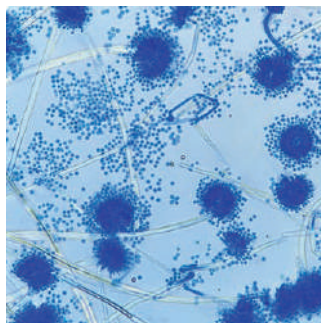




Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредители:

Синопальников А.И.; Пискунов Г.Г.; Козлов Р.С.; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Главный редактор:
Синопальников А.И.

Адрес редакции:

214019, Смоленская обл., г. Смоленск, ул. Кирова, д. 46А

Эл. почта: info@cmac-journal.ru

Адрес для корреспонденции:

214019, г. Смоленск, а/я 5.

Тел./факс: +7(4812)52-06-02

Издатель МАКМАХ:

214019, г. Смоленск,

ул. Кирова 46А. www.iacmac.ru

Адрес типографии:

214020, Россия, г. Смоленск,

ул. Смольянинова, д. 1

Электронная версия журнала:

https://cmac-journal.ru

Подписка на сайте издателя:

https://service.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Запись в реестре зарегистрированных СМИ: ПИ № ФС 77 – 86269 от 27.11.2023

Не распространяется через пред-
приятия связи

Тираж 3000 экз.

Свободная цена

Дата выхода – 04.11.2026

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 №436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Иллюстрация для обложки предоставлена: Ольга Николаевна Пинегина (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2026.

Содержание

Болезни и возбудители

Носов Н.Ю., Никонорова Е.Р., Соломка В.С., Плахова К.И.

- 148** Разработка схемы молекулярного типирования *Chlamydia trachomatis* на основе анализа высоковариабельных локусов генома

Андреева И.В., Андреев В.А., Довгань Е.В., Карпова Е.П., Овчинников А.Ю., Селимзянова Л.Р., Стецюк О.У.

- 171** Двухуровневые комбинированные пробиотики – новая парадигма профилактики респираторных инфекций и антибиотикоассоциированных состояний

Антимикробные препараты

Зубарева Н.А., Паршаков А.А., Попов Д.А.

- 187** Цефтобиол: новые данные о микробиологической активности, клинической эффективности и безопасности применения у разных групп пациентов (обзор литературы)

Костина А.В., Костылева М.Н., Строк А.Б., Петрайкина Е.Е., Зырянов С.К.

- 195** Применение биоплена у пациентов детского возраста: что нам известно

Горелов А.В., Козлов Р.С., Ливзан М.А., Андреева И.В., Бавыкина И.А., Байлова О.П., Бикбаева Г.Р., Бондарь Г.Н., Довгань Е.В., Дондурей Е.А., Ермаков А.М., Ермоленко К.Д., Ермоленко К.Ю., Зайцев А.В., Захаренко С.М., Зольникова О.Ю., Зорина Л.А., Зырянов С.К., Качковский М.А., Кулыгина Ю.А., Лозко Н.И., Осипенко М.Ф., Пинелис М.Л., Приворотский В.Ф., Репецкая М.Н., Рязанцев С.В., Сагитова Г.Р., Стецюк О.У., Трофименко И.Н., Усенко Д.В., Фесенко О.В., Хамитов Р.Ф., Чемисова О.С., Шабалов А.М., Шаталина С.И., Шебеко С.К., Шевяков М.А., Яковлева Л.В.

- 203** Антибиотики и пробиотики: старые вызовы и новые решения. Резолюция саммита экспертов

Антибиотикорезистентность

Кузьменков А.Ю., Гуляева Н.А., Виноградова А.Г., Мещурова С.Ю., Бабичева А.И.

- 209** Факторы риска и прогностические модели наличия бактериальных возбудителей с клинически значимыми фенотипами антимикробной резистентности: систематический обзор

Оганесян Э.Г., Гусарова К.В., Ковыршин С.В., Жук А.С., Тараскина А.Е., Любимова А.В., Васильева Н.В.

- 241** Генетические механизмы устойчивости *Candidozyma auris* к флуцитозину, индуцированной *in vitro*

Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Козлов Р.С.

- 253** Сравнительный анализ результатов определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам и используемые стандарты интерпретации в медицинских организациях Российской Федерации

Бондарева И.Б., Зырянов С.К., Ченкуров М.С., Пуцман Г.А., Савоцкая А.М.

- 264** Популяционное фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование линезолида в популяции взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии

Бонцевич Р.А.

- 279** Архитектура знаний в антимикробной терапии: от кластерной стратификации к карте корреляционных связей

Опыт работы

Божкова А.Г., Шимановский Н.Л., Мелкумян А.Р., Чистякова Д.А., Алексеев М.В., Ачкасов С.И.

- 290** Полногеномный анализ пробиотического штамма *Lactocaseibacillus* – идентификация генетических детерминант продукции бактериоцинов как основа для стандартизации моно- и поликомпонентных пробиотиков

Решетнева И.Т., Рукусуева Т.В., Перьянова О.В.

- 301** Молекулярно-генетические особенности и распространенность генов резистентности *Salmonella enterica* к тетрациклину

Козлова Е.Ю., Эйдельштейн И.А., Плескачевская Т.А., Новикова О.Б., Шалкина Л.А., Корнюшина В.М., Романов А.В., Козлов Р.С.

- 309** Мониторинг резистентности к макролидам у *Mycoplasma pneumoniae*, выделенных у детей Смоленской области в 2009–2024 гг.: исследование «DeMaRes»

Власова А.В., Горев В.В., Лукаш У.В., Смирнова Е.В., Волкова Н.Н., Горохов Д.В., Быстрова А.А., Брунова О.Ю., Валиева С.И., Теновская Т.А., Ртищев А.Ю., Сорокин Е.В., Джандарова Д.Т., Комаров А.Г.

- 320** Локальный опыт адаптации шкалы «СКАТ 2025» для стратификации риска резистентных возбудителей и выбора стартовой эмпирической антимикробной терапии в многопрофильной детской больнице

Описание клинических случаев

Веселова Е.И., Кузнецова Е.Н., Зилфова Д.И., Перегудова А.Б., Тинькова В.В., Васильева И.А.

- 330** Лечение генерализованного микобактериоза, вызванного *Mycobacterium avium*, у пациентов с ВИЧ-инфекцией с использованием бедаквилина в схеме терапии: клинические примеры

Демченкова М.В., Съемщикова Ю.П., Барзунова Т.В., Козлов Ю.А., Савинцева И.Н.

- 338** Сепсис, вызванный *Lactobacillus*: описание клинического случая

Андреев С.С., Яцков К.В., Рязанцева Е.В., Исаев Т.К., Трушкин Р.Н., Кузнецова Д.С., Желнова Е.И., Лысенко М.А.

- 344** Применение резафунгина для лечения глубокого инвазивного кандидоза, обусловленного *Candidozyma auris*: клиническое наблюдение

Двухуровневые комбинированные пробиотики – новая парадигма профилактики респираторных инфекций и антибиотикоассоциированных состояний

Андреева И.В.¹, Андреев В.А.², Довгань Е.В.³, Карпова Е.П.⁴, Овчинников А.Ю.⁵, Селимзянова Л.Р.⁶, Стецюк О.У.¹

¹ НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

² ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

³ ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница», Смоленск, Россия

⁴ ФГАОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

⁵ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

⁶ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

Контактный адрес:

Ирина Вениаминовна Андреева

Эл. почта: Irina.Andreeva@antibiotic.ru

Ключевые слова: антибиотикосберегающие технологии, пробиотики, пробиотические микроорганизмы, *Streptococcus salivarius* K12, *Lactacaseibacillus rhamnosus* GG, антибиотикоассоциированные состояния, инфекции дыхательных путей, антибиотикоассоциированная диарея.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке компании АО «Р-Фарм». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании АО «Р-Фарм».

В связи с повсеместным ростом и распространением антимикробной резистентности, снижением активности имеющихся антибиотиков и глобальным дефицитом инновационных антибактериальных препаратов как нельзя более актуально стоят задачи профилактики инфекционных заболеваний и сохранения антибиотиков для будущих поколений. Именно поэтому все большее внимание медицинская общественность обращает на антибиотикосберегающие технологии (antibiotic-sparing technologies), одним из направлений которых является модуляция микробиоты ЖКТ и влияние на иммунный ответ применением живых биотерапевтических продуктов и пробиотиков. В данной публикации детально проанализированы свойства и доказательства эффективности и безопасности использования у человека двух пробиотических штаммов-представителей нормальной микробиоты человека – *Streptococcus salivarius* K12 (SsK12) и *Lactacaseibacillus rhamnosus* GG (LGG), а также рассмотрены возможности применения нового двухуровневого пробиотика для профилактики респираторных инфекций и антибиотикоассоциированных состояний (антибиотикоассоциированной диареи и кандидоза полости рта) в реальной клинической практике.

Review

Two-level combined probiotics – a new paradigm for the prevention of respiratory tract infections and antibiotic-associated conditions

Andreeva I.V.¹, Andreev V.A.², Dovgan E.V.³, Karpova E.P.⁴, Ovchinnikov A.Yu.⁵, Selimzyanova L.R.⁶, Stetsiouk O.U.¹

¹ Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

² Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

³ Smolensk Regional Clinical Hospital, Smolensk, Russia

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

⁵ Russian University of Medicine, Moscow, Russia

⁶ Research Institute of Pediatrics and Children's Health at the NCC #2 of the Petrovsky Russian National Research Medical Center, Moscow, Russia

Contacts:

Irina V. Andreeva

E-mail: Irina.Andreeva@antibiotic.ru

Key words: antibiotic-sparing technologies, probiotic, probiotic microorganisms, *Streptococcus salivarius* K12, *Lactacaseibacillus rhamnosus* GG, antibiotic-associated conditions, respiratory tract infections, antibiotic-associated diarrhea.

Conflicts of interest: the article is supported by JSC R-Pharm. The opinion expressed in the article is that of the authors and may not reflect the opinions of JSC R-Pharm.

In light of the widespread growth of antimicrobial resistance, the decline in the effectiveness of existing antibiotics, and the global shortage of innovative antibacterial drugs, preventing infectious diseases and preserving antibiotics for future generations are more urgent than ever. This is why the medical community is paying more attention to antibiotic-sparing technologies. One such technology involves modulating the gastrointestinal microbiota to influence the immune response using live biotherapeutic products and probiotics. This publication provides a detailed analysis of the properties, effectiveness and safety of using two probiotic strains of normal human microbiota – *Streptococcus salivarius* K12 (SsK12) and *Lactacaseibacillus rhamnosus* GG (LGG). Additionally, it explores the potential of a new, two-level probiotic for preventing respiratory tract infections and antibiotic-associated conditions, such as antibiotic-associated diarrhea and oral candidiasis, in real clinical practice.

Введение

Антимикробная резистентность, снижение активности имеющихся антибактериальных препаратов (АБП) и глобальный дефицит инновационных антибиотиков являются общепризнанными мировыми проблемами [1, 2]. Именно поэтому сейчас как нельзя более актуально стоят задачи профилактики инфекционных заболеваний и сохранения антибиотиков – этого уникального класса лекарственных средств – для будущих поколений. Конечно же, ключевыми моментами концепции превентивного подхода и разумного использования АБП являются вакцинация, максимально широкое использование возможностей экспресс-диагностики инфекционных заболеваний для разграничения вирусных и бактериальных инфекций и определения категории пациентов, которым действительно необходимо назначение АБП, неназначение антибиотиков профилактически при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) и отмена антибиотиков при установленной вирусной этиологии заболевания [3].

Однако не так давно в обиходе медицинского сообщества как в мире, так и в России появился новый термин – **антибиотикосберегающие технологии** (antibiotic-sparing technologies) (синоним – **антибиотикосберегающие стратегии**, antibiotic-sparing strategies), который объединяет в себе сразу несколько весьма многообещающих и перспективных направлений сдерживания антибиотикорезистентности и сохранения потенциала имеющихся АБП [4–9]:

- Отказ от применения АБП при нетяжелых инфекциях и применение симптоматической терапии, облегчающей состояние пациента;
- Модуляция микробиоты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и влияние на иммунный ответ (например, применение живых биотерапевтических продуктов и пробиотиков);
- Применение моноклональных антител (например, BiS4aPa против *Pseudomonas aeruginosa*) и нанотехнологичных антимикробных пептидов (nanotechnology-enhanced antimicrobial peptides – NEAMP) для разрушения биопленок;
- Использование бактериофагов для целенаправленного лизиса патогенов и синергии фаг-антибиотик.

В данной публикации мы детально рассмотрим свойства и доказательства эффективности и безопасности использования у человека двух пробиотических штаммов – *Streptococcus salivarius* K12 (SsK12) и *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), которые являются представителями нормальной микробиоты человека, а также остановимся на возможностях применения нового двухуровневого пробиотика для профилактики антибиотикоассоциированных состояний и инфекций дыхательных путей (ИДП) в реальной клинической практике.

Кишечная микробиота и микробиота полости рта – роль в здоровье человека и способы коррекции нарушений

Начало формирования представлений о микробиоте можно датировать концом XIX – началом XX в., ведь именно тогда было обнаружено, что различные органы человеческого тела, включая кишечник, кожу, легкие, полость рта населяет огромное количество микроорганизмов [10]. Термин «микробиом» был впервые предложен гораздо позже (спустя 100 лет): в 2001 г. американский генетик и микробиолог, Нобелевский лауреат Джошуа Леденберг (Joshua Lederberg) описал микробиом как экологическую систему комменсальных, симбиотических и, возможно, патогенных микроорганизмов, обитающих в организме человека [11]. Микробиом человека содержит в 150 раз больше генетической информации, чем весь геном человека [12]. Очевидно, что настолько значимое сообщество микроорганизмов не может не оказывать влияния на макроорганизм, причем многие авторитетные эксперты рассматривают микробиоту человека как отдельный «скрытый орган» [10, 13].

Первым «скрытым органом» по степени влияния на здоровье человека является микробиота кишечника [14]. Как любой орган кишечная микробиота выполняет ряд функций [10, 15, 16]. Первая функция – метаболическая. Она включает ферментацию высокомолекулярных углеводов (пищевых волокон) до короткоцепочечных жирных кислот, а также синтез витаминов B1, B5, B6, B7, B9, B12, K. Вторая – иммуномодулирующая, заключается в продукции секреторного IgA, миграции нейтрофилов и дифференцировке Т-клеток, содействии в транспорте антигенов и макромолекул через кишечный эпителий. Третья функция кишечной микробиоты – барьерная, которая обеспечивает эпителиальный гомеостаз (обновление клеток и их восстановление после повреждения), препятствует проникновению патогенных микроорганизмов и продуцируемых ими токсинов во внутреннюю среду организма, а также проявляется антагонистической активностью бактерий-комменсалов, продуцирующих антимикробные пептиды, против патогенов. И четвертая, последняя функция – нейромодулирующая: бактерии, населяющие микробиоту кишечника способны влиять на поведение, настроение, уровень стресса через ось «кишечник-мозг» [10, 15–17].

Вторым «скрытым органом» по величине и разнообразию микробного сообщества является микробиота полости рта [18]. Будучи (как и кишечная микробиота) эндогенным микробным сообществом, оральная микробиота выполняет ряд важнейших метаболических, иммунологических и барьерных функций, обеспечивая непосредственную защиту слизистых оболочек от инвазии инфекционных агентов и ингибирование их роста. Важно подчеркнуть, что барьерная функция микробиоты полости рта поддерживает колонизационную резистентность (т.е. способность резидентного микробного сообщества противостоять инвазии патогенных микроорганизмов) [19–21].

Микробиоту полости рта можно условно обозначить как **первый уровень микробного сообщества (или экосистемы) человека** – ротовая полость является связующим каналом между внешней средой, дыхательными путями и пищеварительным трактом, тогда как микробиоту кишечника логично рассматривать как **второй уровень микробной экосистемы человека**, прежде всего, исходя из ее расположения [16, 19].

Между микроорганизмами, населяющими полость рта и кишечник за много лет совместного существования сложились симбиотические отношения, основанные на взаимной выгоде [22, 23]. Популяции комменсальных микроорганизмов контролируют рост и активность патогенов, не позволяя им адгезироваться к слизистым оболочкам и инициировать инфекционный процесс. При нарушении баланса микробиоты и развитии дисбиоза патогенные микроорганизмы значительно более активно проявляют свои вирулентные свойства и, в ряде случаев, приводят к возникновению заболеваний [10, 22, 23].

Нарушение баланса микробиоты полости рта и кишечной микробиоты клинически протекают по-разному: дисбиоз кишечной микробиоты, как правило, проявляется нарушением стула (чаще всего диареей), болями в животе, вздутием и другими симптомами со стороны ЖКТ, а в результате дисбаланса оральной микробиоты может развиваться кандидоз полости рта. Но зачастую у таких состояние общая первопричина – это последствия системной антибактериальной терапии (АБТ). При применении антибиотиков всегда страдают оба уровня микробной экосистемы человека – и микробиота полости рта, и микробиота кишечника [24–26]. Антибиотики вызывают значимые изменения микробиоты, которые включают уменьшение бактериального разнообразия, изменение численности некоторых бактерий и повышение устойчивости к антибиотикам [27]. Состояние дисбиоза может не только снизить качество жизни пациента на момент лечения АБП, но и иметь долгосрочные последствия, включающие полную эрадикацию некоторых представителей нормальной микробиоты кишечника даже после коротких курсов АБТ [24, 28]. Так, по данным систематического обзора 31 статьи после прекращения амбулаторного лечения антибиотиками кишечные бактерии у большинства пациентов восстанавливаются до исходного состояния в течение от нескольких недель до 2–6 мес. и даже нескольких лет [27, 29].

Очевидно, что такие изменения и нарушения требуют внимания клинициста. Оптимальным решением для профилактики последствий системной АБТ и дисбиотических нарушений с точки зрения соотношения пользы/риска является использование пробиотиков [23, 31]. Пробиотики – живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных количествах оказывают положительное влияние на состояние здоровья человека [32]. Такие микроорганизмы при использовании в профилактических и лечебных целях имеют благоприятный профиль безопасности, а определенные штаммы по результатам многочисленных клинических исследований и метаанализов продемонстрировали свою эффектив-

ность как средства профилактики не только антибиотикоассоциированных состояний, но и острых респираторных инфекций [33].

Какие пробиотики подходят для использования в профилактических целях с учетом необходимости воздействия на двух уровнях микробного сообщества человека?

Пробиотический микроорганизм должен соответствовать базовым правилам выбора пробиотиков [34]:

1. С позиции восстановления и поддержания здоровой микробиоты предпочтительнее, чтобы пробиотик содержал микроорганизмы-представители нормальной микробиоты;
2. При выборе пробиотика следует отдавать предпочтение штаммам с максимальной жизнеспособностью при прохождении через ЖКТ;
3. Штаммы, входящие в его состав, должны иметь убедительную доказательную базу и присутствовать в клинических рекомендациях международных и российских профессиональных медицинских сообществ при конкретных нозологических формах;
4. Пробиотики должны быть безопасны при применении у человека.

Таким требованиям для первого уровня микробной экосистемы человека (микробиота полости рта) соответствует пробиотический штамм *S. salivarius* K12 (SsK12), а для второго уровня (микробиота кишечника) – *L. rhamnosus* GG (LGG). Оба штамма являются представителями нормальной микробиоты человека, имеют серьезную доказательную базу, подтвердившую их эффективность и безопасность при использовании у человека, а штамм LGG способен сохранять все полезные свойства до момента колонизации слизистой оболочки толстого кишечника, проходя через агрессивную среду желудка и последующие отделы ЖКТ [31, 35–38].

Характеристика, механизмы действия, возможности клинического использования и соответствие правилам выбора пробиотиков штамма *S. salivarius* K12

S. salivarius – это грамположительный микроорганизм, который одним из первых колонизирует полость рта человека и сохраняется там в качестве доминирующего представителя нормальной микробиоты ротовой полости на протяжении всей жизни [39]. Впервые обнаружен в полости рта здорового ребенка, у которого на протяжении более чем года не было зарегистрировано случаев инфицирования *Streptococcus pyogenes*, штамм получил название *S. salivarius* K12. Последующие исследования антагонистических свойств SsK12 против *S. pyogenes* продемонстрировали, что у детей, в полости рта которых выявили SsK12, было значительно меньше случаев инфекции, вызванной β-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА) по сравнению с детьми, у которых в ротовой полости SsK12 отсут-

ствовал [40]. Такие свойства обусловлены способностью штамма SsK12 вырабатывать саливарицины A2 и B – пептидные молекулы, которые способны ингибировать рост БГСА, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Corynebacterium diphtheriae* и других инфекционных патогенов [40]. Саливарцины обладают бактерицидным действием, нарушая синтез клеточной стенки за счет ингибирования мембранного белка-переносчика липид-II [41–43].

Помимо выработки саливарцинов механизмы полезного действия SsK12 включают эффективную колонизацию слизистой полости рта, препятствие адгезии патогенов, способность увеличивать продукцию интерферона-γ в слюне, ингибирование факторов NF-κB и снижение выраженности воспалительного ответа за счет модуляции выработки цитокинов [40, 44]. Такие свойства штамма SsK12 дали фундаментальную основу для разработки его в качестве пробиотика для профилактики заболеваний. На сегодняшний день существуют ряд клинических исследований, по результатам которых была подтверждена роль SsK12 в восстановлении нормобиоты слизистой оболочки ротоглотки и доказана эффективность SsK12 в профилактике:

- острого тонзиллофарингита (ОТФ) [45–47];
- рецидивов хронического тонзиллита/фарингита [48–50];
- острого среднего отита (ОСО) [45, 51–53];
- аденоидита и его осложнений [54];
- кандидоза полости рта [55–57];
- мукозита, вызванного лучевой терапией, и его лечения [58];
- неприятного запаха изо рта (галитоза) [59, 60].

В Таблице 1 представлены основные исследования профилактической эффективности SsK12 при различных инфекционных заболеваниях ЛОР-органов.

Пробиотический штамм SsK12 соответствует установленным требованиям выбора оптимального пробиотика [34]:

1. SsK12 является представителем нормальной микробиоты полости рта [39, 40];
2. SsK12 имеет убедительную доказательную базу (Таблица 1) и включен в утвержденные Министерством Здравоохранения РФ клинические рекомендации «Острая респираторная вирусная инфекция» (возрастная категория – дети), 2026 г. [61], «Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит)» (возрастная категория – взрослые, дети), 2024 г. и «Хронический тонзиллит» (возрастная категория – взрослые, дети), 2024 г. [61–63];

3. SsK12 безопасен для применения у человека:

- по результатам рандомизированного клинического исследования (РКИ) безопасности и переносимости штамма SsK12 на протяжении 4 мес. наблюдения у здоровых добровольцев не было отмечено каких-либо нежелательных явлений, отклонений лабораторных показателей от нормы, признаков развития инфекции или ассоциированных с ней осложнений [64];

- Администрацией США по пищевым продуктам и лекарственным средствам (Food and Drug Administration – FDA) пробиотическому штамму *S. salivarius* K12 присвоен статус GRAS (Generally Regarded As Safe – общепризнан как безопасный): GRAS Notice No. 591 [65].

Характеристика, механизмы действия, возможности клинического использования и соответствие правилам выбора пробиотиков штамма *L. rhamnosus* GG

L. rhamnosus GG – грамположительные палочки, факультативные анаэробы, которые не образуют спор, относятся к роду *Lactobacillus*, семейство *Lactobacillaceae*. Штамм *L. rhamnosus* ATCC 53103 (LGG) был выделен из образцов стула здорового взрослого в 1983 г., далее два исследователя Sherwood Gorbach и Barry Goldin запатентовали его в 1985 г., обозначив «GG» – от первых букв своих фамилий. Штамм обладает хорошими ростовыми свойствами, устойчив к кислой среде желудка и воздействию желчных кислот, которые секретруются в просвет двенадцатиперстной кишки. LGG также имеет высокую адгезивную способность к клеткам эпителия слизистой оболочки толстого кишечника благодаря поверхностным экзополисахаридам и пилиям [37, 66, 67].

Полезное действие штамма LGG реализуется посредством (1) укрепления эпителиального барьера слизистой толстого кишечника, (2) ингибирования роста патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, а также (3) иммуномодулирующей и цитокиномодулирующей активности [37, 67]. Механизмы первого направления включают адгезию LGG за счет наличия у бактерии *SpaCBA* пилей к клеткам слизистой оболочки толстого кишечника и ее колонизацию. Укрепления эпителиального барьера реализуется также и за счет синтеза белков Msp1/p75 и Msp2/p40, способствующих росту эпителиальных клеток, ингибирования цитокиноиндуцированного апоптоза и ФНО-α опосредованного повреждения эпителия [37, 67]. Ингибирование роста патогенных и условно-патогенных микроорганизмов – результат способности LGG продуцировать микроцины и другие бактериоцины с антимикробной активностью против грамотрицательных и грамположительных бактерий [37, 67]. Микроцины формируют ионные каналы в билипидном слое бактериальной мембраны, что обеспечивает ее проницаемость, но только лишь проницаемости недостаточно для полного разрушения мембраны и гибели клетки. Полагают, что после формирования пор в мембране происходит ряд последующих этапов, а именно, образование токсичного комплекса внутри липидного бислоя мембраны и/или взаимодействие микроцинов с цитоплазматической мишенью [68]. LGG обладает антагонистической активностью в отношении *Salmonella enterica*, *Shigella sonnei*, *Pseudomonas* spp., *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli* и др. патогенов [37, 67].

Таблица 1. Исследования профилактической эффективности SsK12 у пациентов с инфекциями ЛОР-органов

Авторы, год, дизайн исследования	Нозология	Участники	Краткое описание исследования	Основные результаты
Di Pietro F. и соавт., 2014 г. Контролируемое клиническое исследование [46]	Рецидивирующий стрептококковый и вирусный тонзиллофарингит	61 ребенок в возрасте от 3 мес. до 3 лет, с рецидивирующим тонзиллофарингитом	Исследуемая группа (n = 31) – 90-дневный курс SsK12, контрольная группа (n = 30) без лечения. Первичный критерий – количество эпизодов тонзиллофарингита; вторичные критерии – число дней с АБТ, число дней терапии лихорадки нестероидными противовоспалительными средствами, число дней пропуска занятий, число дней пропуска работы родителями.	Снижение в исследуемой группе на 90% количества эпизодов рецидивов стрептококкового тонзиллофарингита, на 80% рецидивов вирусного тонзиллофарингита по сравнению с аналогичным периодом предыдущего года. Вторичные критерии (группа SsK12 vs. контроль): • число дней с антибиотикотерапией 30 vs. 900; • число дней терапии лихорадки НПВС 16 vs. 228; • число дней пропуска занятий 16 vs. 228; • число дней пропуска работы родителями 16 и 228.
Di Pietro F. и соавт., 2013 г. Контролируемое клиническое исследование [47]	Рецидивирующий стрептококковый тонзиллофарингит	40 взрослых с рецидивирующим стрептококковым тонзиллофарингитом	Исследуемая группа (n = 20) – 90-дневный курс SsK12, контрольная группа (n = 20) без лечения. Период последующего наблюдения – 6 мес.	Снижение в исследуемой группе на 80% количества эпизодов рецидивов стрептококкового тонзиллофарингита. В течение 6 мес. последующего наблюдения в группе SsK12 количество эпизодов фарингита было ниже на 60% по сравнению с контрольной группой.
Gregori G. и соавт., 2016 г. Ретроспективное наблюдательное исследование [48]	Рецидивирующий стрептококковый тонзиллофарингит	130 детей, перенесших рецидивирующие фаринго-тонзиллярные инфекции, вызванные БГСА, за 6–12 мес. до начала исследования	Исследуемая группа (n = 76) – 90-дневный курс SsK12, контрольная группа (n = 54) без лечения. Анализируемый период – 12 мес.	• Снижение количества эпизодов тонзиллофарингита после применения SsK12 по сравнению с периодом до применения пробиотика (38% vs. 3%). • Снижение количества эпизодов тонзиллофарингита в группе SsK12 было значимо ниже, чем в контрольной группе (17% vs. 3%). • Через 9 мес. после завершения курса SsK12 вероятность возникновения новых случаев инфекций ЛОР-органов, вызванных БГСА, была значимо ниже по сравнению с периодом до начала приема пробиотика
Marini G. и соавт., 2019 г. Проспективное рандомизированное контролируемое исследование [50]	Рецидивирующий тонзиллофарингит	100 детей с рецидивирующими тонзиллофарингитами, с показателями для проведения плановой аденонотонзиллэктомии	Исследуемая группа (n = 50) получала SsK12 в течение 90 дней, контрольная группа (n = 50) без лечения. Период последующего наблюдения – 12 мес.	• Эффективность SsK12 в профилактике частоты рецидивов тонзиллофарингита (3,38% в исследуемой vs. 6,66% в контрольной группе); • Снижение частоты использования антибиотиков в исследуемой группе по сравнению с контрольной (128 доз vs. 333 дозы соответственно) и улучшение общего качества жизни с уменьшением числа пропусков занятий в школе в исследуемой группе по сравнению с контрольной (429 vs. 927 дней соответственно); • Меньшее число пациентов, которым потребовалась аденонотонзиллэктомия в исследуемой группе по сравнению с контролем (14 vs. 50).
Di Pietro F. и соавт., 2016 г. Проспективное рандомизированное контролируемое исследование [51]	ОСО, стрептококковый тонзиллофарингит, скарлатина	222 ребенка, посещающие детское дошкольное учреждение первый год	Исследуемая группа (n = 11) получала SsK12 в течение 6 мес., контрольная группа (n = 11) без лечения. Период последующего наблюдения – 3 мес.	• Частота возникновения стрептококкового тонзиллофарингита, скарлатины и ОСО составила 16%, 9% и 44% в группе SsK12, и 48%, 4% и 80% в контрольной группе в течение 6 мес. исследования • В течение 3 мес. последующего наблюдения частота возникновения стрептококкового тонзиллофарингита, скарлатины и ОСО составила 15%, 0% и 12% в группе SsK12, и 26%, 6% и 36% в контрольной группе.

Окончание таблицы 1

Авторы, год, дизайн исследования	Нозология	Участники	Краткое описание исследования	Основные результаты
Di Pierto F. и соавт., 2012 г. Контролируемое клиническое исследование [52].	Рецидивирующие стрептококковые инфекции ЛОР-органов (ОСО, тонзиллофарингит)	82 ребенка, 65 со стрептококковой инфекцией в анамнезе	Исследуемая группа (n = 45) получала SsK12 в течение 90 дней, контрольная группа (n = 20) без лечения + дополнительная контрольная группа (n = 17 без инфекций в анамнезе). Период последующего наблюдения – 6 мес.	- Снижение в исследуемой группе на 90% количества эпизодов инфекций по сравнению с предыдущим годом; - В 6-месячном периоде последующего наблюдения частоты возникновения рецидивов стрептококковых инфекций в исследуемой группе была на 65% ниже, чем в контрольной
Di Pierto F. и соавт., 2018 г. Ретроспективное исследование [53]	Нерецидивирующий острый стрептококковый и вирусный тонзиллофарингит, ОСО	133 ребенка	Ретроспективное сравнение частоты возникновения ОТОФ и ОСО у детей за период с 1.09.2014 по 31.08.2015 (без SsK12) и в период с 1.09.2015 по 31.08.2016 во время (90 дней) и после приема SsK12.	- Применение SsK12 снизило частоту ОТОФ на 90% и ОСО на 70% по сравнению с предыдущим годом; - Использование SsK12 сократило на 80% частоту применения антибиотиков и НПВС; - Сокращение количества учебных или рабочих дней, пропущенных детьми или взрослыми по причине болезни, на 85% и 75%, соответственно.

Иммуномодулирующая и цитокиномодулирующая активность штамма LGG реализуется путем стимуляции неспецифического иммунного ответа, в т.ч. увеличения уровней IgA, IgG, IgM, ИФН-γ, снижения выраженности воспалительных процессов через ингибирование фактора NF-κB, усиления экспрессии Toll-подобных рецепторов на иммунных клетках и рецепторов HLA-DR (одного из антигенов главного комплекса гистосовместимости МНС класса II), необходимых для презентации антигена, на макрофагах и других антиген-презентирующих клетках [37, 67].

На сегодняшний день пробиотический штамм *L. rhamnosus* GG является пробиотиком, имеющим наибольшую доказательную базу [69, 70]. Наивысший уровень доказательности был получен по результатам метаанализов клинической эффективности применения LGG для профилактики антибиотикоассоциированной диареи (ААД) и инфекций дыхательных путей [36, 71]. Использование LGG для профилактики ААД рекомендовано Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition – ESPGHAN), а также Всемирной гастроэнтерологической организацией (The World Gastroenterology Organisation – WGO) [23, 31].

Пробиотический штамм LGG также соответствует установленным требованиям выбора оптимального пробиотика [34]:

1. LGG – представитель нормальной микрофлоры кишечника [37, 66, 67];

2. LGG имеет убедительную доказательную базу и включен в международные клинические рекомендации [23, 31, 36, 71] и в утвержденные Министерством Здравоохранения РФ клинические рекомендации «Острая респираторная вирусная инфекция» (возрастная категория – дети), 2026 г. [61];

3. LGG безопасен для применения у человека:

- Пробиотическому штамму *L. rhamnosus* GG FDA присвоен статус GRAS: GRAS Notice No. 845 [73].
- Европейское агентство по безопасности продуктов питания (European Food Safety Authority – EFSA) присвоило *L. rhamnosus* статус QPS (Qualified Presumption of Safety – квалифицированная презумпция безопасности) [73].

4. LGG устойчив к воздействию кислой среды желудка и желчным кислотам, способен сохранять жизнеспособность и эффективно колонизовать слизистую оболочку толстого кишечника [37, 66, 67, 75].

Свойства пробиотических штаммов LGG и SsK12, наличие серьезной доказательной базы их эффективности и безопасности при использовании у человека и востребованность в реальной клинической практике дают основания для применения данных пробиотиков в составе комбинированного пробиотического комплекса при антибиотикоассоциированных состояниях и для профилактики ИДП.

Первая группа состояний, при которых применение двухуровневых комплексных продуктов будет ак-

туально – это обусловленные антибактериальной терапией нарушения микробиоты, которые включают ААД и кандидоз полости рта.

Антибиотикоассоциированная диарея

Согласно определению ВОЗ, ААД – это несвязанная с другими причинами диарея, определяемая как 3 и более эпизодов неоформленного стула в течение минимум 2 дней подряд, развившаяся на фоне применения антибиотиков или в течение 8 недель после завершения курса АБТ [76]. АБП являются причиной каждого 4-го случая диареи, вызванной приемом лекарственных средств [77]. Риск ААД возрастает в 2 раза, если антибиотик назначен более чем на 3 дня; более высокие показатели связаны с применением антибиотиков широкого спектра действия – клндамицина, цефалоспоринов II-IV поколения, однако потенциальный риск развития ААД существует при назначении любого антибиотика и любым курсом [78]. Частота диареи на фоне приема АБП составляет для фторхинолонов 2–6%, для амоксициллина-клавуланата 15%, для эритромицина более 25% [77]. Данные об эпидемиологии ААД сильно варьируют: считается, что ААД развивается у 5–39% пациентов, принимающих антибиотики [78, 79]. Говоря об ААД, с практической точки зрения очень важно проводить различие между идиопатическим вариантом ААД и диареей, обусловленной *Clostridioides difficile*, ведь не более 10–15% ААД являются истинной *C. difficile*-ассоциированной диареей [80]. У пациентов в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга инфекция *C. difficile* выявлена в 34% случаев ААД, при этом обращает на себя внимание тот факт, что большинство пациентов с обнаруженными в кале токсинами *C. difficile* были с тяжелыми заболеваниями, сопряженными со снижением иммунитета и гиподинамией [81]. При назначении АБТ амбулаторно и у нетяжелых пациентов в стационаре в подавляющем большинстве случаев возникает идиопатическая ААД с легким течением (Таблица 2)

[26]. Идиопатическую ААД можно разделить на инфекционную и неинфекционную [82]. Инфекционная идиопатическая ААД – диарея, развившаяся в результате избыточного роста условно патогенной флоры кишечника из-за подавления нормальной микробиоты. В качестве возможных этиологических факторов идиопатической ААД рассматриваются *Clostridium perfringens*, сальмонеллы, *Klebsiella oxytoca*, *Staphylococcus aureus*, *Candida* spp. Неинфекционная идиопатическая ААД может быть обусловлена воздействием собственно антибиотика и/или быть следствием побочного действия АБП на стенку кишечника (стимуляция мотилиновых рецепторов пищеварительного тракта и ускорение желудочной эвакуации и кишечного транзита на фоне применения макролидов; клавулановая кислота усиливает моторику тонкого кишечника; цефалоспорины стимулируют постсинаптические рецепторы γ -аминомасляной кислоты в мезентериальных нервных сплетениях и, таким образом, стимулируют кишечную перистальтику) [82]. Неинфекционная ААД может иметь осмотический или секреторный характер и развиваться вследствие нарушения метаболизма желчных кислот и расщепления углеводов облигатной анаэробной микрофлорой кишечника. С другой стороны, подавление лактобактерий способствует повышению содержания неметаболизированных желчных кислот, которые провоцируют секрецию воды и ионов хлора в просвет толстого кишечника, что обуславливает секреторный компонент диареи [82]. Таким образом, и при инфекционной, и при неинфекционной идиопатической ААД в патогенезе состояния значимую роль играет нарушение нормальной микробиоты.

Почему не стоит недооценивать значимость легких случаев идиопатической ААД? Помимо риска развития антибиотикоассоциированного колита и жизнеугрожающих осложнений, серьезными последствиями ААД можно считать долгосрочные нарушения микробиоты кишечника, которые очень разнообразны и могут сохраняться до 2–4 лет [24, 26–29, 33]. Даже короткие курсы АБТ (4 дня) могут привести к полной эрадикации

Таблица 2. Клинические формы ААД [26]

Идиопатическая ААД (ААД, не связанная с <i>C. difficile</i>)*	<i>C. difficile</i> -ассоциированный колит	
	Среднетяжелое течение	Тяжелое течение
- Водянистая диарея (5–7 раз в сутки) - Умеренная боль в животе - Отсутствие лихорадки и лейкоцитоза	- Водянистая диарея (10–15 раз в сутки) - Боль в животе - Лихорадка до 38°C - Умеренная дегидратация - Лейкоцитоз	- Диарея 15–20 раз в сутки, примесь крови в кале - Астения - Лихорадка 38–40 °C - Тяжелая дегидратация - Высокий лейкоцитоз - Развитие осложнений: - Токсический мегаколон - Перфорация - Сепсис
Морфологические изменения не характерны	Сегментарный геморрагический колит	Вплоть до псевдомембранозного колита

* В редких случаях в данную категорию ААД попадают пациенты с малосимптомным течением инфекции, вызванной *C. difficile*.

некоторых представителей нормальной микробиоты кишечника на срок вплоть до полугода [24, 28, 33]. Именно поэтому крайне важно иметь средство для эффективной профилактики ААД.

Следует отметить, что *L. rhamnosus* GG – это штамм бактериального пробиотика, для которого имеется одна из наиболее обширных и убедительных доказательных баз в целом, и в отношении профилактики ААД, в частности [69, 70]. Эффективность LGG для профилактики ААД и благоприятный профиль безопасности данного штамма подтверждены в нескольких метаанализах [71, 83–87], и в настоящее время в двух авторитетных международных клинических рекомендациях LGG указан в качестве эффективного средства профилактики ААД:

- Всемирная гастроэнтерологическая организация (WGO) рекомендует штамм LGG к использованию для профилактики ААД у детей в дозе $1\text{--}2 \times 10^{10}$ колониеобразующих единиц (КОЕ) в сутки, а у взрослых в дозе 10^{10} КОЕ 2 р/сут [23];
- Рабочая группа Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания по про- и пребиотикам (ESPGHAN) для профилактики ААД у детей рекомендует штамм LGG в дозе $\geq 5 \times 10^{10}$ КОЕ/сут, причем отдельно подчеркнуто, что применение пробиотика должно начинаться одновременно с назначением АБТ у амбулаторных пациентов и госпитализированных детей [31].

Кандидоз полости рта

До 40–65% здоровых людей являются носителями грибка *Candida albicans*, который способен вызывать инфекционный процесс при нарушении функций иммунной системы, а также в случае развития дисбиотических нарушений микробиоты полости рта (например, после курса АБТ) [25, 88]. Кандидоз полости рта нередко проявляется в виде выраженного воспаления и значительно ухудшает качество жизни пациентов. Кроме того, у лиц, страдающих орофарингеальным кандидозом, инфекционный процесс может распространиться на слизистые оболочки ЖКТ и дыхательных путей [89–91].

Применение АБП широкого спектра действия – наиболее частая причина большинства случаев кандидоза полости рта. Дисбиоз микробиоты ротовой полости, вызванный бактериальным истощением из-за применения АБП, создает благоприятную среду для роста и размножения грибов рода *Candida* [25, 88]. По результатам зарубежных исследований более 90% случаев кандидоза ротоглотки у пациентов с COVID-19 были связаны с применением антибиотиков широкого спектра действия [92]. В ретроспективном исследовании «Применение антибиотиков в отделении интенсивной терапии инфекционного стационара на Северо-востоке Румынии» 184 пациента с COVID-19 в отделении интенсивной терапии получали АБТ, 43% пациентов получали антибиотики до госпитализации амбулаторно, а 68,5% получали

антибиотики в инфекционном отделении до поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). У более 50% пациентов во время пребывания в ОРИТ развился кандидоз полости рта [93]. В ходе другого наблюдательного исследования среди 4133 госпитализированных с COVID-19 пациентов у 120 развился кандидоз полости рта, из них 55% получали АБП широкого спектра действия [94]. По данным российских ученых до четверти пациентов, страдающих кандидозом полости рта, получали антибиотики [95]. Результаты другого отечественного исследования продемонстрировали, что 14,2% случаев кандидозного стоматита связаны с приемом АБП [96].

Пробиотический штамм SsK12 – один из эффективных и безопасных вариантов профилактики орофарингеального кандидоза, в том числе и после АБТ [39, 55]. Хотя *in vitro* не продемонстрирована способность бактериоцинов штамма SsK12 ингибировать рост *C. albicans*, данный пробиотик способен связываться с клетками грибов *C. albicans* и ингибировать их адгезивную способность. На животной модели кандидоза ротовой полости было показано, что в исследуемой группе, которая получала SsK12, клинические и гистологические признаки поражения слизистой оболочки полости рта были менее выражены по сравнению с контрольной группой, и инфекция у животных исследуемой группы протекала также менее тяжело [56].

Эффективность пробиотика SsK12 при кандидозных поражениях полости рта подтверждена и по результатам клинических исследований [55, 57]. В первом РКИ приняли участие 50 человек, которые носили зубные протезы и страдали кандидозным стоматитом. Участники разделены на две группы: исследуемая группа получала SsK12 в дозе 10^9 КОЕ/сут, контрольная группа – только гигиену полости рта. К концу периода наблюдения (60 день исследования) наличие болевого синдрома отмечалось у 16% пациентов из группы SsK12 и 68% пациентов группы контроля. В группе SsK12 у 72% пациентов отмечалось полное излечение, тогда как в группе контроля это было достигнуто только у 16%. Микробиологическое исследование *C. albicans* методом мазка из полости рта у пациентов на 30 день приема пробиотика показало снижение количества грибов на 54% в группе SsK12, а в контрольной группе на 20%, при использовании метода смыва – снижение на 60% и на 17% соответственно [55].

По результатам двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ эффективности комбинации SsK12 и нистатина в терапии кандидоза полости рта уровень микологического излечения в группе SsK12 составил 90,5% (на 35% выше, чем в группе контроля, $p < 0,01$); микробиологическая эрадикация кандид в группе SsK12 отмечалась быстрее, чем в контрольной группой ($p < 0,01$), медиана длительности лечения в группе SsK12 составила 3 недели, в группе плацебо – 4 недели. Таким образом, в данном исследовании подтверждена эффективность SsK12 в качестве вспомогательного средства при лечении кандидоза ротовой полости [57].

Профилактика инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов

Вторая группа состояний, при которых актуально применение двухуровневых комплексных пробиотиков – это инфекции ЛОР-органов и ИДП. ИДП по-прежнему остаются особенно актуальной проблемой у детей, посещающих детские организованные коллективы, и именно ИДП являются самой частой причиной назначения антибиотиков в амбулаторных условиях, а мероприятия, направленные на уменьшение распространенности ИДП, одновременно будут снижать и частоту назначения АБП [97]. Это особенно востребовано в эпоху растущей резистентности бактериальных возбудителей ИДП и ЛОР-органов с позиции антибиотикосберегающей стратегии [4–8, 98].

SsK12 для профилактики инфекций ЛОР органов

Хотя имеются достаточные доказательства в пользу эффективности SsK12 при различных нозологиях (кандидоз, мукозит, галитоз), первоначально штамм выбран кандидатом для разработки в качестве пробиотика благодаря его антагонистической активности против БГСА и эффективностью в контексте профилактики ЛОР-инфекций [40, 45, 57, 58, 60]. Именно поэтому большинство исследований посвящены эффективности SsK12 в профилактике инфекционной патологии ЛОР-органов (Таблица 1).

Наивысшим уровнем доказательности профилактического эффекта SsK12 являются систематические обзоры 9 и 15 публикаций, включившие данные клинических исследований с участием более 2,5 тыс. пациентов [35, 45]. По их результатам сделаны выводы о способности пробиотического штамма SsK12 снижать частоту возникновения и тяжесть стрептококковых и вирусных острых тонзиллофарингитов, а также острого среднего отита [35, 45].

Пробиотический штамм SsK12 включен в российские клинические рекомендации по ОРВИ у детей, острому тонзиллофарингиту и хроническому тонзиллиту у детей и взрослых:

- **«Острая респираторная вирусная инфекция» (возрастная категория – дети) (2026 г.) (ID 25_3), 2026 г. [61]**

Рекомендовано детям, часто переносящим ОРВИ, селективное применение *L. rhamnosus* GG, входящих в состав биологически активной добавки к пище в дозе $\geq 10^9$ КОЕ/сут и длительностью курса 3–6 мес. и/или *S. salivarius*, входящих в состав биологически активной добавки к пище в дозе $\geq 10^9$ КОЕ/сут и длительностью курса 3–6 мес. для профилактики респираторных инфекций.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: по данным систематических обзоров и метаанализов продемонстрирована эффективность *L. rhamnosus* GG в сравнении с плацебо по следующим критериям: снижение риска возник-

новения респираторных инфекций, уменьшение частоты респираторных инфекций, средняя длительность эпизода респираторной инфекции, частота назначения антибактериальных препаратов системного действия по поводу инфекций верхних дыхательных путей. Пробиотический штамм *S. salivarius* K12 эффективен в отношении снижения частоты респираторных инфекций (ринита, фарингита, ларингита, острого среднего отита), в том числе и рецидивирующих.

- **«Острый тонзиллит и фарингит (острый тонзиллофарингит)» (возрастная категория – взрослые, дети) (ID 306_3), 2024 г. [62]**

Рекомендуется пациентам с рецидивирующими формами ОТФ с целью профилактики рецидивов, а также восстановления нормобиоты слизистой оболочки ротоглотки после перенесенного заболевания, применение биологически активных добавок, содержащих в своем составе микроорганизмы, относящиеся к индигенным бактериям слизистой оболочки ротоглотки.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: К таким средствам относится содержащий в своем составе *S. salivarius*, штамм K12, продуцирующий ингибирующие вещества (BLIS) – антимикробные пептиды.

- **«Хронический тонзиллит» (возрастная категория – взрослые, дети) (ID 683_2), 2024 г. [63]**

Рекомендуется пациентам с хроническим тонзиллитом с целью профилактики рецидивов, а также восстановления нормобиоты слизистой оболочки ротоглотки, применение биологически активных добавок, содержащих в своем составе микроорганизмы, относящиеся к индигенным бактериям слизистой оболочки ротоглотки.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: К таким средствам относится содержащий в своем составе *S. salivarius*, штамм K12, продуцирующий ингибирующие вещества (BLIS) – антимикробные пептиды.

IGG для профилактики инфекций дыхательных путей

Кишечные пробиотики способны снизить частоту ИДП, уменьшить выраженность симптомов ОРВИ, сократить продолжительность заболевания и снизить частоту бактериальных инфекционных осложнений через описанные выше механизмы влияния на иммунную функцию и способность подавлять репликацию вирусов [99]. Систематические обзоры и метаанализы, в которых изучалась эффективность использования пробиотиков для профилактики или лечения инфекций дыхательных путей у детей и взрослых, показали положительное влияние на исходы заболеваний [100–103].

Таблица 3. Метаанализы РКИ эффективности LGG в профилактике ИДП

Авторы, год исследования	Нозология	Количество включенных РКИ, число пациентов	Основные результаты
Liu S. и соавт., 2013 г. [103]	Профилактика ИДП у детей	4 РКИ с участием 1805 пациентов	Применение LGG статистически достоверно снижало частоту ОСО, риск инфекций верхних дыхательных путей и вероятность назначения антибиотиков по сравнению с плацебо
Amaral M.A. и соавт., 2017 г. [104]	Профилактика ИДП у детей и подростков	21 РКИ с участием 6603 пациентов	LGG является единственным пробиотиком, эффективно предотвращающим ИДП у детей
Laurson R.P. и соавт., 2018 г. [36]	Профилактика ИДП у детей в возрасте от 3 мес. до 7 лет, посещающих дошкольные детские учреждения	15 РКИ с участием 5121 пациентов	Применение LGG статистически достоверно сокращает длительность ИДП у детей
Hidayat K. и соавт., 2025 г. [105]	Профилактика кишечных и респираторных инфекций у детей	69 РКИ	Применение LGG статистически достоверно снижает риск возникновения респираторных инфекций и неблагоприятных исходов ИДП у детей
Zuhair M.N. и соавт., 2025 г. [106]	Профилактика и лечение ИДП у детей и взрослых	13 РКИ с участием 3590 пациентов	Применение LGG статистически достоверно снижает частоту возникновения ИДП и уменьшает выраженность симптомов ИДП по сравнению с плацебо, причем применение LGG особенно эффективно в снижении продолжительности и тяжести ИДП у детей и взрослых пациентов из групп высокого риска

На настоящий момент выполнено 5 метаанализов, в которых оценивалась эффективность LGG при респираторных инфекциях (Таблица 3) [103–106].

Хорошо известно, что ИДП являются серьезным бременем для здравоохранения и общества в целом. В ряде стран подсчитана экономическая эффективность от применения пробиотиков для профилактики ИДП. Так, в Канаде ежегодно регистрируется 5,2 млн дней с ИДП. Регулярное применение пробиотиков может устранить 0,573–2,3 млн дней заболеваний ИДП в год (меньше на 330000 – 500000 дней временной нетрудоспособности и на 52000 – 84000 меньше назначений антибиотиков). Это может сэкономить 1,3–8,9 млн канадских долларов для системы здравоохранения, а с учетом потерь из-за дней временной нетрудоспособности на производстве – до 100 млн канадских долларов [107]. Йоркский консорциум по экономике здравоохранения (York Health Economics Consortium – YHEC), установил, что в США повсеместное использование пробиотиков позволило бы устранить 19 млн дней с ИДП, 1,39 млн курсов антибиотиков и 3,58 млн дней временной нетрудоспособности в год. По данным Кокрановского сотрудничества, сокращение составит 54,5 млн дней с ИДП, 2,16 млн курсов антибиотиков и 4,2 млн дней временной нетрудоспособности. Экономическая эффективность от применения пробиотиков составит около 784 млн долларов США по данным YHEC и 1,4 млрд долларов по данным Кокрановского сотрудничества, причем наибольшая экономическая целесообразность отмечается у детей, активных курильщиков и пациентов, чьи профессии связаны с постоянным общением с людьми [108]. Таким образом, установлено положительное влияние профилактического применения пробиотиков при ИДП не только

на исходы у каждого конкретного пациента, но и на здравоохранение и экономическое бремя ИДП.

Пробиотический штамм LGG включен в клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Острая респираторная вирусная инфекция» (возрастная категория – дети), ID 25_3, 2026 г. [61]. В частности, в разделе «Профилактика рецидивирующих инфекций» указано, что детям, часто переносящим ОРВИ, **рекомендовано** селективное применение *L. rhamnosus* GG, входящих в состав биологически активной добавки к пище в дозе $\geq 10^9$ КОЕ/сут и длительностью курса 3–6 мес. и/или *S. salivarius*, входящих в состав биологически активной добавки к пище в дозе $\geq 10^9$ КОЕ/сут и длительностью курса 3–6 мес. для профилактики респираторных инфекций (уровень убедительности рекомендаций – В, уровень достоверности доказательств – 1).

Заключение

Учитывая микробиологические свойства, клиническую пользу пробиотических штаммов *L. rhamnosus* GG и *S. salivarius* K12 и востребованность в рутинной врачебной практике, их комплексное применение обосновано как для профилактики антибиотикоассоциированных состояний (ААД и кандидоза полости рта), так и для предотвращения инфекций ЛОР-органов и ИДП. Именно такая комбинация пробиотиков – SSk12 + LGG – зарегистрирована в РФ 2025 г. под торговым наименованием «БактоБЛИС ДУО» (свидетельство о государственной регистрации АМ.01.21.01.003.R.000046.04.2). Данный комбинированный пробиотик полностью соответствует правилам выбора пробиотика, содержит оп-

тимальное количество полезных микроорганизмов (LGG не менее 3×10^9 КОЕ, SsK12 не менее 10^9 КОЕ), обладает стабильностью при хранении в обычных условиях и удобен в использовании, поскольку применяется 1 р/сут. Важно подчеркнуть, что для профилактики антибиотикоассоциированных состояний целесообразно и обоснованно назначение пробиотиков на фоне антибактериальной терапии, причем применение пробиотиков должно начинаться одновременно с началом АБТ. Продолжительность приема пробиотиков для профилактики ААД, в среднем, составляет 7–14 дней, поэтому рекомендуемая длительность использования комбина-

ции SsK12 + LGG в течение 10 дней на фоне антибактериальной терапии полностью соответствует указанным требованиям. В случае же назначения пробиотиков для профилактики инфекций ЛОР-органов и ИДП SsK12 следует применять в течение не менее 90 дней, поскольку для достижения долгосрочных целей предотвращения респираторных инфекций пробиотическим бактериям необходимо в полной мере реализовать свои полезные свойства, обеспечив адекватную колонизацию ротовой полости и носоглотки и создав устойчивое микробиологическое сообщество для противостояния патогенным микроорганизмам.

Литература

1. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629-655. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0
2. Gigante V., Sati H., Beyer P. Recent advances and challenges in antibacterial drug development. *ADMET DMPK*. 2022;10(2):147-151. DOI: 10.5599/admet.1271
3. Andreeva I.V., Stetsyuk O.U., Egorova O.A. Respiratory tract infections in pediatrics: difficult answers to simple questions. *Russian journal of woman and child health*. 2020;3(2):105-111. Russian. (Андреева И.В., Стецюк О.У., Егорова О.А. Инфекции дыхательных путей в педиатрической практике: сложные ответы на простые вопросы. *РМЖ. Мать и дитя*. 2020;3(2):105-111.) DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-105-111
4. Kozlov R.S. Antibiotic-saving technologies as one of the ways to combat antimicrobial drug resistance. *StatusPraesens. Pediatrics*. 2024;6(111):12-15. Russian. (Козлов Р.С. Антибиотикосберегающие технологии как один из способов борьбы с резистентностью к антимикробным препаратам. *StatusPraesens. Педиатрия*. 2024;6(111):12-15.)
5. Barrios Steed D., Koundakjian D., Harris A.D., Rosato A.E., Konstantinidis K.T., Woodworth M.H. Leveraging strain competition to address antimicrobial resistance with microbiotatherapies. *GutMicrobes*. 2025;17(1):2488046. DOI: 10.1080/19490976.2025.2488046
6. Geng S., Tang Q., Shi N. Antibiotic-sparing strategies for multidrug-resistant organism (MDRO) infections. *Front Pharmacol*. 2025;16:1653424. DOI: 10.3389/fphar.2025.1653424
7. Konkova L.S., Kraeva L.A. Synergy of phage-antibiotic as a way to fight antibiotic resistance. *HIV Infection and immunosuppressive disorders*. 2023;15(1):78-79. Russian. (Конькова Л.С., Краева Л.А. Синергия фаг-антибиотик как способ борьбы с антибиотикорезистентностью. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023;15(1):78-79.)
8. Ilieva L., Baev V., Marhova M., Yahubyan G., Apostolova E., Gozmanova M., et al. Potential of fermented food-derived *Lactiplantibacillus* cell-free supernatants to control *Staphylococcus aureus* growth and biofilm development. *Int J Mol Sci*. 2026;27(2):760. DOI: 10.3390/ijms27020760
9. Liu Y., Wang J., Wu C. Modulation of gut microbiota and immune system by probiotics, pre-biotics, and post-biotics. *Front Nutr*. 2022;8:634897. DOI: 10.3389/fnut.2021.634897
10. Hou K., Wu Z.X., Chen X.Y., Wang J.Q., Zhang D., Xiao C., et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;23;7(1):135. DOI: 10.1038/s41392-022-00974-4
11. Lederberg J. Ome sweet' omics – a genealogical treasury of words. *Scientist*. 2001;15(7):8.
12. Zhu B., Wang X., Li L. Human gut microbiome: the second genome of human body. *Protein Cell*. 2010;1(8):718-725. DOI: 10.1007/s13238-010-0093-z
13. Grice E.A., Segre J.A. The human microbiome: our second genome. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2012;13:151-170. DOI: 10.1146/annurev-genom-090711-163814
14. Shreiner A.B., Kao J.Y., Young V.B. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31(1):69-75. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000139
15. Thursby E., Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017;474(11):1823-1836. DOI: 10.1042/BCJ20160510
16. Adak A., Khan M.R. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(3):473-493. DOI: 10.1007/s00018-018-2943-4
17. Andreeva I.V., Tolpygo A.V., Andreev V.A., Azizov I.S., Golman I.A., Osipova N.N. et al. Psychobiotics: a new way in psychopharmacology, or how do bacteria manage our brain? *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaya himioterapiya*. 2022;24(2):108-133. Russian. (Андреева И.В., Толпыго А.В., Андреев В.А., Азизов И.С.,

- Гольман И.А., Осипова Н.Н. и соавт. Психобиотики: новое направление в психофармакологии или как бактерии влияют на наш мозг? Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022;24(2):108-133. DOI: 10.36488/смач.2022.2.108-133
18. Deo P.N., Deshmukh R. Oral microbiome: unveiling the fundamentals. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2019;23(1):122-128. DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP_304_18
 19. Jia G., Zhi A., Lai P.F.H., Wang G., Xia Y., Xiong Z., et al. The oral microbiota – a mechanistic role for systemic diseases. *Br Dent J.* 2018;23;224(6):447-455. DOI: 10.1038/sj.bdj.2018.217
 20. Kilian M., Chapple I.L., Hannig M., Marsh P.D., Meuric V., Pedersen A.M., et al. The oral microbiome – an update for oral healthcare professionals. *Br Dent J.* 2016;18;221(10):657-666. DOI: 10.1038/sj.bdj.2016.865
 21. Akimbekov N.S., Digel I., Yerezhepov A.Y., Shardarbek R.S., Wu X., Zha J. Nutritional factors influencing microbiota-mediated colonization resistance of the oral cavity: a literature review. *Front Nutr.* 2022;20;9:1029324. DOI: 10.3389/fnut.2022.1029324
 22. Avila M., Ojcius D.M., Yilmaz O. The oral microbiota: living with a permanent guest. *DNA Cell Biol.* 2009;28(8):405-411. DOI: 10.1089/dna.2009.0874
 23. World Gastroenterology Organization. WGO Practice Guideline. Probiotics and prebiotics. 2023. Available at: www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics. Accessed January 30, 2026.
 24. Silverman M.A., Konnikova L., Gerber J.S. Impact of antibiotics on necrotizing enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017;46(1):61-76. DOI: 10.1016/j.gtc.2016.09.010
 25. Vila T., Sultan A.S., Montelongo-Jauregui D., Jabra-Rizk M.A. Oral candidiasis: a disease of opportunity. *J Fungi (Basel).* 2020;16;6(1):15. DOI: 10.3390/jof6010015
 26. Zakharenko S.M., Andreeva I.V., Stetsiouk O.U. Gastrointestinal adverse drug reactions and antibiotic-associated diarrhea during antibiotic therapy in outpatient practice: prevention and treatment. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaya himioterapiya.* 2019;21(3):196-206. Russian. (Захаренко С.М., Андреева И.В., Стецюк О.У. Нежелательные лекарственные реакции со стороны ЖКТ и антибиотикоассоциированная диарея при применении антибиотиков в амбулаторной практике: профилактика и лечение. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019;21(3):196-206.) DOI: 10.36488/смач.2019.3.196-206
 27. Zimmermann P., Curtis N. The effect of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota – a systematic review. *J Infect.* 2019;79(6):471-489. DOI: 10.1016/j.jinf.2019.10.008
 28. Jernberg C., Löfmark S., Edlund C., Jansson J.K. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology (Reading).* 2010;156(Pt 11):3216-3223. DOI: 10.1099/mic.0.040618-0
 29. Elvers K.T., Wilson V.J., Hammond A., Duncan L., Huntley A.L., Hay A.D., et al. Antibiotic-induced changes in the human gut microbiota for the most commonly prescribed antibiotics in primary care in the UK: a systematic review. *BMJ Open.* 2020;21;10(9):e035677. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-035677
 30. Jafarnejad S., Shab-Bidar S. Speakman J.R., Parastui K., Daneshi-Maskooni M., Djafarian K. Probiotics reduce the risk of antibiotic-associated diarrhea in adults (18-64 years) but not the elderly (>65 years): a meta-analysis. *Nutr Clin Pract.* 2016;31(4):502-513. DOI: 10.1177/0884533616639399
 31. Szajewska H., Berni Canani R., Domellöf M., Guarino A., Hojsak I., Indrio F., et al. ESPGHAN special interest group on gut microbiota and modifications. Probiotics for the management of pediatric gastrointestinal disorders: position paper of the ESPGHAN special interest group on gut microbiota and modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023;76(2):232-247. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003633
 32. Gibson G.R., Hutkins R., Sanders M.E., Prescott S.L., Reimer R.A., Salminen S.J., et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(8):491-502. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.75
 33. Andreev V.A., Stetsiouk O.U., Andreeva I.V. Probiotics: controversial issues. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaya himioterapiya.* 2022;24(4):345-360. Russian. (Андреев В.А., Стецюк О.У., Андреева И.В. Пробиотики: нерешенные вопросы. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022;24(4):345-360.) DOI: 10.36488/смач.2022.4.345-360
 34. Andreeva I.V., Belmer S.V., Dovgan E.V., Novikova V.P., Selimzyanova L.R., Stetsiouk O.U., et al. How to choose an appropriate probiotic: a guide for clinicians. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaya himioterapiya.* 2025;27(2):172-180. Russian. (Андреева И.В., Бельмер С.В., Довгань Е.В., Новикова В.П., Селимзянова Л.Р., Стецюк О.У., Сурков А.Н. Правила выбора оптимального пробиотика: инструкция для клиницистов. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2025;27(2):172-180.) DOI: 10.36488/смач.2025.2.172-180
 35. Zupancic K., Kriksic V., Kovacevic I., Kovacevic D. Influence of oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 on ear and oral cavity health in humans: systematic review. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2017;9(2):102-110. DOI: 10.1007/s12602-017-9261-2
 36. Laursen R.P., Hojsak I. Probiotics for respiratory tract infections in children attending day care centers—a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2018;177(7):979-994. DOI: 10.1007/s00431-018-3167-1
 37. Capurso L. Thirty years of *Lactobacillus rhamnosus* GG: a review. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53(Suppl. 1):S1-S41. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001170
 38. National Institutes of Health, U.S. Department of Health & Human Services, Probiotics: Fact Sheet for Health Professionals, 2025. Available at: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Probiotics-HealthProfessional/#en1>. Accessed July 30, 2026.

39. Andreeva I.V., Stetsiouk O.U. New probiotic strain *Streptococcus salivarius* K12 in clinical practice. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2019;21(2):92-99. Russian. (Андреева И.В., Стецюк О.У. Новый пробиотический штамм *Streptococcus salivarius* K12 в клинической практике. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019;21(2):92-99.) DOI: 10.36488/cmac.2019.2.92-99
40. 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. DOI: 10.2217/fmb.12.113
41. Wescombe P.A., Heng N.C., Burton J.P., Chilcott C.N., Tagg J.R. Streptococcal bacteriocins and the case for *Streptococcus salivarius* as model oral probiotics. Future Microbiol. 2009;4(7):819-835. DOI: 10.2217/fmb.09.61
42. Geng M., Austin F., Shin R., Smith L. Covalent structure and bioactivity of the type AII lantibiotic salivaricin A2. Appl Environ Microbiol. 2018;84(5):e02528-17. DOI: 10.1128/AEM.02528-17
43. Radkov A.D., Hsu Y.P., Booher G., VanNieuwenhze M.S. Imaging bacterial cell wall biosynthesis. Annu Rev Biochem. 2018;87:991-1014. DOI: 10.1146/annurev-biochem-062917-012921
44. Cosseau C., Devine D.A., Dullaghan E., Gardy J.L., Chikatarla A., Gellatly S., et al. The commensal *Streptococcus salivarius* K12 downregulates the innate immune responses of human epithelial cells and promotes host-microbe homeostasis. Infect Immun. 2008;76(9):4163-4175. DOI: 10.1128/IAI.00188-08
45. Al-Akel F.C., Chiperi L.E., Eszter V.K., Bacărea A. *Streptococcus salivarius* role as a probiotic in children's health and disease prophylaxis-a systematic review. Life (Basel). 2024;14(12):1613. DOI: 10.3390/life14121613
46. Di Piero 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. DOI: 10.2147/DHPS.S59665
47. Di Piero 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. DOI: 10.1517/14712598.2013.758711
48. 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. DOI: 10.2147/TCRM.S96134
49. Ovchinnikov A.Yu., Miroshnichenko N.A., Egiyan S.S., Akopyan L.V. Possibilities of probiotic therapy in chronic inflammatory diseases of the oropharynx. Effective pharmacotherapy. 2022;18(4):24-28. Russian. (Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Егиян С.С., Акопьян Л.В. Возможности пробиотической терапии при хронических воспалительных заболеваниях рото-глотки. Эффективная фармакотерапия. 2022;18(4):24-28.) DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-4-24-28
50. Marini G., Sitzia E., Panatta M.L., De Vincentiis G.C. Pilot study to explore the prophylactic efficacy of oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in preventing recurrent pharyngo-tonsillar episodes in pediatric patients. Int J Gen Med. 2019;12:213-217. DOI: 10.2147/IJGM.S168209
51. Di Piero 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. PMID: 27874935.
52. Di Piero F., Donato G., Fomia F., Adami T., Careddu D., Cassandro C., et al. 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. DOI: 10.2147/IJGM.S38859
53. Di Piero F., Risso P., Poggi E., Timitilli A., Bolloli S., Bruno M., et al. 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 Pediatr. 2018;70(3):240-245. DOI: 10.23736/S0026-4946.18.05182-4
54. Karpova E.P., Karpicheva I.E., Tulupov D.A. Prophylaxis of chronic adenoiditis in children. Russian bulletin of otorhinolaryngology. 2015;80(6):43-45. Russian. (Карпова Е.П., Карпычева И.Е., Тулупов Д.А. Профилактика хронического аденоидита у детей. Вестник оториноларингологии. 2015;80(6):43-45.) DOI: 10.17116/otorino201580643-45
55. Passariello C., Di Nardo F., Polimeni A., Di Nardo D., Testarelli L. Probiotic *S. salivarius* reduces symptoms of denture stomatitis and oral colonization by *Candida albicans*. App Sci. 2020;10(9):3002. DOI:10.3390/app10093002
56. Ishijima S.A., Hayama K., Burton J.P., Reid G., Okada M., Matsushita Y., et al. 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. 2012;78(7):2190-2199. DOI: 10.1128/AEM.07055-11
57. Hu L., Mao Q., Zhou P., Lv X., Hua H., Yan Z. Effects of *Streptococcus salivarius* K12 with nystatin on oral candidiasis-RCT. Oral Dis. 2019;25(6):1573-1580. DOI: 10.1111/odi.13142
58. Peng X., Li Z., Pei Y., Zheng S., Liu J., Wang J., et al. *Streptococcus salivarius* K12 alleviates oral mucositis in patients undergoing radiotherapy for malignant head and neck tumors: a randomized controlled trial. J Clin Oncol. 2024;42(12):1426-1435. DOI: 10.1200/JCO.23.00837
59. Jamali Z., Aminabadi N.A., Samiei M., Sighari Deljavan A., Shokravi M., Shirazi S. Impact of chlorhexidine pretreatment followed by probiotic *Streptococcus salivarius* strain k12 on halitosis in children: a randomised controlled clinical trial. Oral Health Prev Dent. 2016;14(4):305-313. DOI: 10.3290/j.ohpd.a36521

60. Passadakis G., Neophytou C., Davidopoulou S., Papadimitriou K. Effectiveness of probiotics in managing oral halitosis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2025;15(4):301-312. DOI: 10.4103/jispcd.jispcd_19_25
61. Bagnenko S.F., Baranov A.A., Alekseeva A.A., Andreeva I.V., Angel A.E., Bakradze M.D., et al. Acute respiratory tract infection (age category – children). Clinical guidelines (ID 25_3), 2026, 99 pages. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/25_3. Accessed September 03, 2026. Russian. (Багненко С.Ф., Баранов А.А., Алексеева А.А., Андреева И.В., Анджель А.Е., Бахрадзе М.Д. и соавт. Острая респираторная вирусная инфекция (возрастная категория – дети). Клинические рекомендации (ID 25_3), 2026, 99 стр. Доступно по адресу: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/25_3. Ссылка активна на 03 сентября 2026 г.)
62. 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 (ID 306_3), 2024, 55 pages. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/306_3. Accessed July 30, 2026. Russian. (Дайхес Н.А., Баранов А.А., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Козлов Р.С., Поляков Д.П. и соавт. Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит). Клинические рекомендации (ID 306_3), 2024, 55 стр. Доступно по адресу: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/306_3. Ссылка активна на 30 июля 2026 г.)
63. Artyushkin S.A., Yunusov A.S., Ryazantsev S.V., Eremina N.V., Gurov A.V., Karneeva O.V. et al. Chronic tonsillitis. Clinical guidelines (ID 683_2), 2024, 50 pages. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/683_2. Accessed July 30, 2026. Russian. (Артюшкин С.А., Юнусов А.С., Рязанцев С.В., Еремина Н.В., Гуров А.В., Карнеева О.В. и соавт. Хронический тонзиллит. Клинические рекомендации (ID 683_2), 2024, 50 стр. Доступно по адресу: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/683_2. Ссылка активна на 30 июля 2026 г.)
64. Di Pierro F., Bugti A.A., Bano A., Kara M., Ujjan I., Mumtaz N., et al. Study to evaluate the safety and tolerability of *Streptococcus salivarius* K12, a genetically modified strain derived from the oral probiotic *S. salivarius* K12: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial. *Front Nutr.* 2025;12:1701611. DOI: 10.3389/fnut.2025.1701611
65. GRAS notice 591, *Streptococcus salivarius* K12. Available at: www.fda.gov/media/128359/download. Accessed Jan 22, 2026.
66. Stetsiouk O.U., Andreeva I.V. The evidence base and practical approaches to probiotic use in clinical practice: a focus on *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium lactis* Bb-12. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2019;21(2):345-360. Russian. (Стецюк О.У., Андреева И.В. Современные представления об эффективности и практические подходы к применению пробиотиков в клинической практике: фокус на *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Bifidobacterium lactis* Bb-12. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019;21(2):345-360.) DOI: 10.36488/стас.2019.2.100-118
67. Segers M.E., Lebeer S. Towards a better understanding of *Lactobacillus rhamnosus* GG-host interactions. *Microb Cell Fact.* 2014;13(1):S7. DOI: 10.1186/1475-2859-13-S1-S7
68. Duquesne S., Petit V., Peduzzi J., Rebuffat S. Structural and functional diversity of microcins, gene-encoded antibacterial peptides from enterobacteria. *J Mol Microbiol Biotechnol.* 2007;13(4):200-209. DOI: 10.1159/000104748
69. *Lactobacillus rhamnosus*, LGG® – the world's most documented probiotic strain. Available at: <https://global.theprobioticsinstitute.com/en/chr-hansen-probiotics/lgg>. Accessed July 22, 2026.
70. Dronkers T.M.G., Ouwehand A.C., Rijkers G.T. Global analysis of clinical trials with probiotics. *Heliyon.* 2020;6(7):e04467. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e04467
71. Szajewska H., Kotodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(10):1149-1157. DOI: 10.1111/apt.13404
72. Hatakka K., Savilahti E., Pönkä A., Meurman J.H., Poussa T., Näse L., et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ.* 2001;322(7298):1327. DOI: 10.1136/bmj.322.7298.1327
73. GRAS notice 845, *Lactobacillus rhamnosus* GG. Available at: www.fda.gov/media/134877/download. Accessed July 22, 2026.
74. EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ); Allende A., Alvarez-Ordóñez A., Bortolaia V., Bover-Cid S., De Cesare A., Dohmen W., et al. Update of the list of qualified presumption of safety (QPS) recommended microbiological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA 21: suitability of taxonomic units notified to EFSA until September 2024. *EFSA J.* 2025;23(1):e9169. DOI: 10.2903/j.efsa.2025.9169
75. Doron S., Snyderman D.R., Gorbach S.L. *Lactobacillus* GG: bacteriology and clinical applications. *Gastroenterol Clin North Am.* 2005;34(3):483-498, ix. DOI: 10.1016/j.gtc.2005.05.011
76. Giannelli F.R. Antibiotic-associated diarrhea. *JAAPA.* 2017;30(10):46-47. DOI: 10.1097/01.JAA.0000524721.01579.c9
77. Makins R., Ballinger A. Gastrointestinal side effects of drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2003;2(4):421-429. DOI: 10.1517/14740338.2.4.421
78. McFarland L.V. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. *Future Microbiol.* 2008;3(5):563-578. DOI: 10.2217/17460913.3.5.563
79. Hickson M. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* infection. *Therap Adv Gastroenterol.* 2011;4(3):185-197. DOI: 10.1177/1756283X11399115
80. Schröder O., Gerhard R., Stein J. Die Antibiotika-assoziierte

- Diarrhö [Antibiotic-associated diarrhea]. *Z Gastroenterol.* 2006;44(2):193-204. German. DOI: 10.1055/s-2005-858978
81. Uspenskiy Yu.P., Baryshnikova N.V. Antibiotic-associated diarrhea in hospital: frequency and prophylaxis. *Medical alphabet.* 2021;(20):35-37. Russian (Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Антибиотик-ассоциированная диарея в условиях стационара: частота встречаемости и вопросы профилактики. *Медицинский алфавит.* 2021;(20):35-37.) DOI: 10.33667/2078-5631-2021-20-35-37
 82. Shapovalova M.M., Budnevsky A.V., Kravchenko A.Ya., Drobysheva Ye.S., Ovsyannikov Ye.S. Pathogenesis, actual aspects of prevention and treatment of the antibiotic-associated diarrhea. *The Russian archives of internal medicine.* 2018;8(6):424-429. Russian. (Шаповалова М.М., Будневский А.В., Кравченко А.Я., Дробышева Е.С., Овсянников Е.С. Патогенез, современные аспекты профилактики и терапии антибиотик-ассоциированной диареи. *Архивъ внутренней медицины.* 2018;8(6):424-429.) DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-424-42
 83. McFarland L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(4):812-822. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00465.x
 84. Szawal S., Hiremath G., Dhingra U., Malik P., Deb S., Black R.E. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(6):374-382. DOI: 10.1016/S1473-3099(06)70495-9
 85. Agamennone V., Krul C.A.M., Rijkers G., Kort R. A practical guide for probiotics applied to the case of antibiotic-associated diarrhea in The Netherlands. *BMC Gastroenterol.* 2018;18(1):103. DOI: 10.1186/s12876-018-0831-x
 86. McFarland L.V. Deciphering meta-analytic results: a mini-review of probiotics for the prevention of paediatric antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* infections. *Benef Microbes.* 2015;6(2):189-194. DOI: 10.3920/BM2014.0034
 87. Guo Q., Goldenberg J.Z., Humphrey C., El Dib R., Johnston B.C. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;4(4):CD004827. DOI: 10.1002/14651858.CD004827.pub5
 88. Pisano M., Romano A., Di Palo M.P., Baroni A., Serpico R., Contaldo M. Oral candidiasis in adult and pediatric patients with COVID-19. *Biomedicine.* 2023;11(3):846. DOI: 10.3390/biomedicine11030846
 89. Ellepola A.N., Samaranayake L.P. Oral candidal infections and antimycotics. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2000;11(2):172-198. DOI: 10.1177/10454411000110020301
 90. Shapiro R.S., Robbins N., Cowen L.E. Regulatory circuitry governing fungal development, drug resistance, and disease. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2011;75(2):213-267. DOI: 10.1128/MMBR.00045-10
 91. Thompson G.R. 3rd, Patel P.K., Kirkpatrick W.R., Westbrook S.D., Berg D., Erlandsen J., et al. Oropharyngeal candidiasis in the era of antiretroviral therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;109(4):488-495. DOI: 10.1016/j.tripleo.2009.11.026
 92. Salehi M., Ahmadikia K., Mahmoudi S., Kalantari S., Jamlimoghadasiahkali S., Izadi A., et al. Oropharyngeal candidiasis in hospitalised COVID-19 patients from Iran: species identification and antifungal susceptibility pattern. *Mycoses.* 2020;63(8):771-778. DOI: 10.1111/myc.13137
 93. Văță A., Roșu F.M., Dorneanu O.S., Lehaçi A.E., Luca Ș., Loghin I.I., et al. Antibiotic usage in the COVID-19 intensive care unit of an infectious diseases hospital from Northeastern Romania. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(4):645. DOI: 10.3390/medicina59040645
 94. Babamahmoodi F., Rezai M.S., Ahangarkani F., Mohammadi Kali A., Alizadeh-Navaei R., Alishahi A., et al. Multiple *Candida* strains causing oral infection in COVID-19 patients under corticosteroids and antibiotic therapy: an observational study. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:1103226. DOI: 10.3389/fcimb.2022.1103226
 95. Mezhevikina G.S., Darmograi V.N., Morozova S.I., Savelyeva N.A. Modern aspects of the etiology and pathogenesis of candidiasis of the oral mucosa. *Russian Medical and Biological Bulletin named after academician I.P. Pavlov.* 2012;(3):152-157. Russian (Межевикина Г.С., Дармограй В.Н., Морозова С.И., Савельева Н.А. Современные аспекты этиологии и патогенеза кандидоза слизистой оболочки полости рта. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.* 2012;(3):152-157.)
 96. Makedonova Yu.A., Gavrikova L.M., Dyachenko S.V., Dyachenko D.Y. Efficacy of etiotropic therapy in patients with chronic recurrent oral candidiasis: a randomized controlled clinical trial. *Kuban scientific medical bulletin.* 2023;30(4):48-60. Russian. (Македонова Ю.А., Гаврикова Л.М., Дьяченко С.В., Дьяченко Д.Ю. Эффективность этиотропной терапии у пациентов с хроническим рецидивирующим течением орального кандидоза: рандомизированное контролируемое клиническое исследование. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2023;30(4):48-60.) DOI: 10.25207/1608-6228-2023-30-4-48-60
 97. Andreeva I.V. Modern evidence-based data on the efficacy of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium lactis* BB-12 in pediatric practice. *Voprosy sovremennoi pediatrii.* 2011;10(1):50-57. Russian. (Андреева И.В. Современные доказательные данные эффективности применения *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Bifidobacterium lactis* BB-12 в педиатрической практике. *Вопросы современной педиатрии.* 2011;10(1):50-57.)
 98. Stetsyuk O.U., Andreeva I.V., Egorova O.A. Antibiotic resistance of the main ENT pathogens. *RMJ. Medical review.* 2019;(9-2):78-83. Russian. (Стецюк О.У., Андреева И.В., Егорова О.А. Антибиотикорезистентность основных возбудителей ЛОР-заболеваний. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2019;3(9-2):78-83.)
 99. Lehtoranta L., Latvala S., Lehtinen M.J. Role of probiotics in stimulating the immune system in viral respiratory

- tract infections: a narrative review. *Nutrients*. 2020;12(10):3163. DOI: 10.3390/nu12103163
100. 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. DOI: 10.1097/MD.0000000000004509
 101. King S., Glanville J., Sanders M.E., Fitzgerald A., Varley D. Effectiveness of probiotics on the duration of illness in healthy children and adults who develop common acute respiratory infectious conditions: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2014;112(1):41-54. DOI: 10.1017/S0007114514000075
 102. Coleman J.L., Hatch-McChesney A., Small S.D., Allen J.T., Sullo E., Agans R.T., et al. Orally ingested probiotics, prebiotics, and synbiotics as countermeasures for respiratory tract infections in nonelderly adults: a systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr*. 2022;13(6):2277-2295. DOI: 10.1093/advances/nmac086
 103. Liu S., Hu P., Du X., Zhou T., Pei X. *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation for preventing respiratory infections in children: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Indian Pediatr*. 2013;50(4):377-381. DOI: 10.1007/s13312-013-0123-z
 104. Amaral M.A., Guedes G.H.B.F., Epifanio M., Wagner M.B., Jones M.H., Mattiello R. Network meta-analysis of probiotics to prevent respiratory infections in children and adolescents. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(6):833-843. DOI: 10.1002/ppul.23643
 105. Hidayat K., Zhang L., Wei H., Zhang W., Qin L., Ou Y., et al. The effects of *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG supplementation on gastrointestinal and respiratory outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct*. 2025;16(16):6275-6292. DOI: 10.1039/d5fo01780g
 106. Zuhair M.N., Wiriansya E.P., Masyhuri I., Fakhri M., Hatta M., Djaharuddin I., et al. Role of *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG in the management of respiratory diseases: a systematic review and meta-analysis. *Prev Nutr Food Sci*. 2025;30(3):222-229. DOI: 10.3746/pnf.2025.30.3.222
 107. Lenoir-Wijnkoop I., Gerlier L., Roy D., Reid G. The clinical and economic impact of probiotics consumption on respiratory tract infections: projections for Canada. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166232. DOI: 10.1371/journal.pone.0166232
 108. Lenoir-Wijnkoop I., Merenstein D., Korchagina D., Broholm C., Sanders M.E., Tancredi D. Probiotics reduce health care cost and societal impact of flu-like respiratory tract infections in the USA: an economic modeling study. *Front Pharmacol*. 2019;10:980. DOI: 10.3389/fphar.2019.00980