираторных инфекций, способствует клинически значимому регрессу симптомов острых и хронических заболеваний лор-органов. Препарат отличается хорошей переносимостью, безопасностью, отсутствием токсического действия, подтверждает антимикробную активность в отношении патогенной и условно-патогенной микрофлоры. Применение *S. salivarius* K12 в амбулаторно-поликлинической практике способствует восстановлению нарушенного микробиоценоза глотки, в том числе у часто болеющих детей и после антибактериальной терапии. Использование респираторных пробиотиков, подавляющих рост патогенной микрофлоры, с целью профилактики частых ОРЗ и (или) вторичной инфекции верхних дыхательных путей, а также в качестве возможной альтернативы антибиотикам представляется перспективным направлением, требующим, однако, дополнительных, плацебо-контролируемых исследований.



Поступила / Received 16.12.2022

Поступила после рецензирования / Revised 14.01.2023

Принята в печать / Accepted 19.01.2023

Список литературы / References

- Walsh T., Macey R., Riley P., Glenny A.M., Schwendicke F., Worthington H.V. et al. Imaging modalities to inform the detection and diagnosis of early caries. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;3(3):CD014545. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd014545>.
- Pujia A.M., Costacurta M., Fortunato L., Merra G., Cascapera S., Calvani M., Gratteri S. The probiotics in dentistry: a narrative review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(6):1405–1412. Available at: <https://www.european-review.org/article/12422>.
- Aagaard K., Ma J., Antony K.M., Ganu R., Petrosino J., Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med.* 2014;6(237):237ra65. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008599>.
- Bearfield C., Davenport E.S., Sivapathasundaram V., Allaker R.P. Possible association between amniotic fluid micro-organism infection and microflora in the mouth. *BJOG.* 2002;109(5):527–533. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2002.01349.x>.
- Jiménez E., Marín M.L., Martín R., Odriozola J.M., Olivares M., Xaus J. et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol.* 2008;159(3):187–193. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2007.12.007>.
- Rautava S., Collado M.C., Salminen S., Isolauri E. Probiotics modulate host-microbe interaction in the placenta and fetal gut: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neonatology.* 2012;102(3):178–184. <https://doi.org/10.1159/000339182>.
- Steel J.H., Malatos S., Kennea N., Edwards A.D., Miles L., Duggan P. et al. Bacteria and inflammatory cells in fetal membranes do not always cause preterm labor. *Pediatr Res.* 2005;57(3):404–411. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000153869.96337.90>.
- Stout M.J., Conlon B., Landeau M., Lee I., Bower C., Zhao Q. et al. Identification of intracellular bacteria in the basal plate of the human placenta in term and preterm gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(3):226.e1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.01.018>.
- Walton G.E., Gibson G.R., Hunter K.A. Mechanisms linking the human gut microbiome to prophylactic and treatment strategies for COVID-19. *Br J Nutr.* 2021;126(2):219–227. <https://doi.org/10.1017/S0007114520003980>.
- Wang Y., Li X., Ge T., Xiao Y., Liao Y., Cui Y. et al. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(31):e4509. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000004509>.
- Man W.H., van Houten M.A., Mérelle M.E., Vlieger A.M., Chu M.L.J.N., Jansen N.J.G. et al. Bacterial and viral respiratory tract microbiota and host characteristics in children with lower respiratory tract infections: a matched case-control study. *Lancet Respir Med.* 2019;7(5):417–426. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30449-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30449-1).
- Prescott S.L., Larcombe D.L., Logan A.C., West C., Burks W., Caraballo L. et al. The skin microbiome: impact of modern environments on skin ecology, barrier integrity, and systemic immune programming. *World Allergy Organ J.* 2017;10(1):29. <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0160-5>.
- Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Егиян С.С., Акопян Л.В. Возможности пробиотической терапии при хронических воспалительных заболеваниях ротоглотки. *Эффективная фармакотерапия.* 2022;18(4):24–28. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/vozmozhnosti_probioticheskoy_terapii_pri_khronicheskikh_vospalitelnykh_zabolevaniyakh_rotoglotki.html.
- Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Егиян С.С., Акопян Л.В. Possibilities of probiotic therapy in chronic inflammatory diseases of the oropharynx. *Effective Pharmacotherapy.* 2022;18(4):24–28. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/vozmozhnosti_probioticheskoy_terapii_pri_khronicheskikh_vospalitelnykh_zabolevaniyakh_rotoglotki.html.
- Burton J.P., Cowley S., Simon R.R., McKinney J., Wescombe P.A., Tagg J.R. Evaluation of safety and human tolerance of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Food Chem Toxicol.* 2011;49(9):2356–2364. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.06.038>.
- Wescombe P.A., Hale J.D., Heng N.C., Tagg J.R. Developing oral probiotics from *Streptococcus salivarius*. *Future Microbiol.* 2012;7(12):1355–1371. <https://doi.org/10.2217/fmb.12.113>.
- Hod K., Ringel Y. Probiotics in functional bowel disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016;30(1):89–97. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.01.003>.
- Di Pierro F., Colombo M., Giuliani M.G., Danza M.L., Basile I., Bollani T. et al. Effect of administration of *Streptococcus salivarius* K12 on the occurrence of streptococcal pharyngo-tonsillitis, scarlet fever and acute otitis media

- in 3 years old children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(21):4601–4606. Available at: <https://www.europeanreview.org/article/11696>.
18. Di Pierro F., Colombo M., Zanvit A., Risso P., Rottoli A.S. Use of Streptococcus salivarius K12 in the prevention of streptococcal and viral pharyngotonsillitis in children. *Drug Healthc Patient Saf*. 2014;6:15–20. <https://doi.org/10.2147/DHPS.S59665>.
 19. Di Pierro F., Campana A., Panatta M.L., et al. The use of Streptococcus salivarius K12 in attenuating PFAPA syndrome, a pilot study. *Altern Integr Med*. 2016;5(4):222. <https://doi.org/10.4172/2327-5162.1000222>.
 20. Sahl H.G., Bierbaum G. Lantibiotics: biosynthesis and biological activities of uniquely modified peptides from gram-positive bacteria. *Annu Rev Microbiol*. 1998;52:41–79. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.52.1.41>.
 21. Крючко Т.О., Ткаченко О.Я. Можливості застосування лантібіотиків у профілактиці рекурентних інфекцій верхніх дихальних шляхів у дітей. *Здоров'я ребенка*. 2017;12(8):13–18. Режим доступа: <http://pediatric.mif-ua.com/archive/article/45461>.
 22. Kryuchko T.O., Tkachenko O.Ya. Possibilities of using lantibiotics to prevent recurrent upper respiratory tract infections in children. *Child's Health*. 2017;12(8):13–18. (In Ukrainian). Available at: <http://pediatric.mif-ua.com/archive/article/45461>.
 22. Tagg J.R. Prevention of streptococcal pharyngitis by anti-Streptococcus pyogenes bacteriocin-like inhibitory substances (BLIS) produced by Streptococcus salivarius. *Indian J Med Res*. 2004;119(Suppl.):13–16. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15232154/>.
 23. Hyink O., Wescombe P.A., Upton M., Ragland N., Burton J.P., Tagg J.R. Salivaricin A2 and the novel lantibiotic salivaricin B are encoded at adjacent loci on a 190-kilobase transmissible megaplasmid in the oral probiotic strain Streptococcus salivarius K12. *Appl Environ Microbiol*. 2007;73(4):1107–1113. <https://doi.org/10.1128/AEM.02265-06>.
 24. Sharma S., Verma K.K. Skin and soft tissue infection. *Indian J Pediatr*. 2001;68(Suppl. 3):S46–50. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11980459/>.
 25. Wescombe P.A., Burton J.P., Cadieux P.A., Klesse N.A., Hyink O., Heng N.C. et al. Megaplasms encode differing combinations of lantibiotics in Streptococcus salivarius. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2006;90(3):269–280. <https://doi.org/10.1007/s10482-006-9081-y>.
 26. Stowik T.A. Contribution of Probiotics Streptococcus salivarius Strains K12 and M18 to Oral Health in Humans: A Review. *Honors Scholar Theses*. 2016:488. Available at: https://opencommons.uconn.edu/srhonors_theses/488.
 27. Пальчун В.Т., Крюков А.И., Магомедов М.М. (ред.). *Руководство по очаговой инфекции в оториноларингологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 224 с.
 28. Palchun V.T., Kryukov A.I., Magomedov M.M. (eds.). *Guide to focal infection in otorhinolaryngology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 224 p. (In Russ.)
 28. Abt M.C., Osborne L.C., Monticelli L.A., Doering T.A., Alenghat T., Sonnenberg G.F. et al. Commensal bacteria calibrate the activation threshold of innate antiviral immunity. *Immunity*. 2012;37(1):158–170. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.04.011>.
 29. Wescombe P.A., Heng N.C., Burton J.P., Tagg J.R. Something Old and Something New: An Update on the Amazing Repertoire of Bacteriocins Produced by Streptococcus salivarius. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2010;2(1):37–45. <https://doi.org/10.1007/s12602-009-9026-7>.
 30. Venekamp R.P., Burton M.J., van Dongen T.M., van der Heijden G.J., van Zon A., Schilder A.G. Antibiotics for otitis media with effusion in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(6):CD009163. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009163.pub3>.
 31. Horz H.P., Meinelt A., Houben B., Conrads G. Distribution and persistence of probiotic Streptococcus salivarius K12 in the human oral cavity as determined by real-time quantitative polymerase chain reaction. *Oral Microbiol Immunol*. 2007;22(2):126–130. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.2007.00334.x>.
 32. Power D.A., Burton J.P., Chilcott C.N., Dawes P.J., Tagg J.R. Preliminary investigations of the colonisation of upper respiratory tract tissues of infants using a paediatric formulation of the oral probiotic Streptococcus salivarius K12. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27(12):1261–1273. <https://doi.org/10.1007/s10096-008-0569-4>.
 33. Савлевич Е.Л., Дорошенко Н.Э., Жарких М.А., Маркус П.В., Герасимов А.Н. Коррекция галитоза при хронических воспалительных заболеваниях ротоглотки у взрослых. *Вестник оториноларингологии*. 2021;86(6):41–46. <https://doi.org/10.17116/otorino20218606141>.
 - Savlevich E.L., Doroshchenko N.E., Zharkikh M.A., Markus P.V., Gerasimov A.N. Correction of halitosis in chronic inflammatory diseases of the oropharynx in adults. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2021;86(6):41–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20218606141>.
 34. Гострый А.В., Симонова А.В., Михайлова Н.А., Снимщикова И.А., Осипов Г.А., Агафонов Б.В. и др. Хронический фарингит: этиология, патогенез, лечение. Новые подходы к оценке этиопатогенеза. *Архив внутренней медицины*. 2019;9(1):32–43. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-1-32-43>.
 34. Gostry A.V., Simonova A.V., Mikhailova N.A., Snimshchikova I.A., Osipov G.A., Agafonov B.V. et al. Chronic pharyngitis: etiology, pathogenesis, treatment. New approaches to the estimation of etiopathogenesis. *Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(1):32–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-1-32-43>.
 35. Kinberg S., Stein M., Zion N., Shaoul R. The gastrointestinal aspects of halitosis. *Can J Gastroenterol*. 2010;24(9):552–556. <https://doi.org/10.1155/2010/639704>.
 36. Kapoor U., Sharma G., Juneja M., Nagpal A. Halitosis: Current concepts on etiology, diagnosis and management. *Eur J Dent*. 2016;10(2):292–300. <https://doi.org/10.4103/1305-7456.178294>.
 37. Савлевич Е.Л., Симбирцев А.С., Чистякова Г.Н., Терехина К.Г., Баткалевич Н.А. Состояние системного и местного иммунитета при острых назофарингитах на фоне ОРВИ. *Терапия*. 2021;7(4):57–63. <https://doi.org/10.18565/therapy.2021.4.57-63>.
 37. Savlevich E.L., Simbirtsev A.S., Chistyakova G.N., Terekhina K.G., Batskalevich N.A. The state of systemic and local immunity in acute nasopharyngitis against the background of SARS. *Therapy*. 2021;7(4):57–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2021.4.57-63>.
 38. Burton J.P., Cowley S., Simon R.R., McKinney J., Wescombe P.A., Tagg J.R. Evaluation of safety and human tolerance of the oral probiotic Streptococcus salivarius K12: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Food Chem Toxicol*. 2011;49(9):2356–2364. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.06.038>.
 39. Burton J.P., Wescombe P.A., Moore C.J., Chilcott C.N., Tagg J.R. Safety assessment of the oral cavity probiotic Streptococcus salivarius K12. *Appl Environ Microbiol*. 2006;72(4):3050–3053. <https://doi.org/10.1128/AEM.72.4.3050-3053.2006>.
 40. Gregori G., Righi O., Risso P., Boiardi G., Demuru G., Ferzetti A. et al. Reduction of group A beta-hemolytic streptococcus pharyngo-tonsillar infections associated with use of the oral probiotic Streptococcus salivarius K12: a retrospective observational study. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:87–92. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S96134>.
 41. Di Pierro F., Di Pasquale D., Di Cicco M. Oral use of Streptococcus salivarius K12 in children with secretory otitis media: preliminary results of a pilot, uncontrolled study. *Int J Gen Med*. 2015;8:303–308. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S92488>.
 42. Di Pierro F., Adami T., Rapacioli G., Giardini N., Streitberger C. Clinical evaluation of the oral probiotic Streptococcus salivarius K12 in the prevention of recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by Streptococcus pyogenes in adults. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13(3):339–343. <https://doi.org/10.1517/14712598.2013.758711>.
 43. Di Pierro F., Donato G., Fomia F., Adami T., Careddu D., Cassandro C., Albero R. Preliminary pediatric clinical evaluation of the oral probiotic Streptococcus salivarius K12 in preventing recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by Streptococcus pyogenes and recurrent acute otitis media. *Int J Gen Med*. 2012;5:991–997. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S38859>.
 44. Wilcox C.R., Stuart B., Leaver H., Lown M., Willcox M. et al. Effectiveness of the probiotic Streptococcus salivarius K12 for the treatment and/or prevention of sore throat: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(6):673–680. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.12.031>.
 45. Дайхес Н.А., Баранов А.А., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Козлов Р.С., Поляков Д.П. и др. *Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит): клинические рекомендации*. М.; 2021. 51 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/306_2.
 - Daikhes N.A., Baranov A.A., Lobzin Yu.V., Namazova-Baranova L.S., Kozlov R.S., Polyakov D.P. et al. *Acute tonsillitis and pharyngitis (Acute tonsillopharyngitis): clinical guidelines*. Moscow; 2021. 51 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/306_2.

Информация об авторах:

Зайцева Ольга Витальевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; врач приемного отделения – врач-педиатр, Детская городская клиническая больница святого Владимира; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3, корп. 1; olga6505963@yandex.ru

Рычкова Татьяна Ивановна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; tatyrychkova@gmail.com

Локшина Эвелина Эдуардовна, к.м.н., профессор кафедры педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; elokshina@yandex.ru

Шумейко Наталья Константиновна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, заведующий учебной частью факультета дополнительного профессионального образования, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; shumnatalia@yandex.ru

Куликова Елена Вильевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, заведующий учебной частью, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ev_kulikova@mail.ru

Information about the authors:

Olga V. Zaytseva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; Doctor of the Admission Department – Pediatrician, Children's City Clinical Hospital of St. Vladimir; 1/3, Bldg. 1, Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia; olga6505963@yandex.ru

Tatiana I. Rychkova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; tatrychkova@gmail.com

Evelina E. Lokshina, Cand. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatrics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; elokshina@yandex.ru

Natalia K. Shumeiko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Head of the Academic Department of the Faculty of Additional Professional Education, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; shumnatalia@yandex.ru

Elena V. Kulikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Head of the Academic Department, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; ev_kulikova@mail.ru