

Ильченко С.И., Фиалковская А.А., Можейко Т.В.
Днепропетровская медицинская академия, Днепр, Украина

Ilchenko S., Fialkovska A., Mozheiko T.
Dnipropetrovsk Medical Academy, Dnipro, Ukraine

О профилактике рекуррентных респираторных заболеваний у детей с микроаспирационным синдромом*

Prevention of Recurrent Respiratory Diseases in Children with Microaspiration Syndrome

Резюме

Цель. Изучить эффективность применения респираторного (для верхних дыхательных путей) пробиотика Бактоблис (*Streptococcus salivarius* K12) для профилактики рекуррентных респираторных заболеваний у детей с синдромом микроаспирации.

Материалы и методы. Изучены и проанализированы клинические и бактериологические данные до и после применения респираторного пробиотика в группе детей с микроаспирационным синдромом, имеющих в анамнезе рекуррентные респираторные заболевания.

Результаты и обсуждение. Применение пробиотика Бактоблис (*Streptococcus salivarius* K12) у детей с микроаспирационным синдромом оказало выраженный положительный эффект на микробиом слизистых оболочек верхних дыхательных путей; уменьшилась частота респираторных заболеваний и их продолжительность.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о возможности применения Бактоблис (*Streptococcus salivarius* K12) у детей с синдромом микроаспирации для профилактики рекуррентных инфекций респираторного тракта.

Ключевые слова: дети, микроаспирационный синдром, респираторный пробиотик Бактоблис (*Streptococcus salivarius* K12).

Abstract

Purpose. To study the effectiveness of respiratory probiotic Bactoblis (*Streptococcus salivarius* K12) for prevention of recurrent respiratory diseases in children with microaspiration syndrome.

Materials and methods. Clinical and bacteriological data were studied and analyzed before and after use of respiratory probiotic in groups of children with microaspiration syndromes, who have a history of recurrent respiratory diseases.

Results and discussion. The use of the probiotic Bactoblis (*Streptococcus salivarius* K12) in children with microaspiration syndrome had a pronounced positive effect on the microbiome of the upper respiratory tract, which was characterized by decrease of the frequency and duration of acute respiratory diseases.

* На правах рекламы.

Conclusion. The results indicate the possibility of using Bactoblis (*Streptococcus salivarius* K12) in children with microaspiration syndrome for prevention of recurrent respiratory diseases.

Keywords: children, microaspiration syndrome, respiratory probiotic Bactoblis (*Streptococcus salivarius* K12).

■ ВВЕДЕНИЕ

Слизистая оболочка верхних дыхательных путей (ВДП) представляет собой первую линию защиты организма от разнообразных патогенных факторов окружающей среды, таких как вирусные, бактериальные, грибковые инфекции, химические и физические раздражители и загрязнения [1]. Устойчивость слизистых оболочек к микробному заражению обеспечивается механизмом колонизационной резистентности, которая обусловлена способностью некоторых представителей нормальной микрофлоры препятствовать адгезии патогенных и условно-патогенных возбудителей инфекционных заболеваний. Другой механизм создания колонизационной резистентности связан с синтезом индигенными микроорганизмами ряда веществ, подавляющих рост и размножение патогенов, а также конкуренцией с патогенными микроорганизмами за источники питания [2].

Бактериальные сообщества на слизистых оболочках дыхательных путей представлены в виде биопленок. Благодаря этому они формируют мощный защитный барьер. Современные исследования микробиома носа, глотки и миндалин лимфоидного глоточного кольца у детей показали присутствие пяти основных бактериальных филумов: Proteobacteria (64%), Firmicutes (21%), Bacteroidetes (11%), Actinobacteria (3%) и Fusobacteria (1,4%) [3, 4]. Доказано, что микробиоценоз ВДП изменяется с возрастом, а начинает формироваться в перинатальный и неонатальный периоды, в том числе и за счет приобретения микрофлоры родовых путей матери. Непосредственно после рождения поверхность слизистой оболочки дыхательных путей новорожденных быстро заселяется различными микроорганизмами, которые превращаются в специфические бактериальные сообщества. В течение первых месяцев или лет жизни эти сообщества очень динамичны и находятся под сильным влиянием факторов окружающей среды, включая тип питания, сезон года, применение антибиотиков [5]. Кроме того, анатомо-физиологические особенности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), морфофункциональная незрелость механизмов регуляции его сфинктерного аппарата, несовершенство моторики, нарушения режима и техники кормлений у детей раннего возраста являются причиной срыгиваний [2, 6] и могут препятствовать возрастному становлению микробиома ВДП и приводить к срыву нормальных процессов созревания лимфоэпителиальной глоточной системы. Вышеуказанные процессы сопровождаются нарушением иммунной функции небных миндалин и других лимфоидных образований глотки, что отражается на естественной резистентности и специфической иммунной защите прежде всего дыхательных путей, а также организма ребенка в целом, являясь фактором риска развития рекуррентных респираторных заболеваний [7].

Особую группу представляют дети с перинатальной патологией центральной нервной системы (ЦНС) в анамнезе. У них часто развивается длительный микроаспирационный синдром, обусловленный функциональным или органическим поражением рефлекторной дуги, ответственной за защитные реакции верхних и нижних дыхательных путей с угнетением глоточного и кашлевого рефлексов, дисфагией. Микроаспирация ведет к химическому повреждению слизистой оболочки респираторного тракта, размножению бактериальной флоры (нередко кишечной), проникновению ее в нижние дыхательные пути и влияет на особенности течения бронхолегочной патологии, приводя к развитию затяжного бактериального или рецидивирующего бронхита и пневмонии [8]. Это в свою очередь требует назначения повторных курсов антибиотиков. Однако и при бактериальных процессах повторные курсы антибиотикотерапии не полностью решают проблему, так как не предотвращают развитие рецидивов и часто формируют антибиотикорезистентность к штаммам бактерий [9]. Это обуславливает необходимость поиска новых эффективных средств, которые рассматриваются как альтернатива антибиотикотерапии у детей.

В последние годы внимание и врачей, и пациентов привлекают лекарственные препараты, которые содержат полезные живые микроорганизмы – пробиотики [10]. Большинство применяемых в клинической практике пробиотиков было разработано для желудочно-кишечного тракта, однако появились и новые пробиотические штаммы для других частей организма человека, в том числе и полости рта. Представителем данной группы пробиотиков является *Streptococcus salivarius* K12 (SsK12; Bacteriocin-Like Inhibitory Substances K12 – BLIS K12). *S. salivarius* – это микроорганизм, который одним из первых колонизирует полость рта человека и сохраняется там в качестве доминирующего представителя нормальной микробиоты ротовой полости на протяжении всей жизни. В слюне *S. salivarius* обычно присутствует в количестве до 1×10^7 КОЕ/мл, что соответствует ежедневному поступлению в организм примерно 10^{10} КОЕ [11]. Действие *Streptococcus salivarius* K12 осуществляется за счет колонизации им ротовой полости и носоглотки. *Streptococcus salivarius* K12 конкурирует с патогенной микрофлорой за питательные среды и способствует ее вытеснению. Причем данный эффект сохраняется длительный период после приема последней дозы. Кроме того, *Streptococcus salivarius* K12 синтезирует саливарицины, являющиеся природными антибактериальными веществами. *Streptococcus salivarius* K12 имеет доказанную эффективность в отношении *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, являющихся одними из основных этиологических факторов бактериальных инфекций респираторного тракта у детей [12, 13]. На сегодня проведено значительное количество клинических исследований по безопасности и эффективности применения штамма *Streptococcus salivarius* K12 у детей. Было подтверждено отсутствие у него известных факторов вирулентности стрептококка и детерминант антибиотикорезистентности; установлена низкая предрасположенность к мутагенности; проведены исследования острой и подострой токсичности у крыс; изучено использование высоких доз штамма у человека. Результаты этих исследований позволили в США присвоить штамму *Streptococcus salivarius* K12 GRAS-статус [14, 15].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эффективность применения респираторного пробиотика Бактоблис (*Streptococcus salivarius* K12) для профилактики рекуррентных респираторных заболеваний у детей с микроаспирационным синдромом.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели было проведено комплексное обследование 46 детей в возрасте от 6 месяцев до 7 лет. Первую группу составили 18 детей с микроаспирационным синдромом, имеющих в анамнезе затяжные и рецидивирующие бронхиты (средний возраст – $4,60 \pm 0,04$ года), во вторую группу вошли 28 детей со срыгиваниями, имеющие в анамнезе 2 и более острых респираторных заболевания ВДП в году (средний возраст – $1,15 \pm 0,39$ года).

Критериями включения в исследование были: рекуррентные острые респираторные заболевания на фоне микроаспирационного синдрома, наличие синдрома срыгивания в возрасте старше 6 месяцев в анамнезе (первая группа) и/или в настоящее время (вторая группа). Критериями исключения были: тяжелые органические поражения центральной нервной системы, наследственная и врожденная патология ЖКТ и бронхолегочной системы, острые воспалительные процессы ЖКТ, иммунодефицитные состояния, аутоиммунные заболевания.

Исследование включало детальный сбор анамнеза и объективное обследование детей. Для диагностики синдрома срыгивания использовали пятибалльную шкалу, рекомендованную экспертами ESPGHAN [16]. По данной шкале отсутствие срыгиваний оценивали в 0 баллов, менее 5 срыгиваний в сутки объемом не более 3 мл – 1 балл, более 5 срыгиваний в сутки объемом более 3 мл – 2 балла, более 5 срыгиваний в сутки объемом до $\frac{1}{2}$ количества пищи, введенной за одно кормление, не чаще чем в половине приемов пищи – 3 балла, срыгивание небольшого объема в течение 30 минут и дольше после каждого кормления – 4 балла, срыгивание от $\frac{1}{2}$ до полного объема пищи, введенной во время кормления, не менее чем в половине случаев кормлений – 5 баллов. Для диагностики микроаспирации использовали клинико-анамнестические критерии и лабораторно-инструментальные методы (в том числе цитологическое исследование мокроты, фиброэзофагогастроскопию). У всех пациентов изучали микробиологический состав ротоглотки. Сбор биоматериала осуществляли утром натощак после туалета ротовой полости с использованием одноразовых стерильных герметичных контейнеров. Клинические образцы доставляли в лабораторию в течение часа после забора материала и засеивали на готовые питательные среды, изготовленные в заводских условиях. Для диагностики стрептококковой инфекции использовали экспресс-тест Streptatest (Dectra Pharm, Франция) и иммунохроматографический анализ. Микробиологическое исследование проводилось всем детям до и после месячного курса применения респираторного пробиотика Бактоблис (*Streptococcus salivarius* K12), который принимался по схеме, указанной в инструкции (рассасывание по 1 саше 1 раз в день непосредственно перед сном) в течение 30 дней (два курса с интервалом в 3 месяца). В состав 1 пакетика-саше (1,5 г) входит пробиотический

штамм *Streptococcus salivarius* K12 (не меньше 1 млрд КОЕ), а также витамин ДЗ – 8 мкг (320 МЕ). Данная форма выпуска позволяет применять его у детей начиная с 6-месячного возраста, а наличие витамина ДЗ способствует активации антибактериальной и противовирусной защиты.

Катамнестическое наблюдение длилось в течение 6 месяцев. Эффективность профилактического курса определяли по частоте эпизодов и длительности острых респираторных инфекций у обследованных пациентов.

Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа Statistica 6.1 (серийный номер – AGAR909E415822FA). Оценивались количественные и качественные показатели. При нормальном распределении значений параметров определяли среднearифметическое значение (M) и стандартное отклонение (SD). Достоверность различий количественных признаков определяли по t-критерию Стьюдента, качественных – по критерию Хи-квадрат (χ^2) Пирсона и точному критерию Фишера (F). Наличие и плотность взаимосвязей между исследуемыми параметрами устанавливались по результатам корреляционного анализа Спирмена (r). Результаты считали статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным анамнеза обследованных пациентов установлено, что все дети первой группы на первом году жизни наблюдались неврологом по поводу перинатального гипоксического поражения центральной нервной системы. В состоянии легкой асфиксии родилось 11,1% детей, средней степени тяжести – 77,8%, тяжелой – 6,7%. Синдром срыгивания наблюдался с рождения у всех детей данной группы, старше шести месяцев (со слов родителей) – у 11 из 18 детей (61,1%). Респираторная патология у пациентов первой группы характеризовалась повторными острыми бронхитами, средняя частота которых за год составила $3,9 \pm 1,2$, и их затяжным течением (средняя продолжительность бронхитов $1,5 \pm 0,1$ мес.). Среди главных причин микроаспирации у детей из данной группы были гастроэзофагеальный рефлюкс (38,9%), постназальное затекание (22,2%), а также нарушения техники кормления (27,7%). К ятрогенным причинам развития микроаспирации приводили нарушения техники ингаляций и промывания носа (11,1%).

Во второй группе по текущим жалобам и анамнестическим данным синдром срыгивания фиксировался у всех детей, однако на момент данного исследования выраженные проявления синдрома были у 71,4% детей (n=20). Средняя интенсивность срыгиваний в группе составила $3,1 \pm 0,8$ балла. Течение раннего неонатального периода характеризовалось наличием поражений ЦНС гипоксически-ишемического генеза в 75,0% случаев. По данным корреляционного анализа установлена достоверная связь между характером синдрома срыгивания и перенесенным токсикозом беременности матерью ребенка ($r = -0,39$, $p < 0,05$). Нарушения в технике кормления отмечались у 13 (46,4%) детей. Респираторная патология у этих детей характеризовалась повторными острыми заболеваниями ВДП, средняя частота которых за год составила $3,7 \pm 0,7$.

Результаты бактериологического исследования (см. рисунок) показали, что у детей с микроаспирационным синдромом в микробиоме ротоглотки преобладали грамотрицательные микроорганизмы (44,5%).

При этом чаще всего встречались представители кишечной условно-патогенной микрофлоры: *Klebsiella pneumoniae* (22,2%), *Proteus vulgaris* и *Proteus spp.* (16,7%), реже – *Escherichia coli* (5,6%). У 38,9% пациентов были выделены дрожжеподобные грибы рода *Candida*.

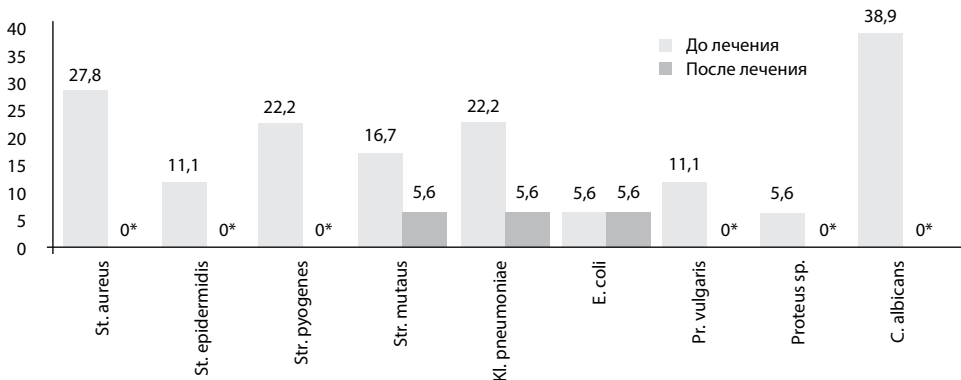
У детей второй группы в микробиоме ротоглотки преобладала в основном грамположительная флора: в 46,4% случаев высевался *Staphylococcus aureus* и в 35,7% – *Streptococcus pyogenes*.

Применение пробиотика Бактоблис (*Streptococcus salivarius* K12) в течение двух повторных курсов по 30 дней с интервалом в 3 месяца у детей первой группы оказало положительный эффект на состав микробиома слизистой оболочки ВДП, который характеризовался достоверным уменьшением ее колонизации *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, элиминацией *Proteus vulgaris* и *Proteus spp.*, *Candida albicans*, а также тенденцией к снижению *Klebsiella pneumoniae* (см. рисунок).

При анализе полученных данных по профилактике повторных эпизодов респираторных заболеваний было установлено, что у детей с микроаспирационным синдромом, получавших Бактоблис (*Streptococcus salivarius* K12), в 1,6 раза уменьшилась их частота (с $3,9 \pm 1,2$ до $2,4 \pm 1,1$; $p < 0,05$) и в 1,5 раза их продолжительность (с $1,5 \pm 0,1$ мес. до $1,0 \pm 0,5$ мес., $p < 0,05$).

Оценивая переносимость продукта, следует отметить отсутствие побочных реакций при его назначении, что характеризует его высокий профиль безопасности. Однократное применение и хорошие органолептические свойства продукта способствуют высокому комплаенсу детей к терапии.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что у детей с синдромом микроаспирации наблюдаются нарушения микробиома слизистых ВДП, что, вероятно, повышает риск развития и усугубляет клиническое течение рекуррентных респираторных заболеваний. По результатам микробиологического исследования у таких пациентов в микробиоме ВДП доминирующей является кишечная условно-патогенная микрофлора (*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* и *Proteus spp.*), а также дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Кроме того, анализ



Микробиом слизистых оболочек верхних дыхательных путей у детей первой группы до и после профилактического курса применения Бактоблис (*Streptococcus salivarius* K12)

Примечание: * достоверность различий до и после лечения ($p < 0,05$).

анамнеза в данной группе детей позволил выявить наличие срыгиваний до 3-летнего возраста.

Учитывая то, что синдром срыгивания может быть фактором риска развития микроаспирационного синдрома, а также изменений спектра микробиоты ВДП, целесообразным является их профилактика. В этой связи рекомендуется применение пробиотического штамма *Streptococcus salivarius* K12 у детей для восстановления колонизационной резистентности биотопа и уменьшения частоты и продолжительности эпизодов острых респираторных заболеваний.

В настоящее время опубликованы результаты ряда исследований, подтверждающих эффективность *Streptococcus salivarius* K12 для профилактики инфекций ВДП и лор-органов. Так, Di Pierro F. и соавт. в многоцентровом открытом рандомизированном клиническом исследовании с участием 222 детей в возрасте 33–45 месяцев показали, что профилактическое назначение *S. salivarius* K12 способствует уменьшению частоты возникновения тонзиллофарингита и острого среднего отита, что может приводить к снижению частоты назначения антибактериальных препаратов и сдерживать рост антибиотикорезистентности [17]. При этом высокая профилактическая эффективность *Streptococcus salivarius* K12 сохранялась на протяжении не менее 3 месяцев после окончания приема пробиотика. Высокая эффективность *S. salivarius* K12 для профилактики респираторных инфекций у детей была продемонстрирована в исследовании с участием 124 детей в возрасте 3–10 лет. Во время приема *Streptococcus salivarius* K12 и в течение периода последующего наблюдения частота инфекций дыхательных путей у детей была достоверно ниже, чем у детей в контрольной группе [18]. Применение *Streptococcus salivarius* K12 может рассматриваться и как эффективная мера профилактики развития кандидоза полости рта, в первую очередь после курса антибактериальной терапии. В исследовании Ishijima S.A. (2012) было установлено прямое защитное действие SsK12 в отношении *Candida albicans* после перорального применения пробиотика. Показано, что SsK12 преимущественно связывается с мицелием *C. albicans* и предотвращает прикрепление кандид к поверхностям [19].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При клинически подтвержденном синдроме микроаспирации у детей назначение респираторного пробиотического штамма *Streptococcus salivarius* K12 (Бактоблис) может быть перспективным в профилактике рецидивов инфекции респираторного тракта и в снижении частоты назначения антибактериальных препаратов в данной группе пациентов. Дети раннего возраста с синдромом срыгивания являются группой риска по возникновению микроаспирационного синдрома и рекуррентных респираторных заболеваний. Учитывая то, что после орального приема *Streptococcus salivarius* K12 сохраняется длительное время, назначение профилактических курсов данного орального пробиотика является рациональным и обоснованным для сохранения здорового микробиома слизистых оболочек ВДП.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Shevchik E., Nikiforova G., Bidanova D. (2016) Topicheskaia terapiia vospalitelnykh zabolovaniy glotki [Topical therapy of inflammatory pharyngeal diseases]. *Medical Council (Meditsinskiy sovet)*, no 18, pp. 121–123.
2. Koreniuk O. (2018) Narusheniya mikrobioty dyhatelnykh putey u detey s respiratornymi zabolovaniyami (obzor literatury) [Disorders of respiratory tract microbiota in children with respiratory diseases (literary review)]. *Child's health*, vol. 13, no 5, pp. 506–515. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.5.2018.141569>.
3. Bogaert D., Keijsers B., Huse S., Rossen J., Veenhoven R., van Gils E., Bruin J., Montijn R., Bonten M., Sanders E. (2011) Variability and diversity of nasopharyngeal microbiota in children: a metagenomic analysis. *PLoS One*, vol. 6(2), pp. 17035–17043.
4. Shabal'dina E., Shabal'din A. Sovremennyye predstavleniya o disbioze verkhnykh dyhatelnykh putey u detey [Upper respiratory dysbiosis in children]. *Fundamental and clinical medicine*, vol. 2, no 1, pp. 65–74.
5. Astrid A.T.M. Bosch, Wouter A.A. de Steenhuijsen Piters, Marlies A. van Houten, Mei Ling J.N. Chu, Giske Biesbroek, Jolanda Kool, Paula Pernet, Pieter-Kees C.M. de Groot, Marinus J.C. Eijkemans, Bart J.F. Keijsers, Elisabeth A.M. Sanders, Debby Bogaert (2017) Maturation of the Infant Respiratory Microbiota, Environmental Drivers and Health Consequences. A Prospective Cohort Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 196, no 12, pp. 1582–1590.
6. Bryksina E. (2014) Disfunktsiya verkhnykh otdelov zheludochno-kishechnogo trakta u novorozhdennykh v aspekte vzaimosvjazi s mikroaspiratsiej zheludochnogo soderzhimogo [Dysfunction of the upper gastrointestinal tract in newborns in the aspect of interrelation with microaspiration of gastric contents]. *Neonatology: News, Opinions, Training*, no 4, pp. 48–54.
7. Shovkun V., Vasilyeva L., Lutovina O., Bragina L. (2011) Rol' disbiozov kishechnika i rotoglotki v formirovaniy kontingenta chasto i dlitel'no bolejuushih respiratornymi zabolovaniyami detey rannego vozrasta [The role of stomatopharynx dysbiosis in formation of susceptibility to frequent respiratory diseases in young children]. *Medical Herald of the South of Russia*, no 4, pp. 48–53.
8. Ilchenko S., Mishina N., Fialkovska A., Zhukova L. Osobennosti mikrobnogo «pejzazha» verkhnykh dyhatel'nykh putey u detey s mikroaspiratsionnym sindromom na fone porazheniya central'noj nervnoj sistemy [Features of the microbial "landscape" of the upper respiratory tract in children with microaspiration syndrome on the background of damage to the central nervous system]. *Child's health*, vol. 13, no 8, pp. 749–753. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.13.8.2018.154155>.
9. Okhotnikova E., Rudenko S., Kolomiets E. (2013) Rekurrentnyye infektsii respiratornogo trakta u detey i ih immunoprofilaktika v svete sovremennykh predstavlenij ob immunomodulirujushhej aktivnosti immunotropnykh preparatov [Recurrent respiratory tract infections in children and their immunoprophylaxis in the light of modern ideas about immunomodulatory activity of immunotropic preparations]. *Sovremennaya pediatriya*, no 1 (49), pp. 42–5.
10. Beketova G., Savinova E., Bolshakova G. (2019). Mikrobiom i probiotiki: chto novogo? Antimikrobnaja aktivnost' multikomponentnogo sinbiotika (rezul'taty sravnitel'nogo jeksperimental'nogo issledovaniya) [Microbiome and Probiotics: What Is New? Antimicrobial Activity of Multicomponent Synbiotic (Results of Comparative Experimental Research)]. *Pediatrija. Vostochnaja Evropa*, vol. 7, no 2, pp. 242–249.
11. Andreeva I., Stetsiouk O. (2019). Novyy probioticheskiy shtamm Streptococcus salivarius K12 v klinicheskoj praktike [New probiotic strain Streptococcus salivarius K12 in clinical practice]. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 21, no 2, pp. 92–99. doi: [10.36488/cm.2019.2.92-99](https://doi.org/10.36488/cm.2019.2.92-99).
12. Di Piero F., Rizzo P., Poggi E., Timitilli A., Bolloli S., Bruno M., Caneva E., Campus R., Giannattasio A. (2018) Use of Streptococcus salivarius K12 to reduce the incidence of pharyngo-tonsillitis and acute otitis media in children: a retrospective analysis in not-recurrent pediatric subjects. *Minerva Pediatrica*, no 70 (3), pp. 240–245. doi: [10.23736/S0026-4946.18.05182-4](https://doi.org/10.23736/S0026-4946.18.05182-4).
13. Ilchenko S., Fialkovska A., Ivanus S. (2019). Effektivnost' primeneniya respiratornogo probiotika Streptococcus salivarius K12 dlja korrektsii disbioticheskikh narushenij rotovoj polosti u detey s juvenil'nyim revmatoidnym artritom [Effectiveness of respiratory probiotic Streptococcus salivarius K12 in dysbiotic disorders of oral cavity in children with juvenile rheumatoid arthritis]. *Klinichna immunohiia. Alerholohiia. Infektolohiia*, no 3 (116), pp. 30–34.
14. Burton J.P., Chilcott C.N., Wescombe P.A., Tagg J.R. (2010). Extended safety data for the oral cavity probiotic Streptococcus salivarius K12. *Probiotics Antimicrob Proteins*, no 2, pp. 135–144. doi: [10.1007/s12602-010-9045-4](https://doi.org/10.1007/s12602-010-9045-4).
15. Burton J.P., Cowley S., Simon R.R., McKinney J., Wescombe P.A., Tagg J.R. (2011). Evaluation of safety and human tolerance of the oral probiotic Streptococcus salivarius K12: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Food Chem Toxicol.*, no 49, pp 2356–2364. doi: [10.1016/j.fct.2011.06.038](https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.06.038).
16. Shadrin O.H., Niankovskiy S.L., Beketova H.V. (2016) Osoblyvosti diahnozyky ta pidkhydy do likuvanno-profilaktychnoho kharchuvannia ditei rannoho viku z funktsionalnymy rozladamy travnoi systemy: metod. rekomendatsii [Peculiarities of diagnostics and approaches to therapeutic and prophylactic nutrition of young children with functional disorders of the digestive system: methodical recommendations]. K.: TOV «Liudy v bilomu», 28 p. (in Ukrainian)
17. Di Piero F., Rizzo P., Poggi E., Timitilli A., Bolloli S., Bruno M., Caneva E., Campus R., Giannattasio A. (2018) Use of Streptococcus salivarius K12 to reduce the incidence of pharyngo-tonsillitis and acute otitis media in children: a retrospective analysis in not-recurrent pediatric subjects. *Minerva Pediatrica*, no 70, pp. 240–245. doi: [10.23736/S0026-4946.18.05182-4](https://doi.org/10.23736/S0026-4946.18.05182-4).
18. Di Piero F., Colombo M., Zanvit A., Rottoli A.S. (2016) Positive clinical outcomes derived from using Streptococcus salivarius K12 to prevent streptococcal pharyngotonsillitis in children: a pilot investigation. *Drug Healthc Patient Saf.*, no 8, pp. 77–81. doi: [10.2147/DHPS.S117214](https://doi.org/10.2147/DHPS.S117214).
19. Ishijima S.A., Hayama K., Burton J.P., Reid G., Okada M., Matsushita Y., Abe S. (2012) Effect of Streptococcus salivarius K12 on the in vitro growth of Candida albicans and its protective effect in an oral candidiasis model. *Appl Environ Microbiol.*, no 78, pp. 2190–2199. doi: [10.1128/AEM.07055-11](https://doi.org/10.1128/AEM.07055-11).

Поступила/Received: 30.10.2019

Контакты/Contacts: ilchensv@gmail.com