

С.О. Крамарьов¹, І.Ю. Серякова¹, В.В. Євтушенко¹, О.М. Євтушенко²

Застосування *Streptococcus salivarius* K12 і *Lactobacillus rhamnosus* LGG у лікуванні стрептококового тонзиліту в дітей

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 2», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2025). 6(150): 19-28; doi 10.15574/SP.2025.6(150).1928

For citation: Kramarov SO, Seriakova IYu, Yevtushenko VV, Yevtushenko OM. (2025). The use of *Streptococcus salivarius* K12 and *Lactobacillus rhamnosus* LGG in the treatment of streptococcal tonsillitis in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(150): 19-28. doi: 10.15574/SP.2025.6(150).1928.

Мета – дослідити ефективність комбінованого пробіотика, до складу якого входять бактерії роду *Streptococcus salivarius* K12 і *Lactobacillus rhamnosus* LGG, у лікуванні стрептококового тонзиліту в дітей.

Матеріали і методи. Проведено рандомізоване, контрольоване, відкрите, постреєстраційне дослідження, до якого залучено 58 дітей віком 1-17 років із діагнозом стрептококового тонзиліту, що проходили стаціонарне лікування. Дітей поділено на дві групи шляхом рандомізації методом випадкових чисел: контрольну групу становили 29 дітей, які отримували стандартне лікування; основну – 29 дітей, які отримували додатково до протокольного лікування комбінований пробіотик «Бактобліс+Лакто». Застосовано клінічні, лабораторні і статистичні методи для оброблення отриманих результатів.

Результати. Від застосування препарату «Бактобліс+Лакто» отримали позитивний ефект, який проявлявся пришвидшенням нормалізації таких симптомів, як лихоманка (середня тривалість в основній групі становила $2,0 \pm 0,61$ дня, у контрольній – $2,5 \pm 1,10$ дня), біль у горлі (середня тривалість – $1,92 \pm 0,67$ дня і $4,0 \pm 1,14$ дня, відповідно), нашарування на мигдаликах (середня тривалість – $2,7 \pm 0,79$ дня і $3,5 \pm 0,86$ дня, відповідно) і лімфаденопатія (середня тривалість – $2,8 \pm 0,51$ дня і $3,52 \pm 0,76$ дня, відповідно). Частота антибіотикоасоційованої діареї (ААД) у контрольній групі була вищою порівняно з пацієнтами основної групи (середня тривалість у контрольній групі становила $3,6 \pm 0,62$ дня, в основній – $2,1 \pm 0,55$ дня).

Висновки. Комбінований пробіотик (*Streptococcus salivarius* K12 + *Lactobacillus rhamnosus* LGG) у дітей зі стрептококовим тонзилітом сприяє швидшій інволюції симптомів захворювання і попереджає виникнення ААД на тлі застосування антибіотиків.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено локальним етичним комітетом зазначеної у роботі установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду.

Ключові слова: *Streptococcus salivarius* K12, *Lactobacillus rhamnosus*, стрептококовий тонзиліт, антибіотикоасоційована діарея, діти.

The use of *Streptococcus salivarius* K12 and *Lactobacillus rhamnosus* LGG in the treatment of streptococcal tonsillitis in children

S.O. Kramarov¹, I.Yu. Seriakova¹, V.V. Yevtushenko¹, O.M. Yevtushenko²¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine²Kyiv City Children's Clinical Hospital № 2, Kyiv, Ukraine

Aim – to investigate the effectiveness of a combined probiotic containing bacteria of the genus *Streptococcus salivarius* K12 and *Lactobacillus rhamnosus* LGG in the treatment of streptococcal tonsillitis in children.

Materials and methods. A randomized, controlled, open, post-registration study was conducted. The study included 58 children diagnosed with streptococcal tonsillitis aged 1 to 17 years, who underwent inpatient treatment. Children were divided into 2 groups by randomization using the random number method. The control group consisted of 29 children who received standard treatment and the main group consisted of 29 children who received a combined probiotic Baktoblis+Lacto in addition to the protocol treatment. The study used clinical, laboratory and statistical methods to process the results obtained.

Results. We obtained a positive effect when using Baktoblis+Lacto. It was manifested by accelerated normalization of fever (average duration in the main group – 2.0 ± 0.61 days, in the control group – 2.5 ± 1.1 days), sore throat (1.92 ± 0.67 days vs. 4.0 ± 1.14 days, respectively), tonsil deposits (2.7 ± 0.79 days vs. 3.5 ± 0.86 days, respectively) and lymphadenopathy (2.8 ± 0.51 days vs. 3.52 ± 0.76 days, respectively). The frequency of antibiotic-associated diarrhea (AAD) in the control group was higher than in patients of the main group (the average duration in the control group – 3.6 ± 0.62 days, in the main group – 2.1 ± 0.55 days).

Conclusions. The combined probiotic (*Streptococcus salivarius* K12 + *Lactobacillus rhamnosus* LGG) in children with streptococcal tonsillitis promotes faster involution of disease symptoms and prevents the occurrence of AAD while taking antibiotics.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the paper. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

Keywords: *Streptococcus salivarius* K12, *Lactobacillus rhamnosus*, streptococcal tonsillitis, antibiotic-associated diarrhea, children.

Вступ

Мікробіом людини – це складна екосистема мікроорганізмів (бактерії, археї, віруси, грибки, інші мікроеукаріоти) та їхніх генетичних матеріалів, які населя-

ють різні біотопи на шкірі та слизових оболонках людини, а також суттєво впливають на її фізіологію, імунітет, обмін речовин і загальний стан здоров'я [42]. Ці мікробні спільноти відіграють критичну роль у фізіологічних процесах: травленні, метаболізмі, формуванні імунної відповіді,

обмеженні росту патогенів, а також у підтриманні гомеостазу слизових оболонок і шкіри [16].

Завдяки розвитку молекулярно-генетичних методів відкрилися нові можливості для вивчення мікробіому як єдиної екосистеми. Встановлено, що кожна людина має унікальний мікробний профіль, який формується під впливом чинників довкілля, способу життя, харчування, віку, генетики тощо [21].

Основні локалізації мікробіому в організмі людини охоплюють шкіру, кишечник, ротову порожнину, дихальні шляхи і генітальну мікробіоту [15,19,26,29].

Мікробіота порожнини рота – одна з найбільш різноманітних екосистем у тілі людини. Це перша лінія імунного захисту людини від інфекційних хвороб. Вона налічує понад 700 видів мікроорганізмів, серед яких бактерії, грибки і віруси. Це мікробне середовище бере участь у початковому перетравленні їжі, регулюванні місцевого імунітету, а також у захисті від патогенних мікроорганізмів. На склад мікробіому впливають дієта, гігієна, куріння, зловживання алкоголем, антибіотикотерапія і системні хвороби [26].

Гриби становлять незначну частку мікробіоти рота у здорових людей, але можуть зростати за наявності імуносупресії або порушення бактеріального балансу. Серед них найпоширенішими є *Candida spp.* У 30–50% випадків домінує *Candida albicans*, у людей з ослабленим імунітетом частіше спостерігають *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei* [20, 25].

У ротовій порожнині присутні також як людські віруси, так і бактеріофаги (віруси, що заражають бактерії). Бактеріофаги виявляються у великих кількостях, зокрема, фаги до *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Fusobacterium* [40].

Бактерії становлять основну частину мікробіоти порожнини рота. Вони мешкають у нальоті на зубах, язика, щоках, яснах, піднебінні та під'язенних кишнях. Серед найчисленніших представників – *Streptococcus spp.* (коменсальні, домінують у здорової людини); *Actinomyces spp.* (беруть участь у формуванні біоплівки і ранніх карієсних ураженнях); *Fusobacterium nucleatum* (ключовий у міжвидовій агрегації мікробів у біоплівці; асоційований із пародонтитом); *Prevotella spp.* (анаероби, що зростають при запальних процесах); *Porphyromonas gingivalis* (основний патоген при хронічному пародонтиті); *Treponema denticola* (спірохета, асоційована з деструкцією

періодонта); *Veillonella parvula*, *Lactobacillus spp.*, *Neisseria spp.*, *Granulicatella spp.*, *Capnocytophaga spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Rothia spp.*, *Eikenella corrodens* (входять до складу нормальної флори, але за умов дисбіозу можуть набувати патогенних властивостей) [6,17,28,37].

З усіх бактерій *Streptococcus spp.* вид *Streptococcus salivarius* домінує в складі мікробіоти порожнини рота здорових індивідів. Це – грампозитивний стрептокок, безферментний, аеробний або факультативно анаеробний, часто вважається коменсалом (непатогенним або умовно патогенним) у ротовій порожнині. *Streptococcus salivarius* значно поширений у здорових індивідів, особливо на слизовій оболонці рота, на поверхні язика, у слині. *Streptococcus salivarius* становить до 30% усіх стрептококів, виділених із ротогортла в здорових осіб [3,34].

Streptococcus salivarius має декілька штамів. Серед штамів, які найчастіше досліджуються і застосовуються як пробіотичні, виділяють K12 – добре вивчений штам, має антагоністичні властивості щодо потенційних патогенів, утворює біосуміші, продукує бактеріциноподібні речовини; M18 – також пробіотичний штам, застосовується для зменшення зубного нальоту, карієсу, плям на зубах, має добрий профіль безпечності; 24SMB – ще один штам, який застосовується в деяких клінічних або профілактичних дослідженнях, особливо в дітей [2,11,22].

Streptococcus salivarius відіграє важливу роль у підтриманні мікробіоти ротової порожнини. У здорових індивідів він бере участь у збереженні балансу мікробіоти, конкуренції за нішу і живильні субстрати, виробництві антимікробних сполук (бактеріоцинів, salivaricins, BLIS) і модулюванні місцевої імунної відповіді [2].

Streptococcus salivarius є важливим агентом у протидії бактеріальним і вірусним інфекціям. Зокрема, при бактеріальних інфекціях він здатен протидіяти каріозним бактеріям. У рандомізованому клінічному випробуванні діти, які отримували *Streptococcus salivarius* M18, мали значне зниження кількості *Streptococcus mutans* у слині, що асоціювалося зі зменшенням ризику карієсу [18]. Інше дослідження *in vitro* з мультиспеціальними біоплівками (*Streptococcus mutans*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Streptococcus oralis*) показало, що присутність *Streptococcus salivarius* K12 сприяє зменшенню частки *Streptococcus mutans* на ранніх стадіях утворення біоплівки,

а також зниженню частки *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* у досконалих біоплівках, що свідчить про здатність підтримувати баланс у мікробіомі порожнини рота [27].

Окрім того, *Streptococcus salivarius* позитивно зарекомендував себе в профілактиці захворювань дихальних шляхів і запобіганні отиту. Велике, подвійне, сліпе, рандомізоване, плацебо контрольоване, клінічне дослідження, що охоплювало 50 дошкільних закладів і 827 дітей, показало, що *Streptococcus salivarius* K12 у дітей віком 1-6 років може зменшити частоту гострого середнього отиту за умови застосування протягом 6 місяців у дитячих садках [30]. Також у системному огляді для педіатрів застосування *Streptococcus salivarius* було ефективним щодо зменшення захворювань ротової порожнини, а також захворювань верхніх дихальних шляхів, зокрема, вірусних фарингітів, грипу тощо [2].

Дані про вірусні інфекції менш численні, але є кілька досліджень і попередніх результатів, що свідчать про позитивний вплив *Streptococcus salivarius*. Зокрема, у попередньому дослідженні, що стосувалося вивчення впливу штаму *Streptococcus salivarius* K12 у хворих на COVID-19, спостерігали значне поліпшення симптомів хвороби, зменшення смертності на тлі застосування препарату, тому автори припустили, що *Streptococcus salivarius* може впливати на перебіг вірусної інфекції через імуномодулювання і зменшення запалення [8].

Інше дослідження, що полягало в дослідженні ефективності *Streptococcus salivarius* K12 при вірусних і стрептококових тонзилофарингітах у дітей, показало значний позитивний ефект. Профілактичне введення *Streptococcus salivarius* K12 дітям привело до значного зменшення епізодів як стрептококових, так і вірусних інфекцій та зменшило кількість днів антибіотикотерапії і/або жарознижувальної терапії, а також днів відсутності в школі [7].

Ще однією з властивостей *Streptococcus salivarius* є вплив на пригнічення галітозу. Галітоз, або «неприємний запах із рота» – дискомфортна ознака, коли з ротової порожнини або носоглотки виділяються неприємні запахи [10]. За класифікацією виділяють: справжній (genuine) галітоз – є об'єктивне джерело запаху; псевдогалітоз (pseudo-halitis) – людина скаржиться, але запах не підтверджується або він незначний; галітофобія (halitophobia) – людина вірить, що запах є, навіть

після лікування та об'єктивного підтвердження його відсутності. За джерелом походження: інтраоральний – із рота; екстраоральний – із носоглотки, дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту [12].

У механізмі розвитку галітозу зазначають такі чинники: виробництво летких сірководневих сполук (volatile sulfur compounds, VSCs), які утворюються внаслідок бактеріального розщеплення сірковмісних амінокислот (цистеїн, метіонін тощо) із білків, із їжі, слини, відмерлих клітин епітелію; власне діяльність мікробіоти ротоглотки та язика; вплив стресу, а також додаткові чинники (погана гігієна рота, захворювання ясен, сухість у роті та особливості харчування) [12,18].

Галітоз значно впливає на психоемоційний стан, призводить до сором'язливості, уникання соціальних контактів, зниження самооцінки, появи тривоги, страху оцінювання та депресивних симптомів [31,43].

Streptococcus salivarius (штам K12) має гарний потенціал як пробіотик: здатен зменшувати запах шляхом конкурентної колонізації, виробництва бактерицинів, зменшення числа патогенів. Систематичний огляд і метааналіз Huang та співавт. (2022) показали, що пробіотики (у т.ч. *Streptococcus salivarius* K12) можуть значно знижувати органолептичні оцінки та рівні VSC у короткостроковій перспективі (≤ 4 тижні) [12]. Інше дослідження, проведене серед дітей, включало поєднання звичайної гігієни, чистки язика, застосування хлоргексидину, пробіотика (*Streptococcus salivarius* K12), показало найбільш стійке зниження органолептичних оцінок навіть за 3 місяці у групі, що застосовувала *Streptococcus salivarius* K12 [14].

Мікробіом кишечника – сукупність мікроорганізмів (бактерій, архей, грибків, вірусів), їхніх генів і метаболічної активності, що співіснують у травному тракті людини; друга лінія імунного захисту людини від інфекційних хвороб [1]. Серед основних функцій кишкової мікробіоти виділяють бар'єрну і захисну, підтримання структурної й функціональної цілісності слизової оболонки та епітеліального бар'єру, модулювання імунної відповіді (вродженої і набутої), вплив на метаболізм, харчування, обмін речовин, сигнальні функції та взаємодію з організмом [13,36].

Lactobacillus rhamnosus GG (LGG, штам ATCC 53103) – один із найпопулярніших і найбільш до-

сліджених пробіотичних штамів у людини [38]. Він відіграє важливу роль в імунному захисті, зокрема, через протизапальну дію і вироблення інтерлейкіна-10 (IL-10), що пригнічує прозапальні цитокіни і зменшує коліт. Окрім того, *LGG* забезпечує модуляцію імунного профілю. У дослідженні на мишах *LGG* підвищував різноманітність мікробіоти, збільшував кількість Т-лімфоцитів (CD4+, CD8+), сприяв підвищенню Th1 (IFN- γ), але також працював над балансом Th17 і регуляторних Т-лімфоцитів [32]. Також *LGG* сприяє активації дендритних клітин, CD8+ Т клітин та антипухлинному імунітету [24]. Інше дослідження показало, що *LGG-EVs* (позаклітинні везикули *LGG*) у моделях DSS-індукованого коліту можуть зменшувати активацію TLR4-NF- κ B-NLRP3 шляху та запалення, а також змінювати склад мікробіоти кишечника [35].

Описано також значну роль *LGG* у профілактиці та лікуванні бактеріальних і вірусних інфекцій. Проведено рандомізоване, подвійне, сліпе, плацебо контрольоване дослідження із застосуванням *LGG* у пацієнтів із COVID-19. Учасників рандомізовано для щоденного перорального застосування *LGG* або плацебо з мікрокристалічної целюлози протягом 28 днів. Для оцінювання змін у структурі мікробіому зібрано кал. Аналіз лікування засвідчив, що учасники, рандомізовані до групи *LGG*, мали меншу ймовірність розвитку симптомів порівняно з тими, хто отримував плацебо (26,4% проти 42,9%; $p=0,02$). Дослідження показало, що *LGG* добре переноситься та пов'язаний зі зниженням частоти симптомів і змінами структури кишкового мікробіому за умови застосування для постконтактної профілактики протягом 7 днів після контакту [41].

Антибіотикоасоційована діарея (АДД) – це діарея, що виникає у зв'язку із застосуванням антибіотиків і пов'язана з порушенням нормальної кишкової мікробіоти. Механізми виникнення включають зниження різноманітності мікробів, зростання патогенів чи умовно-патогенних бактерій (наприклад, *Clostridioides difficile*), вироблення токсинів, порушення бар'єрної та імунної функції кишечника. АДД може варіювати за частотою залежно від виду антибіотика, віку, стану здоров'я, середовища (стаціонар або амбулаторне лікування), наявності коморбідних станів.

LGG – один із найбільш досліджуваних пробіотиків при АДД. Для прикладу, у проспективному,

рандомізованому, подвійному, сліпому, плацебо контрольованому, пілотному дослідженні критично хворі діти віком до 17 років, які потребували антибіотикотерапії ≥ 72 годин, були випадковим чином розподілені для отримання плацебо або *LGG*. Результати цього пілотного дослідження показали, що *LGG* є безпечним і потенційно може знижувати частоту виникнення ААД у критично хворих дітей [37]. Інші дослідження теж вказали на високу ефективність, гарну переносимість *LGG* і скорочення термінів ААД у групах, у яких призначали цей пробіотик [4,33,39].

Мікробіота порожнини рота та кишечника є ключовими учасниками захисту людини від інфекційних хвороб, *Streptococcus salivarius* K12 + *Lactobacillus rhamnosus* GG – це не тільки захист від інфекційних хвороб, але й ефективна стратегія профілактики ААД. В Україні наявна перша пробіотична комбінація K12 і *LGG* (Бактобіліс+Лакто) для одночасного відновлення мікробіому ротової порожнини та кишечника, особливо після застосування антибіотиків.

Мета дослідження – вивчити ефективність комбінованого пробіотика, до складу якого входять бактерії роду *Streptococcus salivarius* K12 і *Lactobacillus rhamnosus* *LGG*, у лікуванні стрептококового тонзиліту в дітей.

Матеріали і методи дослідження

Проведено рандомізоване, контрольоване, відкрите, постреєстраційне дослідження, до якого залучено 58 дітей віком 1–17 років із діагнозом стрептококового тонзиліту, що проходили стаціонарне лікування в клініці кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Пацієнтів поділено на основну і контрольну групи. Рандомізацію проведено методом випадкових чисел. Контрольну групу становили 29 дітей, які отримували лікування згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Тонзиліт» (наказ Міністерства охорони здоров'я України 06.04.2021 № 639; а основну групу – 29 дітей, які отримували додатково до протокольного лікування пробіотик «Бактобіліс+Лакто». Засіб містить у складі штам корисних бактерій *Streptococcus salivarius* K12 (не менше 1×10^9 КУО) і пробіотичний штам *Lactobacillus rhamnosus* *LGG* (не менше 3×10^9 КУО).

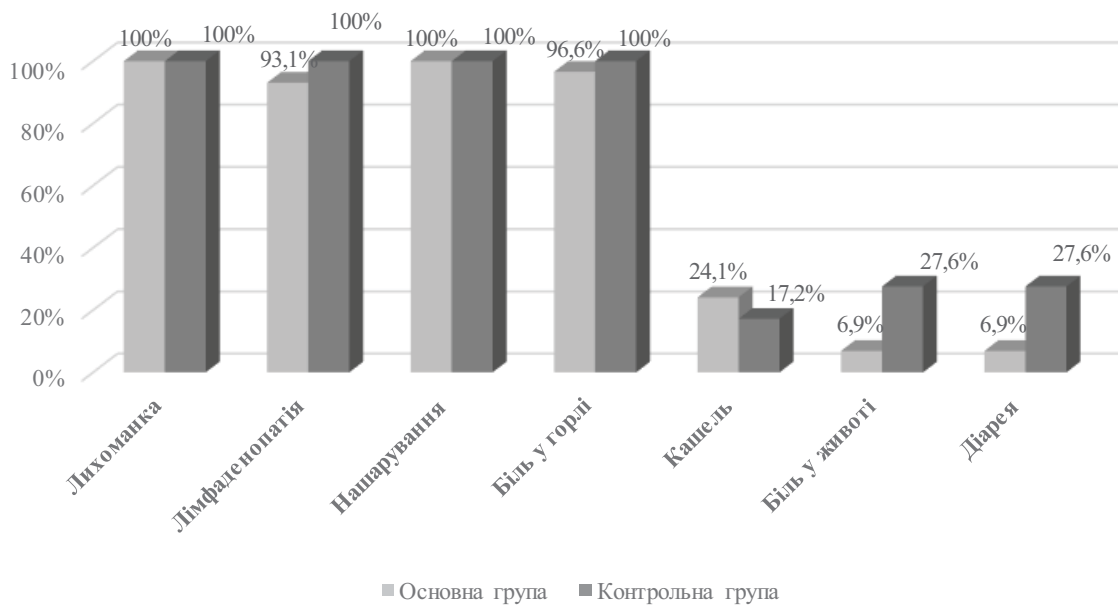


Рис. 1. Основні клінічні симптоми тонзиліту в дітей досліджуваних груп

Діти отримували препарат згідно з інструкцією до застосування по 1 таблетці 1 раз на день безпосередньо перед сном, розсмоктуючи в порожнині рота, протягом 10 днів. Дітям, які не можуть розсмоктувати, пігулку подрібнювали до порошкоподібної форми і наносили на ясна. Стрептококову етіологію тонзиліту підтверджено згідно з Уніфікованим клінічним протоколом Міністерства охорони здоров'я України за допомогою діагностичної шкали, експрес-тесту на виявлення бета-гемолітичного стрептококу групи А (стрептотести) та бактеріологічного дослідження мазка з ротогортла.

У дослідженні застосовано клінічні (анамнестичний, аналіз медичної документації, клінічне обстеження), лабораторні (стрептотести, бактеріологічне дослідження мазків із ротогортла) і статистичні методи для оброблення отриманих результатів (статистичний пакет «Statistical software EZR v. 1.54»).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено біоетичною комісією лікарні. Батьками надано інформовану згоду на участь їхніх дітей у дослідженні.

Результати дослідження та їх обговорення

Між пацієнтами груп дослідження суттєвої різниці за гендерною і віковою характеристиками не виявили ($p > 0,05$). Середній вік дітей основної групи становив $9 \pm 1,2$ року, а контрольної – $8 \pm 0,91$ року.

Основні клінічні показники на момент госпіталізації наведено в таблиці і на рисунку 1.

На момент госпіталізації у 100% хворих основної і контрольної груп спостерігали аналогічну клінічну картину у вигляді лихоманки, лімфаденопатії, скарг на біль у горлі та наявності набряку і нашарувань на мигдаликах. Нашарування на

Таблиця

Основні клінічні показники на момент госпіталізації в дітей досліджуваних груп

Клінічний критерій	Основна група	Контрольна група	p
Лихоманка, °C (M±SD)	38,8±0,33	38,9±0,31	p=0,99
Лихоманка, абс. (%)	29 (100)	29 (100)	p=1,00
Лімфаденопатія, абс. (%)	27 (93,1)	29 (100)	p=0,15
Набряк і нашарування на мигдаликах, абс. (%)	29 (100)	29 (100)	p=1,00
Біль у горлі, абс. (%)	28 (96,6)	29 (100)	p=0,31
Біль у животі, абс. (%)	2 (6,9)	8 (27,6)	p=0,03
Діарея, абс. (%)	2 (6,9)	8 (27,6)	p=0,03

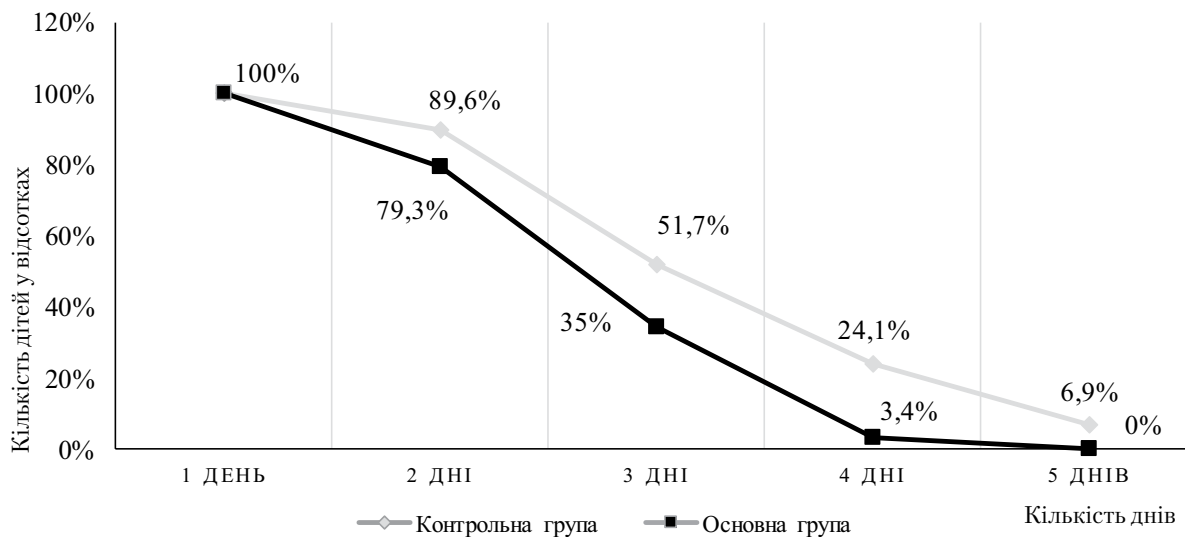


Рис. 2. Динаміка лихоманки в дітей досліджуваних груп

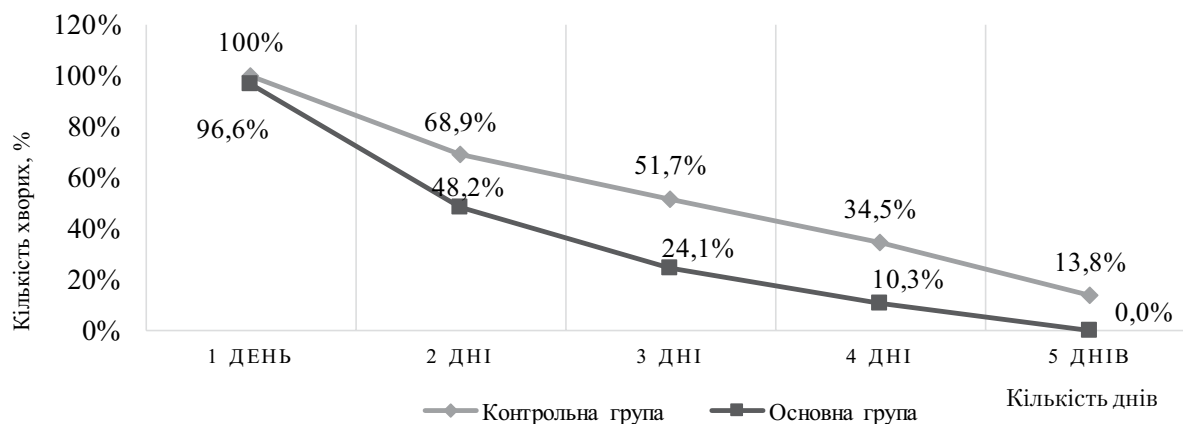


Рис. 3. Динаміка болю в горлі в дітей досліджуваних груп

мигдаликах були жовтувато-білого кольору, легко знімалися шпателем, не залишаючи кровочивості на поверхні, не поширювалися за межі мигдаликів. Рівень достовірності для цих показників становив $p > 0,05$, що засвідчило незначущість зв'язку між наявністю клінічних показників і належністю їх до основної або контрольної групи. Слід зазначити, що на 2–3-й день антибіотикотерапії в багатьох пацієнтів фіксували біль у животі та діарею. Ці прояви відрізнялись у пацієнтів контрольної групи порівняно з хворими основної групи і спостерігались у 27,6% пацієнтів контрольної групи проти 6,9% дітей основної групи ($p = 0,03$).

Ступінь тяжкості захворювання розцінювали як середньотяжкий у всіх дітей обох груп.

Антибіотикотерапію проводили усім хворим обох груп у вигляді цефалоспоринів третього по-

коління (цефтріаксон, цефатоксим) у 81% випадків і амоксициліну у 19% випадків.

Динаміку симптомів у пацієнтів основної і контрольної груп досліджено на 1–5-й день госпіталізації, а результати наведено у вигляді нижченаведених діаграм.

На рисунку 2 наведено динаміку лихоманки в дітей обох груп. На 1-й день госпіталізації підвищення температури тіла $>37^\circ$ спостерігали у 100% (по 29 хворих) контрольної й основної груп ($p > 0,05$); на 2-й день – у 89,6% (26 пацієнтів) контрольної і 79,3% (23 хворих) основної групи ($p = 0,3$); на 3-й день – у 51,7% (15 хворих) і 35,0% (10 пацієнтів), відповідно ($p = 0,2$); на 4-й день – у 24,1% (7 дітей) і 3,4% (1 пацієнт), відповідно ($p = 0,02$).

На рисунку 3 подано детальну характеристику тривалості болю в горлі в дітей із тонзилітом.

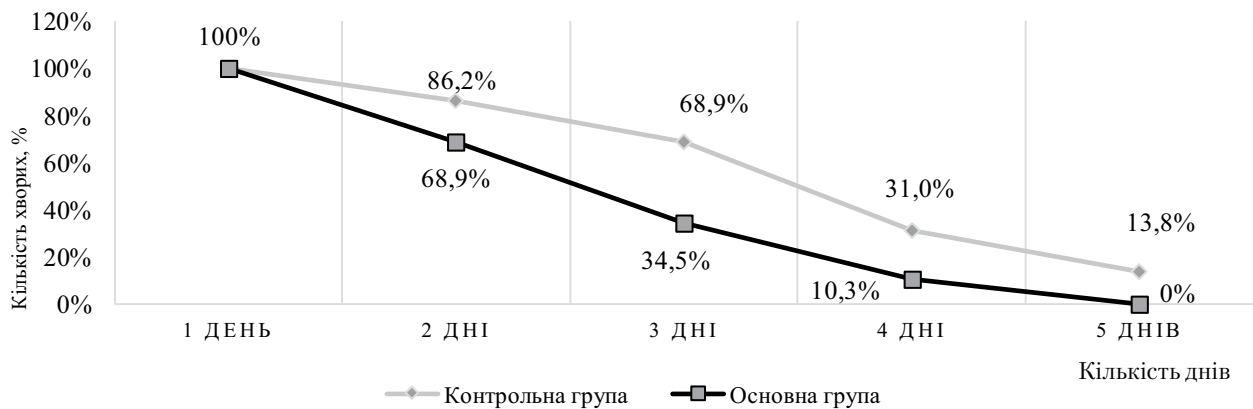


Рис. 4. Тривалість нашарувань на мигдаликах у дітей досліджуваних груп у динаміці

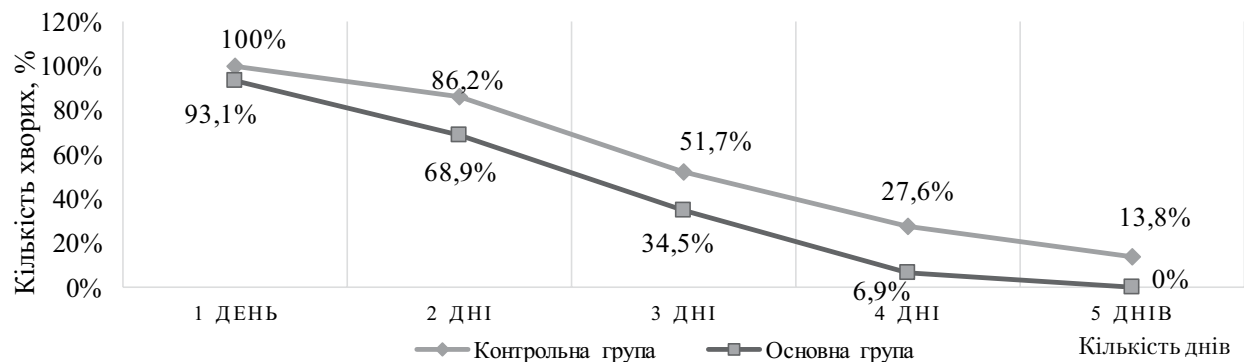


Рис. 5. Динаміка збільшення шийних лімфовузлів у дітей досліджуваних груп

На 1-й день госпіталізації на біль у горлі скаржилися 100% (29 дітей) контрольної і 96,6% (28 пацієнтів) основної групи ($p=0,31$); на 2-й день – 68,9% (20 хворих) і 48,2% (14 дітей), відповідно ($p=0,1$); на 3-й день – 51,7% (15 хворих) і 24,1% (7 дітей), відповідно ($p=0,03$); на 4-й день – 34,5% (10 пацієнтів) і 10,3% (3 пацієнти), відповідно ($p=0,02$). Найдовша тривалість болю в горлі була у хворих контрольної групи – 5 днів – 13,8% (4 хворих); $p=0,04$. Середня тривалість болю в горлі у хворих контрольної групи становила $4,0 \pm 1,14$ дня, а в дітей основної групи – $1,92 \pm 0,67$ дня. U-критерій дорівнював 57.

Тривалість нашарувань на мигдаликах у хворих на тонзиліт контрольної і основної груп наведено на рисунку 4.

На 1-й день госпіталізації нашарування на мигдаликах спостерігали у 100% хворих обох груп ($p=0,99$); на 2-й день – у 86,2% (25 дітей) контрольної і 68,9% (20 хворих) основної групи ($p=0,1$); на 3-й день – у 68,9% (20 хворих) і 34,5% (10 хворих), відповідно ($p<0,01$). В основній групі виявили більш позитивну динаміку. На 4-й день нашарування на мигдаликах відзначали

у 10,3% (3 дитини), тоді як у контрольній групі – у 31% (9 хворих); $p=0,05$. Найдовшу тривалість нальотів на мигдаликах реєстрували в контрольній групі – 13,8% 4 хворих); $p=0,04$. У середньому тривалість нашарувань у контрольній групі становила $3,5 \pm 0,86$ дня, в основній – $2,7 \pm 0,79$ дня; U-критерій дорівнював 179.

Динаміку тривалості лімфаденопатії у хворих на тонзиліт в обох групах наведено на рисунку 5.

Найдовша тривалість лімфаденопатії становила 5 днів і спостерігалась у 13,8% (4 дитини) контрольної групи ($p=0,04$). На 1-й день госпіталізації лімфаденопатію виявили в 100% (29 хворих) контрольної і у 93,1% (27 пацієнтів) основної групи ($p=0,15$); на 2-й день – у 86,2% (25 пацієнтів) і 68,9% (20 хворих), відповідно ($p=0,12$); на 3-й день – у 51,7% (15 хворих) і 34,5% (10 дітей), відповідно ($p=0,2$); на 4-й день – у 27,6% (8 хворих) і 6,9% (2 хворих), відповідно ($p=0,04$). Середня тривалість лімфаденопатії у хворих контрольної групи становила $3,52 \pm 0,76$ дня, основної – $2,8 \pm 0,51$ дня. U-критерій дорівнював 151.

Динаміку болю в животі та діареї у хворих основної і контрольної груп наведено на рисунку 6.

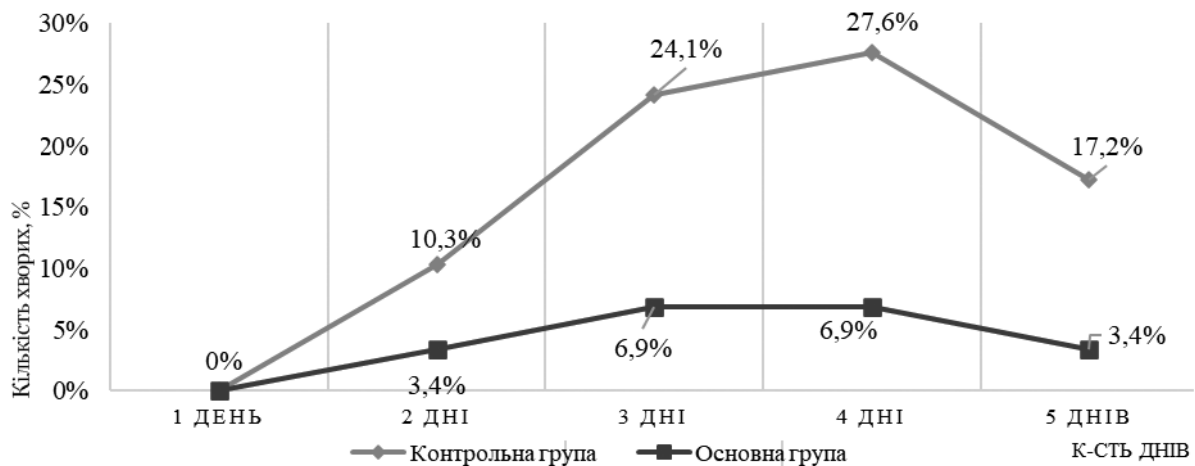


Рис. 6. Динаміка болю в животі та діареї в дітей досліджуваних груп

Щодо болю в животі і діареї виявили тенденцію до нижчих показників в основній групі порівняно з контрольною з 1-го дня госпіталізації. Відзначили лінійний кореляційний зв'язок, на рівні значущості $p < 0,03$ за критерієм Пірсона. На 2-й день вищезгадані симптоми були у 10,3% (3 пацієнти) контрольної і 3,4% (1 хворий) основної групи ($p = 0,3$); на 3-й день – у 24,1% (7 хворих) і 6,9% (2 пацієнти), відповідно ($p = 0,07$); на 4-й день – у 27,6% (8 пацієнтів) і 6,9% (2 хворих), відповідно ($p = 0,03$); на 5-й день – у 17,2% (5 пацієнтів) і 3,4% (1 хворий), відповідно ($p = 0,08$).

Середня тривалість болю в животі та діареї у хворих контрольної групи становила $3,6 \pm 0,62$ дня, а основної – $2,1 \pm 0,55$ дня. U-критерій дорівнював 157.

Слід зазначити, що впродовж усього періоду спостереження у хворих, які застосовували пробіотик «Бактобіс+Лакто», не виявлено жодних побічних реакцій на тлі його застосування, що підтверджує високий профіль безпеки і гарну переносимість препарату.

Результати проведеного спостереження свідчать про позитивний вплив *Streptococcus salivarius* K12 + *Lactobacillus rhamnosus* LGG (Бактобіс+Лакто) на перебіг стрептококового тонзиліту в дітей. Це проявлялося скороченням термінів нормалізації основних клінічних симптомів, таких як лихоманка (середня тривалість в основній групі – $2,0 \pm 0,61$ дня, у контрольній – $2,5 \pm 1,1$ дня; $p = 0,02$), біль у горлі (середня тривалість в основній групі – $1,92 \pm 0,67$ дня, у контрольній – $4,0 \pm 1,14$ дня; $p = 0,04$), нашарування на мигдаликах (середня тривалість в основній групі – $2,7 \pm 0,79$ дня, у контрольній – $3,5 \pm 0,86$ дня; $p = 0,04$)

і лімфаденопатія (середня тривалість в основній групі – $2,8 \pm 0,51$ дня, у контрольній – $3,52 \pm 0,76$ дня; $p = 0,04$). Частота ААД у контрольній групі була вищою порівняно з пацієнтами основної групи, середня тривалість болю в животі та діареї у хворих контрольної групи становила $3,6 \pm 0,62$ дня, а основної – $2,1 \pm 0,55$ дня; $p = 0,03$.

Враховуючи результати клінічного спостереження, слід зазначити позитивну тенденцію перебігу стрептококового тонзиліту у хворих основної групи, які отримували в комплексному лікуванні *Streptococcus salivarius* K12 і *Lactobacillus rhamnosus* LGG.

Наявність у складі *Lactobacillus rhamnosus* свідчить про позитивний вплив цього штаму на кишковий мікробіом. Це відображено і в наведеному нами дослідженні, оскільки в дітей, які застосовували Бактобіс+Лакто, виявлено нижчу частоту ААД ($p = 0,03$). Властивості цих пробіотичних бактерій описано в низці наукових досліджень, зокрема, С.Л. Няньковським та співавторами (2020) вивчено ефективність застосування *Lactobacillus rhamnosus* LGG у дітей віком від 4 місяців до 9 років із діагнозом ААД і виявлено, що застосування цього пробіотичного штаму сприяє зменшенню діареї, кольок, здуття живота, нудоти, блювання, неспокою і поганого сну в дітей, а також підвищує рівень біфідобактерій і лактобактерій у випорожненнях, зменшує ріст грибів роду *Candida* й патогенної кишкової флори [23].

В іншій роботі проведено 10-тижневе рандомізоване, подвійне, сліпе, плацебо контрольоване, паралельне дослідження впливу *Lactobacillus rhamnosus* на діарею, пов'язану з антибіотиками, у здорових дорослих. Суб'єктів рандомізовано

для отримання одного тижня амоксициліну-клавуланової кислоти і щоденну дозу 8×10^9 колонієутворювальних одиниць пробіотику ($n=80$) або плацебо ($n=80$). У дослідженні виявлено значне скорочення тривалості діареї в осіб, які застосовували пробіотичний штам *Lactobacillus rhamnosus* [9].

Висновки

На основі отриманих результатів клінічного спостереження встановлено, що комбінований

пробіотик (*Streptococcus salivarius* K12 + *Lactobacillus rhamnosus* LGG) у дітей зі стрептококовим тонзилітом сприяє швидшій інволюції симптомів захворювання і попереджає виникнення ААД під час застосування антибіотиків.

З метою розширення можливостей застосування в клінічній дитячій практиці *Streptococcus salivarius* K12 і *Lactobacillus rhamnosus* LGG слід проводити подальші клінічні дослідження.

Дослідження проведено за підтримки компанії «Здраво».

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Ahrend H, Buchholtz A, Stope MB. (2025). Microbiome and Mucosal Immunity in the Intestinal Tract. In Vivo. 39(1): 17-24. doi: 10.21873/in vivo.13801.
- Al-Akel FC, Chiperi LE, Eszter VK, Bacărea A. (2024, Dec 5). Streptococcus salivarius Role as a Probiotic in Children's Health and Disease Prophylaxis-A Systematic Review. Life (Basel). 14(12): 1613. doi: 10.3390/life14121613.
- Begić G, Badovinac IJ, Karleuša L, Kralik K, Cvijanovic Pelozo O et al. (2023). Streptococcus salivarius as an Important Factor in Dental Biofilm Homeostasis: Influence on Streptococcus mutans and Aggregatibacter actinomycetemcomitans in Mixed Biofilm. Int J Mol Sci. 24(8): 7249. doi: 10.3390/ijms24087249.
- Cai J, Zhao C, Du Y, Zhang Y, Zhao M, Zhao Q. (2018). Comparative efficacy and tolerability of probiotics for antibiotic-associated diarrhea: Systematic review with network meta-analysis. United European Gastroenterol J. 6(2): 169-180. doi: 10.1177/2050640617736987.
- Chung A, Sehgal M, Gavrilita C, Falkos S, Vidal R. (2025). Lactobacillus GG in the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in the Pediatric Intensive Care Unit: A Prospective Randomized, Double-Blind Placebo Controlled Intervention. J Pediatr Pharmacol Ther. 30(1): 47-51. doi: 10.5863/1551-6776-30.1.47.
- Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner AC, Yu WH et al. (2010). The human oral microbiome. Journal of Bacteriology. 192(19): 5002-5017. https://doi.org/10.1128/JB.00542-10.
- Di Pierro F, Colombo M, Zanvit A, Risso P, Rottoli AS. (2014). Use of Streptococcus salivarius K12 in the prevention of streptococcal and viral pharyngotonsillitis in children. Drug Healthc Patient Saf. 6: 15-20. doi: 10.2147/DHPS.S59665.
- Di Pierro F, Iqtadar S, Mumtaz SU, Bertuccioli A, Recchia M et al. (2022). Clinical Effects of Streptococcus salivarius K12 in Hospitalized COVID-19 Patients: Results of a Preliminary Study. Microorganisms. 10(10): 1926. doi: 10.3390/microorganisms10101926.
- Evans M, Salewski RP, Christman MC, Girard S-A, Tompkins TA. (2016). Effectiveness of Lactobacillus helveticus and Lactobacillus rhamnosus for the management of antibiotic-associated diarrhoea in healthy adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. British Journal of Nutrition. 116(1): 94-103. doi: 10.1017/S0007114516001665.
- Feller L, Blignaut E. (2005). Halitosis: a review. SADJ. 60(1): 17-19. PMID: 15861957.
- Hale JDF, Jain R, Wescombe PA, Burton JP, Simon RR, Tagg JR. (2022). Safety assessment of Streptococcus salivarius M18 a probiotic for oral health. Beneficial Microbes. 13(1): 47-60. https://doi.org/10.3920/BM2021.0107.
- Huang N, Li J, Qiao X, Wu Y, Liu Y, Wu C, Li L. (2022). Efficacy of probiotics in the management of halitosis: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 12(12): e060753. doi: 10.1136/bmjopen-2022-060753.
- Iacob S, Iacob DG, Luminos LM. (2019). Intestinal Microbiota as a Host Defense Mechanism to Infectious Threats. Front Microbiol. 9: 3328. doi: 10.3389/fmicb.2018.03328.
- Jamali Z, Aminabadi NA, Samiei M, Sighari Deljavan A, Shokravi M, Shirazi S. (2016). Impact of Chlorhexidine Pretreatment Followed by Probiotic Streptococcus salivarius Strain K12 on Halitosis in Children: A Randomised Controlled Clinical Trial. Oral Health Prev Dent. 14(4): 305-313. doi: 10.3290/j.ohpd.a36521.
- Jugeau S, Pichon C, Martin A et al. (2023). Skin microbiota and wound healing: current perspectives. Journal of Applied Microbiology. 136(5): 1xaf111. https://doi.org/10.1093/jambio/1xaf111.
- Khalil M, Di Ciaula A, Mahdi L, Jaber N, Di Palo DM, Graziani A et al. (2024). Unraveling the Role of the Human Gut Microbiome in Health and Diseases. Microorganisms. 12(11): 2333.
- Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. (2023). The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. Nature Reviews Microbiology. 21(6): 368-382. https://doi.org/10.1038/s41579-023-00864-z.
- Lee CH, Kho HS, Chung SC, Lee SW, Kim YK. (2003). The relationship between volatile sulfur compounds and major halitosis-inducing factors. J Periodontol. 74(1): 32-37. doi: 10.1902/jop.2003.74.1.32. PMID: 12593593.
- Li X, Zhang Z, Bai H, Liu Z. (2024). Analysis of vaginal microbiota during postpartum and postmenopausal periods based on metagenomics. BMC Microbiol. 2024 Nov 27;24(1):501. doi: https://doi.org/10.1186/s12866-024-03648-z
- Lu SY. (2021). Oral Candidosis: Pathophysiology and Best Practice for Diagnosis, Classification, and Successful Management. J Fungi (Basel);7(7):555. doi: 10.3390/jof7070555.
- Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. (2016). The healthy human microbiome. Genome Med. 8(1): 51. https://doi.org/10.1186/s13073-016-0307-y.
- Mohammad AS, Dariush MT, Mojtava MV. (2025). The Impact and Role of Probiotic Bacterium Streptococcus Salivarius on Oral and Dental Health. Health. J Pharm Drug Dev. 3(1): 53-64.
- Nyankovskyy S, Nyankovska O, Yatsula M, Horodylovska M, Tomkiv Y et al. (2021). Features of the use of probiotics for antibiotic-associated diarrhea in children. Child's health. 15(2): 92-98. [Няньковський СЛ, Няньковська ОС, Яцула МС, Городилівська МІ, Томків ЯВ та ін. (2021). Особливості застосування пробіотиків при антибіотикоасоційованій діареї в дітей. Здоров'я дитини. 15(2): 92-98]. https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.2.2020.200272.
- Owens JA, Saeedi BJ, Naudin CR, Hunter-Chang S, Barbian ME, Eboka RU et al. (2021). Lactobacillus rhamnosus GG Orchestrates an Antitumor Immune Response. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 12(4): 1311-1327. doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.06.001.
- Patel M. (2022). Oral Cavity and Candida albicans: Colonisation to the Development of Infection. Pathogens;11(3):335. doi: 10.3390/pathogens11030335.

26. Rajasekaran JJ, Krishnamurthy HK, Bosco J, Jayaraman V, Krishna K et al. (2024). Oral Microbiome: A Review of Its Impact on Oral and Systemic Health. *Microorganisms*. 12(9): 1797. doi: 10.3390/microorganisms12091797.
27. Salim HP, Mallikarjun SB, Raju S, Surendranath AR. (2023). Randomized Clinical Trial of Oral Probiotic *Streptococcus salivarius* M18 on Salivary *Streptococcus mutans* in Preprimary Children. *Int J Clin Pediatr Dent*. 16(2): 259-263. doi: 10.5005/jp-journals-10005-2527.
28. Sampaio-Maia B, Caldas IM, Araujo R. (2023). The oral microbiome in dental health and disease. *Current Oral Health Reports*. 10(1): 45-54. <https://doi.org/10.1007/s40496-023-00328-5>.
29. Sanz Y, Cryan JF, Deschasaux-Tanguy M et al. (2025). The gut microbiome connects nutrition and human health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 22: 534-555. <https://doi.org/10.1038/s41575-025-01077-5>.
30. Sarlin S, Koskela U, Honkila M, Tähtinen PA, Pokka T et al. (2023). *Streptococcus salivarius* Probiotics to Prevent Acute Otitis Media in Children: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 6(11): e2340608. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.40608.
31. Satravaha Y, Thitiwatpalakarn K, Peanchitlerkajorn S, Boonpratham S, Chaweewannakorn C, Sipiyaruk K. (2024). Development and validation of the Thai Halitosis Associated Life-Quality Test (T-HALT): an evaluation of psychometric properties. *BMC Oral Health*. 24(1): 1196. doi: 10.1186/s12903-024-04926-y.
32. Shi CW, Cheng MY, Yang X, Lu YY, Yin HD, Zeng Y et al. (2020). Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG Promotes Mouse Gut Microbiota Diversity and T Cell Differentiation. *Front Microbiol*. 11: 607735. doi: 10.3389/fmicb.2020.607735.
33. Szajewska H, Kołodziej M. (2015). Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 42(10): 1149-1157. doi: 10.1111/apt.13404.
34. Tagg JR, Harold LK, Jain R, Hale JDF. (2023). Beneficial modulation of human health in the oral cavity and beyond using bacteriocin-like inhibitory substance-producing streptococcal probiotics. *Front Microbiol*. 14: 1161155. doi: 10.3389/fmicb.2023.1161155.
35. Tong L, Zhang X, Hao H, Liu Q, Zhou Z, Liang X et al. (2021). *Lactobacillus rhamnosus* GG Derived Extracellular Vesicles Modulate Gut Microbiota and Attenuate Inflammation in DSS-Induced Colitis Mice. *Nutrients*. 13(10): 3319. <https://doi.org/10.3390/nu13103319>.
36. Ubeda C, Djukovic A, Isaac S. (2017). Roles of the intestinal microbiota in pathogen protection. *Clin Transl Immunology*. 6(2): e128. doi: 10.1038/cti.2017.2.
37. Verma D, Garg P, Dubey A. (2024). Role of the oral microbiome in systemic health and disease. *Microorganisms*. 12(9): 179. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12091797>.
38. Wang L, Liang HL, Weichselbaum R. (2022). *Lactobacillus rhamnosus* GG re-shapes gut microbiota and triggers STING-type I IFN-dependent antitumor immunity. *The Journal of Immunology*. 208(1): 120.04. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.208.Supp.120.04>
39. Venus C, Goll R, Loken E et al. (2008). Prevention of antibiotic-associated diarrhoea by a fermented probiotic milk drink. *Eur J Clin Nutr*. 62: 299-301. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602718>.
40. Willner D, Furlan M, Haynes MR et al. (2023). Metagenomic analysis of oral viral communities. *Virology Journal*. 20: 112. <https://doi.org/10.1186/s12985-023-02010-0>.
41. Wischmeyer PE, Tang H, Ren Y, Bohannon L, Ramirez ZE, Andermann TM et al. (2022). Daily *Lactobacillus* Probiotic versus Placebo in COVID-19-Exposed Household Contacts (PROTECT-EHC): A Randomized Clinical Trial. Preprints. medRxiv. URL: <https://doi.org/10.1101/2022.01.04.21268275>.
42. Zeng Q, Feng X, Hu Y, Su S. (2025). The human gut microbiota is associated with host lifestyle: a comprehensive narrative review. *Frontiers in Microbiology*. 16: 1549160.
43. Ziaei N, Hosseinpour S, Nazari H, Rezaei M, Rezaei K. (2019). Halitosis And Its Associated Factors Among Kermanshah High School Students (2015). *Clin Cosmet Investig Dent*. 11: 327-338 <https://doi.org/10.2147/CCIDE.S215869>

Відомості про авторів:

Крамарьов Сергій Олександрович – д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23; тел.: +38 (044) 483-74-62. <https://orcid.org/0000-0003-2919-6644>.

Серякова Ірина Юріївна – PhD, асистент каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23; тел.: +38 (044) 483-74-62. <https://orcid.org/0000-0002-2793-6584>.

Євтушенко Віталій В'ячеславович – к.мед.н., доц. каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23; тел.: +38 (044) 483-74-62. <https://orcid.org/0000-0002-6610-8394>.

Євтушенко Олена Михайлівна – лікар-інфекціоніст дитячий, зав. інфекційного відділення КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 2». Адреса: м. Київ, пр. Алішера Навої, 3; тел.: +38 (044) 201-37-60.

Стаття надійшла до редакції 17.07.2025 р., прийнята до друку 16.09.2025 р.