

Научно-исследовательская работа

Тема: Применение распыления бактерицидного спрея в помещении в комплексе оздоровительных мероприятий при реабилитации часто болеющих детей.

Москва 2017

ОТЧЕТ

Результаты использования распыления бактерицидного спрея Air Fit в комплексе реабилитационных мероприятий при оздоровлении часто болеющих детей в санатории

Ответственный исполнитель:

д.м.н., профессор Л.В. Феклисова
ГБУЗ МО «МОНИКИ» им. М.Ф. Владимирского



Исполнители:

Главный врач ФГБУЗ ЦКС
«Малаховка» ФМБА России
к.м.н. Н.А. Шмаков



Заместитель главного врача по
медицинской части ФГБУЗ ЦКС
«Малаховка» ФМБА России
к.м.н. Л.И. Елезова



Руководитель лаборатории
ФБУН «МНИИЭМ им. Г.Н.
Габричевского «Роспотребнадзора»
к.м.н. Е.И. Лиханская



Директор НПК ООО «ЛАТТА-
БИО» г. Красноярск
В.В. Плесовских



Заместитель директора по науке и
международным связям ГБУЗ МО
МОНИКИ им.М.Ф.Владимирского
д.м.н., профессор



Москва 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ:

I.	Введение	стр.6
II.	Цель. Задачи	стр.10
III.	Методология	стр.10
IV.	Результаты.....	стр.13
	1. Характеристика наблюдавшейся группы ЧБД	стр.13
	2. Микрофлора слизистых оболочек ротоглотки	стр.15
	3. ОРЗ у ЧБД в санатории и их предупреждение	стр.17
	4. Выявление носительства криптоспоридий и ротавирусов в пробах кала у ЧБД.....	стр. 22
	5. Метаболическая активность микроорганизмов ротоглотки и кишечника	стр.26
	6. Катамнестическое наблюдение	стр.27
V.	Заключение	стр.28
	Список использованной литературы	стр.29

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГЖХ	Газожидкостная хроматография
ДИ	95% Доверительный интервал
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
Кр	Криптоспории
RV	Ротавирусы
Str.	Стрептококки
КЖК	Короткоцепочечные (летучие) жирные кислоты
ДЖВП	дисфункция желчевыводящих путей
ИМВП	инфекция мочевыводящих путей
НПР	Нежелательная побочная реакция
НЯ	Нежелательные явления
ОРЗ	Острое респираторное заболевание

Показатели, определяемые методом газожидкостной хроматографии

C2	уксусная кислота
C3	пропионовая кислота
C4	масляная кислота
iC4	изомасляная кислота
C5	валериановая кислота
iC5	изовалериановая кислота
C6	капроновая кислота
iC6	изокапроновая кислота
сумма iCn (Σ iCn)	сумма изокислот
ОУ КЖК	суммарная концентрация КЖК / общий уровень /
ИИ	индекс изокислот (суммарное отношение изо-форм кислот к сумме соответствующих кислот)
АИ	анаэробный индекс (отношение суммы концентраций кислот, кроме уксусной, к концентрации уксусной кислоты)

Показатели эффективности лечения

ОР	отношение рисков в группах
ОШ	отношение шансов события к отсутствию шансов события в сравниваемых группах
САР	сокращение абсолютного риска
СОР	сокращение относительного риска
ЧИЛ	частота исхода в группе лечения
ЧИК	частота исхода в группе сравнения
ЧБНЛ	число больных, которых нужно лечить, чтобы предотвратить неблагоприятный исход

I. Введение

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) в последние десятилетия стабильно удерживают самый высокий уровень заболеваемости у детей, достигая 90% [1]. Многочисленность вирусных и бактериальных возбудителей затрудняют разработку активной специфической профилактики.

В настоящее время достаточно широко (в отношении профилактики вирусных инфекций) применяется вакцина против гриппа и для предупреждения гемофильной и пневмококковой инфекции соответствующие вакцины. Но вместе с тем, удельный вес гриппа в структуре лабораторно расшифрованных респираторных заболеваний вирусной этиологии – не более 8-12%, а доля известных бактериальных возбудителей составляет 10% в структуре ОРЗ. [2]

Для большинства ОРЗ в практическом здравоохранении не разработаны средства специфической защиты и не ожидается их появление в ближайшей перспективе.

Особого внимания заслуживают дети, которые переносят ОРЗ неоднократно в течение года. По мнению исследователей, их доля в детской популяции достигает 75-80% от всех случаев ОРЗ, и этот контингент принимает активное участие в распространении респираторных инфекций. [3,4] При расчете расходов на проведение профилактических и лечебных мероприятий, становится очевидным факт существенных медицинских и социально-экономических затрат общества, обусловленный заболеваемостью ЧБД. [5]

В РФ педиатры уделяют пристальное внимание проблеме ЧБД. Создана программа по борьбе с многократной респираторной заболеваемостью. [6]

В 1986 г. Альбицкий и А.А. Баранов предложили включать в группу ЧБД контингент с частотой ОРЗ от 3-4 до 6-7 раз в течение года, в зависимости от возрастной группы. За истекшие десятилетия исследователями показана неоднородность группы и многогранность трактовок в оценке критериев включения. Термин «часто болеющие дети», используемый в России, не идентифицируется международным классификатором МКБ-10 и не является этиологическим диагнозом.

Данный термин, официально признается в педиатрической практике России и используется для диспансерного наблюдения за детьми, частота заболеваний которых в течение года превышает таковую у сверстников из-за корригируемых отклонений в состоянии защитных механизмов организма.

Систематическое серьезное и продолжительное изучение особенностей когорты

часто болеющих детей подтвердило по ряду параметров неоднородность группы, обусловив единство во мнениях об их существовании. Имеются различные подходы к критериям включения в группу ЧБД. Общим положением является исключение из когорты пациентов с первичным иммунодефицитом, детей с врожденными, наследственными или приобретенными патологическими состояниями и требующими оказания специализированной помощи. [7]

Дополнительная диспансеризация у специалистов нужна при сопутствующей ЛОР-патологии, аллергических, неврологических, желудочно-кишечных расстройствах. [8]. У группы ЧБД раннего возраста обращают внимание на такие факторы риска как неблагоприятное течение беременности, родов или послеродового периода, характера вскармливания, развитие ребенка до одного года. В группу риска ЧБД включают детей определенных критических возрастов со свойственной иммунологической перестройкой. В возрастной группе преддошкольного возраста регистрируется рост аллергических реакций, заболеваний лорорганов, способствующих частоте повторных ОРЗ. С началом посещения ребенком организованных коллективов возрастает число контактов с больными ОРЗ, обуславливающих частоту заболеваний. [4]

Большинство респираторных заболеваний имеют инфекционную природу. В отсутствие специфической вакцинации, восприимчивость, тяжесть, продолжительность болезни, повторность эпизодов ОРЗ зависят от состояния неспецифических иммунных механизмов защиты ребенка [7].

Признано, что у детей из группы, ЧБД, увеличивается частота дисбиотических нарушений [9]. Повторность ОРЗ предполагает дефекты в иммунной защите, определяет своеобразие течения заболеваний, увеличивает вероятность смешанных инфекций и повышает возможность носительства. Иммунный дисбаланс поддерживается дисбиотическими нарушениями слизистых оболочек ротоглотки и кишечника взаимосвязанных между собой. Углублению дисбиоза способствует частое назначение антибиотиков.

Ведущим направлением в работах, посвященных лечению детей с повторной респираторной заболеваемостью, является предупреждение частоты возникновения новых эпизодов, облегчение их течения, предупреждение осложнений. Рассматриваются различные терапевтические подходы, осложнений. Рассматриваются различные терапевтические подходы, которые приводят к активации звеньев иммунитета и ликвидации воспалительных очагов. [10].

К сожалению, в терапии сохраняется практика необоснованного назначения

антибиотиков, которая обуславливает формирование антибиотикорезистентности. [10]

Основную роль в защите от вирусных инфекций играет назначение интерфероновых препаратов и стимуляторов интерфероногенеза. Успешной практике их использования посвящены многие работы. [11, 12]

Наибольший интерес и положительный отзыв в практическом здравоохранении получили иммуномодуляторы бактериального происхождения, направленные, прежде всего, на формирование специфического иммунитета к условно патогенным микробам. [13, 14, 15]

К настоящему времени утвержден к применению достаточно большой набор иммуностропных препаратов. Однако при поиске нужных лечебных и профилактических средств необходимо учитывать не только их безвредность, но и их целевую значимость, возможность побочного, и вероятность не всегда ожидаемого полезного и вредного воздействия. Вместе с тем, вопросы лечения ЧБД остаются приоритетной проблемой педиатрии. В этой связи является важной составляющей постоянное совершенствование существующих методов и разработка новых терапевтических подходов.

Предположение о снижении контактов ЧБД с различными возбудителями инфекций в быту, как правило трудно выполнимо.

Представляется целесообразным новое альтернативное предложение – использовать безвредные бактерицидные спреи (аэрозоли) для снижения микробной обсемененности в окружающей среде, способ, исключаящий назначение каких-либо медицинских средств ребенку. В случаях успешного применения появится перспектива сокращения частоты повторных ОРЗ у детей входящих в группу ЧБД без дополнительной медикаментозной нагрузки.

С изложенных позиций целесообразно познакомиться с многолетними разработками коллективов ученых Сибирских институтов об использовании природного сырья, например, зеленой хвои, веток, побегов сосны сибирской (кедра), пихты сибирской. [16, 17]

Природные ингредиенты, способные положительно воздействовать на иммунную систему человека в виде различных лекарственных форм, в лечебной практике используются с давнего времени. Сибирскими исследователями показано, что компоненты эфирных масел хвойных деревьев Сибири обладают бактерицидной активностью по отношению к микробным сообществам окружающей среды. [18, 19]

Современные лабораторные возможности, в частности метод хроматомасс-

спектрометрии с использованием тест-систем *in vitro* позволяют не только идентифицировать эфирные масла и их фракции, но и определить их отдельные компоненты в зеленой хвое сибирских деревьев. При необходимости, возможно выделение полезных ингредиентов, определения их содержания, установление полезных соотношений. [20] Многолетние исследования сибирских ученых доказали, что эфирные масла обладают комплексом биологически активных соединений, способных регулировать жизненные процессы. [17, 20]

Доказано их успешное применение для человека в качестве соединений, обладающих противовоспалительными, бактерицидными, вирулицидными, фунгицидными, антиоксидантными и рядом других полезных свойств. [17, 18, 19, 20]

В работе Е.А. Ефремова [20] показано, что распыление эфирных масел сибирской сосны (кедра) в закрытых помещениях снижает на 65-70% уровень микробных сообществ и удерживает их пониженное содержание в течении нескольких часов (до 12). Исследования Е.Г. Струковой [21] подтвердили, что определенные минимальные концентрации эфирных масел сибирской сосны подавляют рост и развитие таких бактерий, как *E.Coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter*, *Proteus Vulgaris*. Наибольшая активность определена в отношении грамположительных бактерий – *Staphylococcus aureus*, *MRS*. При этом определено, что эффективность использования обусловлена не только влиянием на клетки возбудителя, но и на разные системы макрофагов, в результате не происходит изменений в генетическом аппарате, что доказывает отсутствие мутагенных свойств у микроорганизмов.

Клиническая эффективность применения бактерицидного спрея Air Fit в комплексной терапии взрослых больных туберкулезом подтверждена инаktivированием грамположительных и грамотрицательных культур на питательных средах, сопровождавшихся снижением интенсивности роста и скорости бактериовыделения. У пациентов группы вмешательства предупреждалось возникновение осложненных локальных форм первичного туберкулеза, в то же время в группу сравнения такие осложнения выявлены. Определенно улучшение состояния микрофлоры кишечника. Нежелательные реакции у человека при распылении отсутствовали. [20]

Регулярные санации помещения аудиторий для студентов (распыление спрея на основе эфирных масел кедра, пихты и аира болотного) в эпидемиологический сезон способствовали снижению ОРВИ. Клинические наблюдения сопровождались проведением повторных замеров с определением концентраций обсеменений микрофлоры

воздуха аудитории со студентами; при этом установлен пролонгированный бактерицидный эффект. [?]

Отмечена эффективность и безопасность применения бактерицидного спрея на основе эфирных масел хвойных деревьев Сибири, что позволяет расширить спектр проводимых исследований и для детской популяции.

II. Цель:

Оценить результативность и безопасность включения распыления бактерицидного спрея Air Fit в комплексе реабилитационных санаторных мероприятий у часто болеющих детей для предупреждения ОРЗ.

Задачи:

1. Представить клинико-лабораторную характеристику часто болеющих детей возрастной группы 3-7 лет в интерморбидном периоде.
2. Определить влияние распыления Air-Fit в помещении на возникновение повторных ОРЗ у часто болеющих детей.
3. Изучить состояние микрофлоры ротоглотки, ее метаболической активности и антибиотикорезистентности у ЧБД в 2-х группах, в зависимости от применения аэрации спреем Air-Fit.
4. Выявить носительство патогенных микроорганизмов в пробах кала у ЧБД (криптоспоридии, ротавирусы).
5. Сравнить показатели эффективности реабилитационных мероприятий у ЧБД в зависимости от аэрации помещений бактерицидным спреем.
6. Определить влияние распыления Air Fit в помещении на уровень заболеваемости ОРЗ у матерей при совместном пребывании с ребенком.

Методология

Сравнительное открытое клинико-лабораторное исследование в 2-х рандомизированных группах в зависимости от распыления AirFit в помещении.

Исследуемая популяция

1. Дети в возрасте 3-7 лет, состоящие в группе диспансерного амбулаторного учета, как часто болеющие дети (ЧБД), находящиеся на реабилитации в санатории (39 пациентов).
2. Совместно находящиеся с ребенком в помещении 33 матери.

III. Методы обследования:

- Ежедневное клиническое наблюдение в течение 3-х недельного пребывания в санатории, регистрация в разработанных картах состояния термометрии, дефекаций, жалоб детей и родителей, осмотра лор врача;
- Катамнез через 3 месяца путем телефонного контакта о возникновении и течении ОРЗ;
- Двукратное лабораторные исследование (при поступлении, не позже 36 часов – I анализ и перед выпиской (18-20 день) – II анализ:
 - а) Общий клинический анализ крови ОАК
 - б) Микробиологическое исследование мазков слизистых оболочек ротоглотки с определением спектра чувствительности обнаруженных бактерий к антибиотикам; (клинико-диагностическая лаборатория, лицензия ФСНЗСР № 50-01-001025 от 07.02.07)
 - в) Определение метаболической активности микроорганизмов ротоглотки и кишечника методом ГЖХ с использованием хроматографа «Хроматэк-Кристалл» по содержанию основных кислот и их изоферментов (ФБУН МНИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора РФ, зав. лабораторией д.м.н. А.М. Затевалов)
 - г) Обследование образцов кала на криптоспоридии и ротавирусы у 39 пациентов (ФБУН МНИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора РФ, зав. лабораторией к.м.н. Е.И. Лиханская).

Скрининг пациентов и включение их в исследование проведено в первые сутки поступления в санаторий после подписания письменного информированного согласия на участие в исследовании законными представителями.

Проведение сравнительного анализа и оформление завершающего отчета по результатам законченного исследования, включая 3-х месячный катамнез (ответственный исполнитель д.м.н., профессор Л.В. Феклисова ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского).

Критерии включения:

Часто болеющие дети, состоящие на диспансерном поликлиническом наблюдении, поступившие для оздоровления в санаторий, в возрасте 3-7 лет, имеющие от родственников согласие на принятие участия в исследовании.

Пациенты, не имеющие установленного диагноза первичного иммунодефицита, врожденных пороков развития, наследственных генетических заболеваний, не получавшие в течение предшествующего месяца гормональных, иммуностимулирующих средств.

Критерии исключения:

- несоответствие возрастным критериям, наличие исключенных выше поименованных патологий.
- наличие в анамнезе тяжелых аллергических реакций.

Критерии преждевременного прекращения участия в исследовании:

- появление любого из критериев исключения;
- развитие каких-либо побочных серьезных или нежелательных реакций, а также отказ родственников пациента от продолжения аэрации помещений;
- по любым другим причинам, связанным с безопасностью пациента;
- досрочный выезд пациента по техническим причинам.

Дизайн исследования

Все пациенты размещались в двухместных номерах, состоявших из комнаты (15-18м²) и изолированного санузла для совместного проживания ребенка с матерью или другим родственником. Дети имеют свободное время для экскурсионных и развлекательных поездок.

В санатории все пациенты получали базисное оздоровительное лечение согласно санаторно-курортного протокола лечения МЗ и СР РФ (2004г.), включающие режим дня и питания, ЛФК, водные процедуры, аппаратную терапию, физио- и электролечение, массаж, прием кислородного коктейля, минеральной воды.

Наблюдали 39 пациентов, в 2-х рандомизированных группах, не имевших контактов по спальным местам, столовой, игровым занятиям и лечебным процедурам. Основная (группа вмешательства) состояла из 20 ЧБД, в спальнях номеров которых проводилось распыление бактерицидного спрея, и 19 детей того же возраста ЧБД (группа сравнения) находилась в аналогичных условиях, в которых аэрация не проводилась.

Для распыления использовали бактерицидный спрей Air Fit содержащий эфирное масло сибирского кедра (патент №2622994, 2017, автор В.В.Колесник) [21]

Эфирное масло кедра содержит: альфа-пинен, бета-фелландрен, дельта-кадинен, бета-пинен, альфа-аморфен, эпизонарен, альфа-мууролон и другие терпеновые соединения

в количестве до 160 компонентов, обладающих различными свойствами и продолжительностью сроков влияния. Доказаны их противовоспалительное, бактерицидное, фунгицидное и другие полезные свойства для человека [19, 20]. Подтверждено, что определенные минимальные концентрации эфирного масла кедра снижают на 65-75% уровень микробных сообществ в окружающей среде и удерживают их пониженное содержание в течение нескольких часов (до 12). Отмечено подавление роста и развития таких бактерий, как *E.Coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter*, *Proteus Vulgaris*. Наибольшая активность определена в отношении грамположительных бактерий – *Staphylococcus aureus*, MRS [17, 18]. Бактерицидный спрей Air Fit при распылении обладал характерным приятным запахом хвойных деревьев.

Применение

В соответствии с представленными расчетами распыление в закрытом помещении проводилось двукратно в 8ч. утра и в 20ч. вечера путем 5 -кратного нажатия на кнопку спрей-дозатора. В дневные часы дополнительно распыление наносилось на ладошки ребенка при 1-2 нажатиях на дозатор. Эта схема осуществлялась после взятия анализов все дни пребывания ребенка и матери в номерах санатория в группе вмешательства.

IV. Результаты:

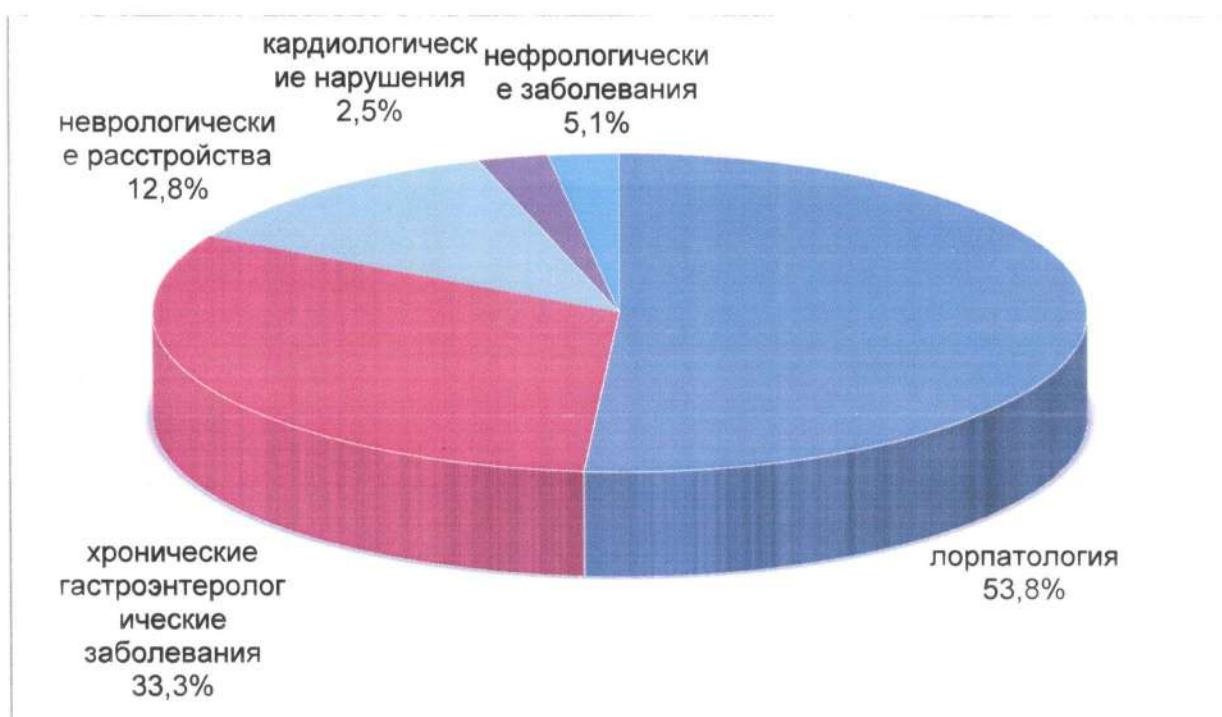
Характеристика наблюдавшейся группы ЧБД

Для характеристики когорты ЧБД возрастной группы 4-7 лет (39 пациентов) в целом представлены суммарные сведения обеих групп. При сопоставлении исходных показателей в момент поступления в санаторий достоверных различий у пациентов каждой из групп (вмешательства и сравнения) не получили.

Оздоровление проходили ЧБД, приехавшие в санаторий из различных регионов России, большинство из Пермской, Тверской и Ленинградской областей. Все дети посещали организованные коллективы, их средний возраст составил $5,5 \pm 1,2$ лет. Мальчиков было 24, девочек – 15. Основные жалобы сводились к частоте «простудных» заболеваний. Среднее число ОРЗ, перенесенных в течение предшествующего года с колебанием от 5 до 12, составило $7,9 \pm 1,2$ эпизодов, протекавших с бронхитом у 15 (38,4 %), пневмонией - у 4 (10,2%). 33 пациента (84,6%) в течение предшествующего года получали антибактериальную терапию. Большинство пациентов имели полиморбидную сопутствующую патологию. Наиболее часто встречалась лорпатология (хронический тонзиллит, аденоидит, отит) – 21 из 39 (53,8%). При первичном осмотре лорспециалистом

у всех отмечены рыхлые, с увеличением I и II степени небные миндалины. В трети случаев (33,3 %) дети наблюдались гастроэнтерологом, преимущественно в связи с ДЖВП, кроме того 6 перенесли ОКИ (5 – ротавирусный гастроэнтерит, 1 – сальмонеллез), реже состояли на диспансерном наблюдении у невролога (5 – 12,8%), нефролога (2- 5,1%), кардиолога (1- 2,56%), рис. 1.

Рис. 1 Структура сопутствующих патологических состояний



При осмотре врачей (направлявшего в санаторий и принимавшего в учреждение), клинические проявления острого респираторного заболевания у детей отсутствовали.

Данные гемограммы (табл. 1) также свидетельствовали об отсутствии воспалительного процесса.

Таблица 1

Гемограмма ЧБД при поступлении.

Показатель	Средние значения	Референсные значения (ед. измерения)
Гемоглобин	125,8±1,1	107-156 г/л
Эритроциты	4,61±0,12	3,6-5,8 10 ¹² /л
Тромбоциты	289,8±11,4	181-521 10 ⁹ /л
Лейкоциты	6,045±0,21	4,5-13,5 10 ⁹ /л
СОЭ	7,45	2-10 мм/час

Лейкоцитарная формула (%)

Нейтрофилы палочкоядерные	1,25±0,25	1-6
нейтрофилы сегментоядерные	47,4±1,65	30-74
Эозинофилы	2,29±0,42	0-5
Моноциты	6,3±0,13	1-12
Лимфоциты	43,5±1,78	25-60

Средние показатели гемограммы соответствовали возрастным референсным значениям у детей обеих групп при поступлении.

Микрофлора слизистых оболочек ротоглотки

Бактериологическое исследование включало посев мазков со слизистых оболочек ротовой полости (с поверхности миндалин и задней стенки глотки), и определение чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам: пенициллин, оксациллин, ампициллин, амоксициллин/клавуланат, цефазолин, имипенем, меропенем, аминогликозиды, эритромицин, кларитромицин, триметоприм/сульфаметаксазол, офлоксацин, норфлоксацин, левофлоксацин, цiproфлоксацин, тетрациклин, доксициклин, клиндамицин, ванкомицин, хлорамфеникол, карбенициллин, тикарциллин/тазобактам,

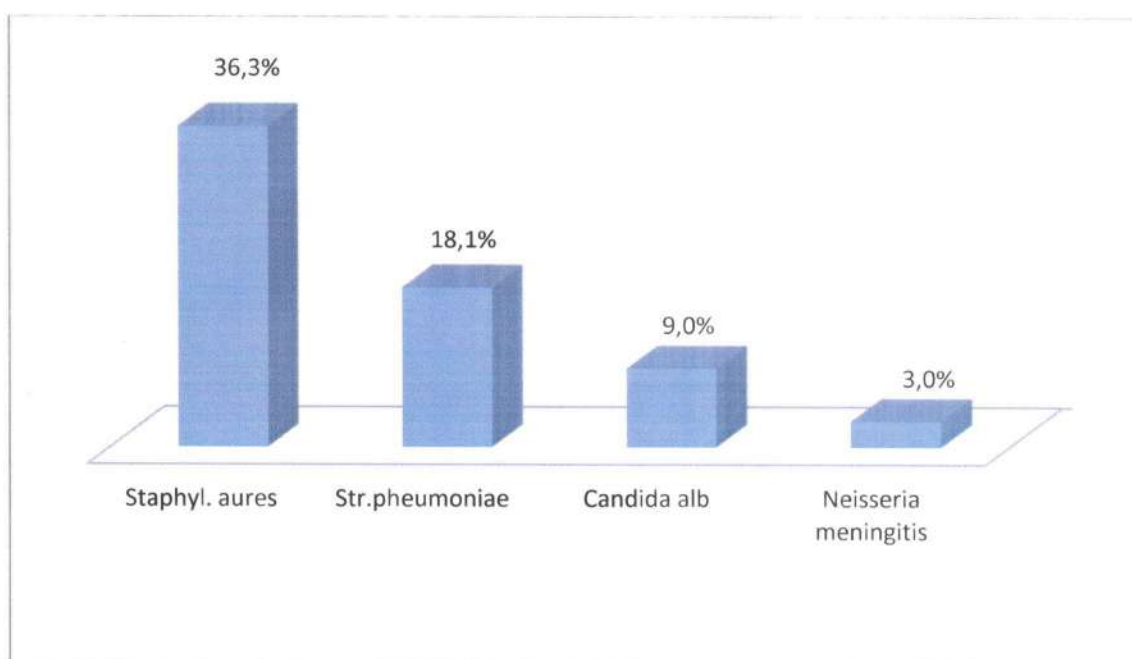
пиперацillin/тазобактам, цефаклор, цефокситин, линезолид, цефтазидим, цефтаксим, цефтриаксон, цефепарзон, цефепим.

Анализ результатов бактериологических посевов со слизистых оболочек ротоглотки показал, что при первом обследовании у всех поступивших ЧБД обнаружены микробиологические нарушения: стрептококки с уровнем 10^6 , но имелись различия в видовом их составе. Так, пневмококки найдены в 18,1% (значительном числе для популяции), а в остальных случаях были идентифицированы *Str.mitis*, *Str.salivaris*, *Str.parasanguinis*, менее известные по частоте обнаружения патогенных свойств, в отличие от *Str.pneumoniae*. Бактериологический посев сопровождался определением у стрептококков и золотистого стафилококка чувствительности к выше перечисленным антибиотикам. У одного ребенка обнаружена *Neisseria meningitis*. В числе обнаруженных облигатных культур, а также потенциальных патогенных, все штаммы, обладали устойчивостью к 9-11 антибиотикам, в том числе, к сожалению, широко используемых в педиатрической практике в последние годы (амоксиклав, цефтазидим, макролиды и др.).

Не менее важен другой факт – в 9% случаев одновременно обнаружены грибы р. *Candida* и/или сочетание со *Staph.aures* в 36,3 %, в еще большей степени устойчивых к антибиотикам (13-16).

Рис. 2

Удельный вес потенциальных возбудителей в бактериологическом посеве со слизистых ротоглотки у ЧБД при поступлении.



Не только облигатные представители микрофлоры ротоглотки, но и пневмококки и менингококк, обладали устойчивостью к широкому спектру антибиотиков (от 7 до 18).

Итак, пациенты возрастной группы 4-7 лет с повторно регистрируемыми ОРЗ, имели в предшествующем году значительное количество эпизодов ОРЗ. У большинства лечение антибиотиками и полиморбидность с самой высокой долей лор-патологии, характеризовались дисбиотическими нарушениями ротоглотки с повышенным числом детей с потенциальным патогенным носительством и отсутствием чувствительности к антибиотикам у облигатных и не облигатных представителей микрофлоры.

Дисбиотические нарушения орофарингеального локуса могли служить скрытым источником возникновения заболевания у повторно болеющих детей. Наряду с этим значим фактор обмена микрофлорой (возможность заражения окружающих), вследствие контактов с другими неизвестными носителями.

При тесном контакте с матерью (совместное проживание в номере) существует возможность взаимного обмена представителями микрофлоры ротоглотки, особенно существенная при заболевании одного из этой пары.

Представляют интерес анамнестические сведения матерей о респираторной заболеваемости в предшествующий год. Более, чем в половине случаев у них возникали ОРЗ с частотой от 3 до 5-6 раз в год, протекавших у 2-х с пневмонией, у 4-х с гайморитом, у 8-ми с обострением хронического тонзиллита. Во всех случаях осложненного течения применялось антибактериальное лечение.

Острые респираторные заболевания у ЧБД в санатории и их предупреждение.

Весьма серьезное отрицательное влияние имеет возникновение ОРЗ у ребенка при реабилитации в санатории.

При оформлении новых детских коллективов (одновременный заезд в санаторий) возникают условия для дополнительного взаимообмена микрофлорой у детей, матерей, персонала. Кроме того, свободный режим условно здоровых детей разрешает поездки на развлекательные программы, экскурсии. Исследования проводились в марте-апреле, в сезон с повышенной респираторной заболеваемостью в регионе. Дополнительно возникающие контакты могут способствовать респираторной заболеваемости ЧБД во время пребывания в санатории. Хотя наиболее тесный контакт по спальне и приему пищи имеется только с матерью.

При появлении у детей тех или иных катаральных симптомов дыхательных путей, они подлежали обязательной регистрации в картах. Учитывались любые проявления: повышение температуры, недомогание, ринит, гиперемия зева, миндалин, кашель, снижение аппетита, двигательной активности. За 3-х недельное пребывание в санатории отмечена различная численность ОР заболеваний в группе вмешательства (основной) и контрольной, поэтому целесообразно проведение раздельного анализа.

В основной группе у 5 из 20 детей зарегистрированы эпизоды появления минимальных респираторных признаков, при которых 4-м поставлен диагноз ринофарингит и 1-му – обострение хронического тонзиллита. Температура ни в одном случае не повышалась, жалоб на нарушение самочувствия не было. Отмечены чихание, незначительные кратковременные (2-4 дня) выделения из носовой полости, кашель (у 2-х). Лечение было синдромальным и кратковременным, преимущественно – закапывание в нос сосудосуживающих капель. Одному ребенку при консультации лорспециалиста назначен антибиотик внутрь (супракс), в связи с гнойными пробками на миндалинах (в ОАК воспалительные сдвиги не определялись).

В группе контроля у 15 из 19 детей возникли ОРЗ, протекавшие с повышением температуры (от 37,5° до 38,7°) у 7 детей, у 10 возник влажный продолжительный кашель, 2-м пациентам назначались антибиотики, один из них при втором эпизоде ОРЗ госпитализирован в стационар с подозрением на пневмонию (рентгенологического подтверждения в стационаре не установлено). Катаральные симптомы сохранялись не менее 5-7 дней, до 10.

Применение расчетной формулы пользы-вреда возникновения ОРЗ у ЧБД в обеих группах показало во сколько раз сократилась вероятность неблагоприятного исхода (появление ОРЗ).

Расчет критериев риска пользы-вреда свидетельствует о том, что распыление помещений бактерицидным спреем Air Fit в период пребывания ЧБД в санатории снижает риск возникновения у них ОРЗ на 57% или в 2 раза, а шансы у конкретного больного в 3,34 раза. (табл.2)

Таблица 2

Критерии риска пользы-вреда при использовании распыления Air Fit в помещении в течение 3х недель при оздоровлении ЧБД 4-7 лет в санатории.

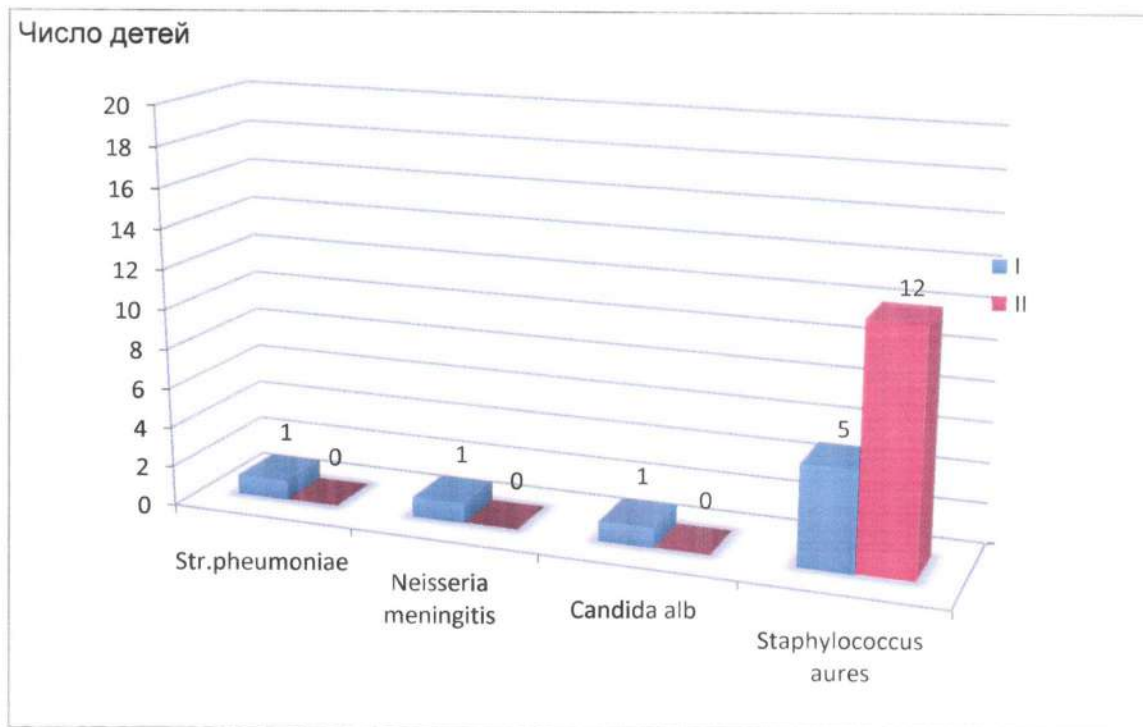
Критерии, %	Группы вмешательства и сравнения	
	значения	95% ДИ
Частота неблагоприятного события в группе вмешательства	26,3%	5,2-58,4
Частота неблагоприятного события в группе сравнения	83,3%	35,6-91,1
Сокращение абсолютного риска (CAR)	57	11,0-86,2
Относительный риск (OR)	0,58	0,9-0,86
Сокращение относительного риска (COR)	0,42	0,9-0,69
Число больных, которых нужно лечить, чтобы предотвратить неблагоприятное событие (ед)	4,14	1,9-25,7
Отношение шансов события к отсутствию события (ед)	0,75	0,43-0,99

В результатах бактериологических посевов у пациентов обеих групп при повторном исследовании (при выписке) имелись различия. В группе вмешательства обнаружен рост облигатных стрептококков, исчезли находки пневмококков, менингококка и грибов р. *Candida*. У пациентов группы сравнения имела отрицательная динамика: обнаружены *Str.pyogenes* и *Neisseria meningitis* у одного ребенка. Облигатные микроорганизмы у детей обеих групп по-прежнему обладали резистентностью к большому числу антибиотиков (рис. 3).

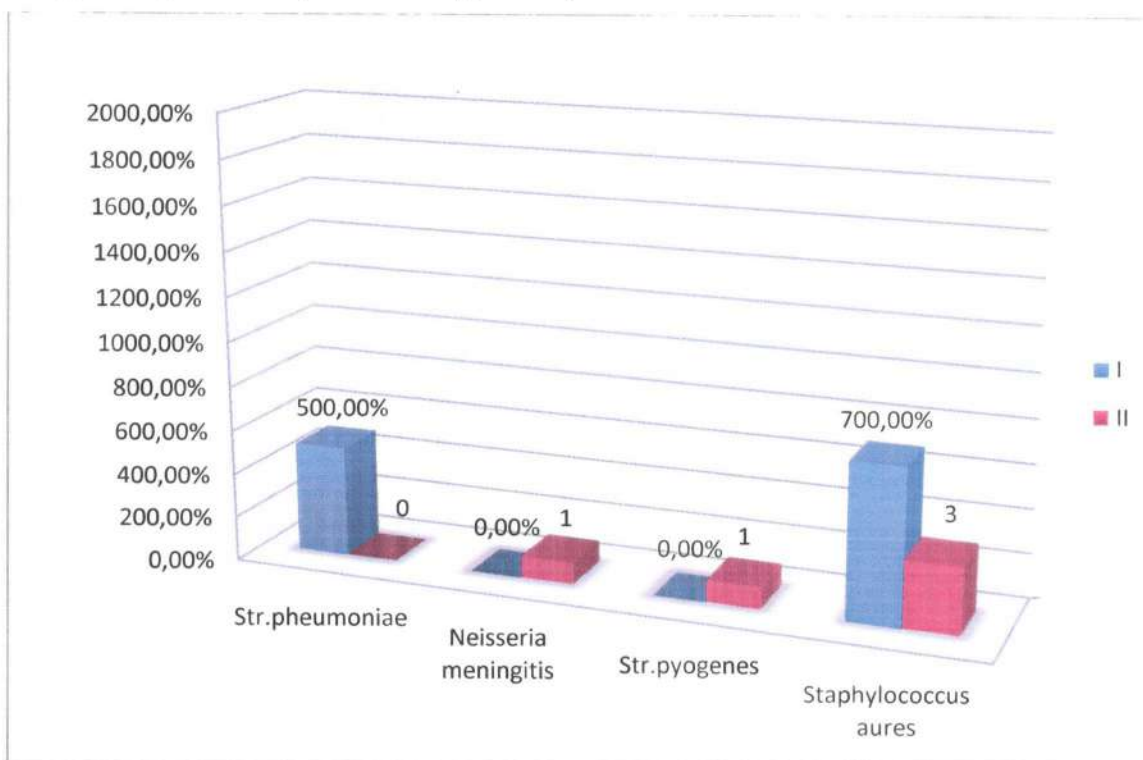
Рис. 3

Результаты высевок потенциальных возбудителей при бактериологическом анализе мазков со слизистых ротоглотки в динамике (поступление-выписка) в каждой из групп (абс).

А. Группа вмешательства (I и II обследование)



В. Группа сравнения (I и II обследование)



Возможно, позитивная направленность микробиологических результатов обусловлена рядом факторов: связана с распылением бактерицидного спрея и

уменьшением бактериальной обсемененности, положительным иммунотропным влиянием эфирных масел кедра, а также улучшением состояния ребенка, реже болевшего ОРЗ.

Серьезного внимания заслуживает анализ заболеваемости матерей в период их пребывания с ребенком. Так, в контрольной группе у 9 из 15 матерей (усл. 60%) возникли ОРЗ, при этом совпадающие по срокам с заболеванием ребенка в 7 из 9 случаев (усл. 77%). Анамнез данных матерей свидетельствовал о том, что в течение предшествующего года они неоднократно (от 2-3 до 5-6 раз за год) переболели ОРЗ, принимая антибиотики, в трети случаев лечились по поводу хронического тонзиллита или гайморита.

Расчет показателя заболеваемости у матерей в период совместного пребывания в санатории показал, что при ОРЗ ребенка увеличивается риск возникновения ОРЗ у матерей в 3,5 раза, у 2-х из 3-х заболевших матерей отмечено совпадение этиологической доли факторов. Т.е. положительное влияние аэрации помещений способствует снижению заболеваемости и у ЧБД, и у их матерей при совместном размещении.

Таким образом, клинико-лабораторные исследования по результатам предупреждения ОРЗ позволяют заключить:

- повторно болеющие дети 4-7 лет имеют частоту ОРЗ в предшествующий год $7,9 \pm 1,2$, систематическое использование антибиотиков (84,5%), наличие сопутствующей полиморбидности с высокой долей лорпатологии (53,5%); характеризуются дисбиотическими нарушениями орофарингеальной области с учащением носительства потенциальных возбудителей (пневмококка, грибов *p.Candida*, менингококка, золотистого стафилококка 10^4 и $>$) и ростом антибиотико-устойчивых облигатных стрептококков и стафилококков.
- частота возникновения ОРЗ в санатории определяется применением распыления бактерицидным спреем помещений, использование Air Fit способствует снижению ОРЗ, облегчению их течения, улучшению микробиоценоза ротоглотки.
- аэрация помещений бактерицидным спреем оказывает положительное влияние на предупреждение ОРЗ у матерей, находившихся совместно с ребенком.
- при распылении спреем из эфирных масел зеленой массы хвойных деревьев Сибири (кедра) Air Fit нежелательные реакции не возникали.

Выявление носительства криптоспоридий и ротавирусов в пробах кала часто болеющих детей.

Одним из показателей измененной реактивности состояния ЧБД при поступлении может свидетельствовать обнаружение носительства в образцах кала криптоспоридий и ротавирусов (в первом анализе) в целом по группе. В анамнезе детей до 3-х лет у 18% имелись сведения о перенесенной ротавирусной инфекции, но ее рецидивирующее течение отмечено лишь у 1 из 39 (2%) (в анализе которого в санатории ротавирус не найден), в остальных случаях в течение года у детей стул был стойко оформленным, как по анамнезу, так и при нахождении в санатории.

Выполнение дополнительного исследования проб кала 39 пациентов для выявления криптоспоридий и ротавирусов было продиктовано результатами многочисленных наблюдений авторов, определивших преимущественную частоту встречаемости этих возбудителей у следующих контингентов:

- детей младшего возраста, имеющих дефекты в механизмах иммунной защиты;
- при хронических заболеваниях с поражением дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта.

Этим параметрам соответствовал наблюдаемый нами контингент. Лабораторные исследования в санатории проведены у 39 детей двукратно (при поступлении и при выписке). Неожиданным было значительное число пациентов, имевших первоначальные положительные ответы в анализах на криптоспоридии и ротавирусы. Криптоспоридии обнаружены в 17,9% ротавирусы в 10,2%. Совпадение положительных ответов составило 75% из числа детей с выделением ротавирусов и 42,8% из числа, выделявших криптоспоридии.

Во всех случаях в момент выявления возбудителей какие-либо жалобы на клинические нарушения пищеварительной системы отсутствовали, стул был оформленным, болевые ощущения тоже отсутствовали.

Все отмеченное позволяет признать факт обнаружения патогенов у ЧБД носительством. У всех 7 пациентов с выявлением криптоспоридий более часто определялись отягощающие факторы, одновременно с частотой ОРЗ до 10-11 раз в предшествующий год ($8,3 \pm 1,1$), по сравнению в целом по группе $7,9 + 1,2$ раза отмечено также наличие сопутствующей лор патологии более часто регистрируемой, чем в целом по группе наблюдаемого контингента (71,4 против 53,8 %).

У большинства имелись хронические заболевания лорорганов (хронический тонзиллит и/или – аденоидит (у 5), бронхолегочной системы (у 2): рецидивирующий бронхит, реконвалесценция пневмонии). Кроме того, 2 ребенка состояли на диспансерном учете у невролога, 2 – у гастроэнтеролога (ДЖВП) и 1 у нефролога (ИМВП).

В раннем анамнезе (до 1г) были указания на неблагоприятное течение беременности, родов у матерей и низкие показатели по шкале Апгар при рождении ребенка (2), мед.отвод от прививок (1). Эти показатели регистрировались также чаще, как и перечисленные ранее, чем в целом у всей группы.

В гемограмме детей, выделивших криптоспоридии, несмотря на соответствие усредненных показателей возрастным значениям, отмечены ниже нормы: число тромбоцитов (у 2), нейтропения (отсутствие палочкоядерных нейтрофилов и снижение сегментоядерных форм (у3).

Показатели гемограммы ЧБД с обнаружением в пробах кала криптоспоридий

Таблица

Показатель	Результат	Единица изменения
Эритроциты	4,36	$10^{12}/л$
Лейкоциты	5,5	$10^9/л$
Тромбоциты	201,5	$10^9/л$
Гемоглобин	121,1	г/л
СОЭ	7,2	Мм/час
Формула: палочкоядерные	0,5	%
Сегментоядерные нейтрофилы	38,7	%
моноциты	6	%
лимфоциты	54,6	%

В посевах мазков со слизистой оболочки ротоглотки у ЧБД с выявлением в кале криптоспоридий (7), обнаружены в монокультуре *Streptococcus pneumoniae*(4) *mitis* (1), *parasanguinis* (2) и сочетание с *Neisseria meningitis* (1), т.е. состояние микробиоценоза слизистой носоглотки, также как и общее состояние в целом, было ещё более неблагоприятным, чем в целом по группе, свидетельствуя о наличии большого числа потенциально значимых возбудителей (пневмококки, менингококк, грибы) на слизистых ротоглотки, а также одновременно носительство в ЖКТ криптоспоридий.

Во время пребывания в санатории детей с указанным носительством в ротоглотке потенциальных возбудителей у 2 из них возникли ОРЗ, протекавшие с повышением температуры, потребовалось назначение антибиотиков. Связь этиологии возникшего ОРЗ с первоначальным носительством пневмококка или менингококка не установлена. А при выписке потенциальные возбудители в ротоглотке не обнаружены.

Повторное исследование проб фекалий при выписке детей из санатория показало, что ротавирусы совсем не обнаружены, что свидетельствовало о кратковременности носительства вируса, в периоде реабилитации. Криптоспоридии выявлены у 4-х детей. Представляется полезным отдельно рассмотреть результаты оздоровления у обеих групп детей (основной и сравнения) в зависимости от комплекса проводимых мероприятий даже при малочисленности групп.

В группе вмешательства у 2 из 4 с первоначально положительными результатами на криптоспоридии, повторно они не найдены, в группе сравнения они сохранились у всех обследованных (2 ребенка с ранее положительными ответами, третий не обследован по технической причине).

Специального лечения в связи с обнаружением носительства потенциальных возбудителей (менингококка, пневмококков, гр.Candida) на слизистых ротоглотки не проводилось. Однако реабилитация в санаторий в группе вмешательства, использовавшей снижение бактериальной обсемененности путем аэрации спреем, обусловила уменьшение или отсутствие эпизодов ОРЗ в санатории с проявлением эффекта санации потенциальных возбудителей.

Специфическое лечение при криптоспориidioзе отсутствует. Следовательно дополнительных медикаментозных препаратов детям не назначали. Тем не менее, выявление носительства криптоспоридий служит маркером потенциального (и по заболеваемости ребенка и по возможности распространения) неблагоприятия, обнаруженного в столь высоком числе у ЧБД.

Криптоспоридии – существенный маркер нарушения защитных механизмов иммунитета ЧБД. Следует подчеркнуть целесообразность использования аэрации спреем помещений, которое позволяет снять избыточную нагрузку в период реабилитации пациентов, как вследствие микробиологической санации, так и путем сокращения респираторных заболеваний у ЧБД, что крайне важно и для таких показателей, как элиминация носительства ротавирусов и криптоспоридий.

Как отмечено, при выписке экскреция ротавирусов исчезла у всех (имелось лишь кратковременное вирусное носительство, и сокращение носительства криптоспоридии не выявлялись в половине случаев (2 из 4) в группе вмешательства, при его сохранении полностью у детей группы сравнения (2).

Таким образом, результаты дополнительного исследования состояния микробиоценоза кишечника свидетельствует о его нарушении, как ещё более глубоком дефекте в иммунном ответе, и возникающей необходимости профилактики ОРЗ.

Исследования последних лет, доказали, что микрофлора организма представляет единую микрoэкологическую систему, способную к саморегуляции, при этом микробиота – «незаслуженно обделенный невидимый метаболический орган». Один из принципов взаимодействия микробиоты и организма - метаболическая интеграция. Одна из 3-х основных функций микрофлоры – метаболическая, поддерживающая энергетический баланс организма человека. Микробиом обеспечивает неспецифическую резистентность организма. Изменение уровня микробных клеток в локусе ротоглотки приводит к изменению их функциональной активности и накоплению конечных продуктов метаболизма, повышает вероятность реализации их патогенных свойств, запускает инфекционный процесс. Потенцирующий эффект значим при длительном воздействии или коротких «светлых» промежутках (например у ЧБД). Микробиологический метод исследования не дает полного представления о функциональной активности микробиоты. Необходимую информацию для определения метаболитов получают при использовании методов газожидкостной хроматографии (ГЖХ).

Быстро и точно с помощью ГЖХ можно оценить состояние исследуемого локуса для определения уровня и спектра КЖК (короткоцепочечных летучих жирных кислот.) В профиле КЖК выделяют следующие основные кислоты: уксусная (C2), пропионовая (C3), масляная (C4), изомасляная (iC4), валериановая (C5), изовалериановая (iC5), капроновая (C6), изокапроновая (iC6). Наибольшую долю в спектре КЖК занимают кислоты длинной цепи C2-C6. Основными КЖК, вырабатываемыми микрофлорой, являются C2, C3, C4 кислоты, составляющие 98-99% спектра КЖК. Соотношение их концентраций в слюне у взрослого человека составляет 80:17:3 %, в фекалиях – 60:20:20% [22,23]

КЖК являются основными продуцентами ферментации микробов и образуются при расщеплении основных продуктов обмена – углеводов, белков, жиров и нуклеиновых кислот. Мукополисахариды и полисахариды расщепляются анаэробными бактериями, основной и условно патогенной микрофлорой. Бактерии, использующие в своей жизнедеятельности углеводы, принято называть сахаролитическими, белки –

протеолитическими. При расщеплении углеводов образуются неразветвленные КЖК – С2 – С4, при расщеплении белков, поступающих с пищей, а также при воспалительных реакциях – iC4, iC5, iC6 . Существенным источником исходных субстратов является сам организм – гликопротеиды слизи, специфическая оболочка эпителия – гликокаликс, отмершие и отделившиеся от основного пласта клетки эпителий и белки. Бактерии, продуцирующие определенный тип КЖК, осуществляющие метаболические функции делят: на ацетат – продуцирующие, пропион-продуцирующие, бутират-продуцирующие. Количественный синтез КЖК определяется локусом его образования. В большинстве случаев КЖК используются эпителиоцитами локуса: идут на энергетические потребности (до 80% необходимой энергии).

Неразветвленные кислоты участвуют в обмене веществ. КЖК, участвующие в поддержании постоянства гомеостаза, регулируют виды обмена, участвуют в метаболических процессах. Известно, что ацетат нормализует кровообращение, пропионат способен оказывать антибактериальное действие, блокировать адгезию патогенных микроорганизмов.

КЖК обеспечивают формирование неспецифической резистентности, участвуя в иммунных реакциях. Наибольшая доказанность в регуляции иммунитета принадлежит бутирату. Бутират (С4) регулирует адаптивные реакции и на уровне локального микробиоценоза и на уровне всего макроорганизма.[24]

В последнее десятилетие активно изучается функциональная активность микрофлоры при заболеваниях лор-органов и орофарингеальной области, меньшее внимание уделено состоянию метаболической активности бактерий различных биотопов у детей с повторными респираторными заболеваниями.

Метаболическая активность микроорганизмов ротоглотки и кишечника

Микрофлора человека является системой человека, объединяющей результаты функциональной деятельности отдельных биотопов, главным из них является пищеварительный тракт, при этом каждый локус характеризуется своеобразием. Представлялось целесообразным рассмотреть не только метаболической активности микроорганизмов ротоглотки, как наиболее часто поражаемой зоны у ЧБД, но и кишечника, как самого большого иммунного органа.

Метаболическая активность микроорганизмов ротоглотки и кишечника ЧБД обследована двукратно: I- анализ при поступлении, для характеристики ее состояния в " спокойный", межморбидный период;

II- анализ при выписке для оценки реабилитационных мероприятий. При микробиологическом исследовании посевов со слизистой ротоглотки в 1-ом анализе у ЧБД обнаружено носительство пневмококков, менингококка, грибов р. *Candida*., наличие антибиотикорезистентности облигатных стрептококков и стафилококков, а в фекалиях - носительство ротавирусов и криптоспоридий (маркеры, свидетельствующие о иммунном неблагополучии). Риск развития инфекционного процесса определяется состоянием колонизационной резистентности микрофлоры, зависящей от состояния количественных и качественных показателей, функционирования микробиоты. Отклонения способствуют нарушению питания клеток, тканевому повреждению слизистых и более глубоких слоев. При инфекционном процессе важны временные интервалы для восстановления. С изложенных позиций представляется существенной характеристика метаболической активности микробиоты в период " спокойный", вне острого респираторного заболевания у ЧБД. Общий уровень (ОУ) кислот, продуцируемых совокупностью микроорганизмов ротоглотки, имея разнонаправленные сдвиги (в половине случаев в сторону повышения и в половине - в сторону снижения) в целом был компенсированным процессом. Аналогичная ситуация имела в отношении содержания масляной кислоты (C4), обеспечивающей преимущественно энергетические (питание) ресурсы клеток. Однако сумма изоферментов у всех ЧБД превышала референсные значения, особенно показателей изомасляный, изокапроновый кислот, что свидетельствовало о повреждении слизистых ротоглотки.

В метаболической активности микрофлоры кишечника выявлено существенное разнообразие и структурный дисбаланс: наряду с гиперпродукцией определен дефицит основной кислоты (C2) , т.е. имелось умеренное угнетение метаболической активности микрофлоры кишечника. Одновременно отмечен косвенный признак нарушенного энергообеспечения кишечного эпителия (C4).

Катамнестическое наблюдение.

Катамнестическое наблюдение проведено путем телефонного контакта через 3 месяца (на 1.08.2017 г.) у 27 из 39 ЧБД (69,2%), после реабилитации в санатории. При опросе родственников отмечено: дети чувствуют себя удовлетворительно, активны, аппетит хороший, оздоровлением довольны, стационарное лечение не требовалось,

необходимость в антибиотиках сократилась с 84% (при поступлении в санаторий) до 14,8% (по 2 ребенка в каждой из групп (вмешательства и сравнения), получавших за это время антибактериальное лечение. ОРЗ возникали на 1-ом месяце приезда домой у обеих групп с равной частотой (у 9 из 14 основной группы и у 8 из 13 группы сравнения) возникли заболевания, протекавшие в легкой форме, кратковременно. Повторные ОРЗ имели место у 3 детей I и 3 детей II группы. ОРЗ с повышенной температурой (выше 38,5) в течение 1-2 дней наблюдались у 3-х из I группы (21,4%) и у 4-х детей из II группы (30,7%). Отличие составили бактериальные осложнения: они возникли у 3 детей контрольной группы (бронхит-1), (отит-1), (конъюнктивит-1).

Т.О. Катамнестическое наблюдение подтвердило необходимость проведения реабилитационных мероприятий ЧБД в возрасте 4-7 лет путем аэрации помещений бактерицидным спреем.

V. Заключение:

Т.О. выполненные клинико-лабораторные исследования у ЧБД в период реабилитации позволяют заключить:

пациенты возрастной группы 4 - 7 лет характеризуются частотой предшествующих ОРЗ за год 7,9 $\pm$ 1,2, и использованием антибиотиков в 84,6%, сопутствующей полиморбидностью, с самой высокой долей (53,8%) хронический лор заболеваний. При специальных исследованиях установлено, дисбиотические нарушения орофарингеальной области с обнаружением носительства пневмококков, менингококков, грибов *p.Candida* и антибиотикорезистентных стрептококков, стафилококков и в пробах кала - экскреции криптоспоридий и ротавирусов.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости сокращения у ЧБД ОРЗ. С этой целью использован альтернативный метод, основанный на применении распыления в помещении бактерицидного спрея AirFit (из хвои кедра), позволяющий снизить бактериальную обсемененность окружающей среды.

Аэрация помещения в течение срока реабилитации (3 недели) способствовала достоверному уменьшению ОРЗ, облегчению их течения в этот период и сокращению назначаемого антибактериального лечения в последующие 3 месяца.

Показано улучшение условий, способных предупреждать респираторную заболеваемость: элиминация потенциальных возбудителей в ротоглотке, уменьшение носительства в ЖКТ ротавирусов и криптоспоридий, появление тенденции к выставлению метаболической активности микроорганизмов обоих локусов.

Одновременно сократилась заболеваемость матерей (как источника), находившихся совместно с ребенком в помещении, имевших совпадений частоты возникновения ОРЗ.

Пациент, находясь в помещении и вдыхая эфирные масла сибирского кедра, инактивирует возбудителей инфекций верхних и нижних дыхательных путей. Происходит улучшение микрофлоры кишечника, активизируется работа ферментов антиоксидантной защиты, опосредованно повышается иммунная защита организма.

Положительные результаты, полученные у ЧБД без дополнительной медикаментозной нагрузки, и в отсутствие каких-либо побочных эффектов от распыления бактерицидного спрея AirFit, позволяет позитивно оценить исследование.

Полученные положительные результаты позволяют рекомендовать использовать спрей AirFit в помещении для снижения ОРЗ в период реабилитации в санатории.

Литература

1. Доклад главного эпидемиолога России А. Ю. Поповой на IX Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням 30.03.2017 г.
2. Иммунопрофилактика. /Справочник. Ред. Таточенко В.К., Озерецковский Н. А., Федоров А.М., М., 2014, стр. 278.
3. Макарова З. С. Часто болеющие дети и их реабилитация в условиях детской поликлиники // Ж. Поликлиника, М., 2005, №1, стр. 14.
4. Заплатников А.Л., Коровина Н.А. Гирина А.А. и др.
Профилактика рекуррентных респираторных инфекций у часто болеющих детей.
//Вопросы практической педиатрии, 2010, т5, №6, стр. 55-60
5. Петров В.А., Горелов А.В., Медведева Т.О. Клинико-экономическая оценка применения лекарственных препаратов для профилактики и лечения ОРИ у детей
//Детские инфекции, 2012, т. 11, №3, стр. 1-7.
- 6 Острые респираторные заболевания у детей: лечение, профилактика. Научно-практическая программа. Ред. А.А. Баранов, Союз педиатров России. М., 2002, стр. 72.
- 7 Иммунотерапия. Руководство под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атаулаханова М., Гэотар, Медиа, 2011, стр. 672.
8. Иммуномодулирующие эффекты анаферона детского, проявляющиеся при лечении детей с рецидивирующими респираторными инфекциями. Ред. Ф.И. Ершов, С.Петербург, 2009 с.52-53.

9. Бондаренко В.М. // Молекулярно-клеточные механизмы терапевтического действия пробиотических препаратов // Фарматека, 2010, №2, стр. 26-32.
10. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. Ред. М. П. Костинов, А.Г. Чучалин, М., 2016, стр. 128.
11. Методические рекомендации "Обоснование, опыт, лечение и профилактика острых респираторных вирусных инфекций препаратами рекомбинантного интерферона. Ред. В.Ф.Учайкин, 2015, с 47.
12. Учебное методическое пособие "Стратегия и тактика интерфероно и иммунотерапии в лечении часто и длительно болеющих иммунокомпрометированных детей. Ред. Нестерова И.В., 2016, с 24
13. Романцев М.Г. Рациональная фармакотерапия часто болеющих детей.
С-Петербург, 2006, с 93.
14. Караулов А.В. Дисфункция иммунитета при респираторных заболеваниях.
Нужны ли иммуномодуляторы у ЧБД? // Вопросы современной педиатрии.
2015, №2, с.260-264.
15. Александро Фиокки /Роль иммуностимуляторов в профилактике рецидивирующих респираторных инфекций. -миф и реальность// Дет.больница Рима// Материалы конгресса-от мифа к реальности", 7 издание, 7-8 II 2013г Милан.
16. Определение биологической активности эфирных масел с помощью био-систем IN VITRO//Химия растительного сырья, 2013, №3, стр.149-153,Н.А.Поляков, Н.В.Дубинская.
17. Биологическая активность эфирного масла древесной зелени сосны сибирской (PINUS SIBIRICA) и его отдельных фракций с использованием тест-систем IN VITRO// Фармацевтическая химия, 2013, №12, стр.4-9, Н.А.Поляков, В.А.Дубинская.
18. Воздействие эфирных масел растений сибирского региона на условно-патогенные микроорганизмы// Химия растительного сырья 2009, №4, стр. 78-82, Е.Г. Струкова, А.А. Гонтова, Л.С. Соколова.
19. Антиоксидантная активность эфирных масел некоторых дикорастущих древесных растений Сибири//Вестник КрасГАУ, 2017, №2, стр. 141-147, Е.Е.Савельева.
20. Создание "квазиприродной" среды обитания человека с использованием терпеноидов хвойного леса. // Вестник КрасГАУ 2014, №11, стр.155-159, Е.А.Ефремов, Р.А.Назирова, А.А.Ефремов.

21. Патент № 2622994 «Способ повышения иммунитета человека и композиция для его осуществления» // автор: В.В. Колесник (RU), 2017.
22. Ардатская М.Д., // Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта // дисс.докт.м.н.М.2003 стр.35.
23. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лабезник Л.Б., Минушкин О.Н., Орешко Л.С., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Суворов А.Н., Хавкин А.И., Шендеров Б.А. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2015, №5, стр.13-50.
24. Микробиоценозы и здоровье человека; руководство для врачей// ред. В.А.Алешкин, С.С.Афанасьев,А.В. Караулов, издательство Династия 2015, стр. 548.